



HAL
open science

Démarche diagnostique dans les paragangliomes et les phéochromocytomes : revue de la littérature à propos d une observation

Nicolas Zabel

► To cite this version:

Nicolas Zabel. Démarche diagnostique dans les paragangliomes et les phéochromocytomes : revue de la littérature à propos d une observation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01732041

HAL Id: hal-01732041

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732041>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Générale
par

Nicolas ZABEL
le 26 janvier 2010

Démarche diagnostique dans les paragangliomes et les
phéochromocytomes.

Revue de la littérature à propos d'une observation.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Etienne ALIOT	Président
M. le Professeur Laurent BRESLER	Juge
M. le Professeur Jean-Pierre VILLEMOT	Juge
M. le Professeur Pierre OLIVIER	Juge
Me le Docteur Mihaela MURESAN	Membre invité

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de

Médecine Générale

par

Nicolas ZABEL

le 26 janvier 2010

Démarche diagnostique dans les paragangliomes et les
phéochromocytomes.

Revue de la littérature à propos d'une observation.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Etienne ALIOT	Président
M. le Professeur Laurent BRESLER	Juge
M. le Professeur Jean-Pierre VILLEMOT	Juge
M. le Professeur Pierre OLIVIER	Juge
Me le Docteur Mihaela MURESAN	Membre invité

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Paul SADOUL - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET –
Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Marie GILGENKRANTZ Simone
GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH - Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY
Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI - Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT
Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET
Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET
Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER - Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET
Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL
Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE - Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Bruno CHENUÉL

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERRON – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)
Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD
2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)
Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)
Docteur François SCHOONEMAN
2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)
Docteur Lina BEZDETNAYA épouse BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)
Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (*Génétique*)
Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)
Docteur Anne-Christine RAT

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOJVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT - Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY - Professeur Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-Pierre CRANCE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

**A notre maître et président de thèse,
Monsieur le Professeur Etienne Aliot,
Professeur de Cardiologie et Maladies Vasculaires.**

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer ce travail il y a trois ans et m'avez toujours patiemment encouragé malgré l'incertitude entourant chaque fois son degré d'avancement.

**A notre maître et juge,
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Villemot,
Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire,
Chevalier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur.**

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Votre sollicitude a été pour moi un grand soutien.

**A notre maître et juge,
Monsieur le Professeur Laurent Bresler,
Professeur de Chirurgie Générale,
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous en suis d'autant plus reconnaissant que je n'ai pas su profiter pleinement de votre expérience sur le sujet.

**A notre maître et juge,
Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER,
Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire.**

Soyez assurés de ma gratitude pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et pour la disponibilité dont vous avez fait preuve.

**A notre membre invité,
Madame le Docteur Mihaela MURESAN,
Médecin en Endocrinologie.**

Chère Mihaela, ta compétence n'ayant pour équivalents que ta gentillesse, ta disponibilité et ta capacité à travailler avec moi dans un certain contexte d'urgence, sois assurée de ma totale dévotion.

A nos patients et plus particulièrement à madame U.,

nous, médecins, ne vous porterons jamais assez d'attentions.

A mon fils Achille,

Même un océan ne peut nous séparer. N'oublie pas d'embrasser ta maman pour moi.

A ma mère et à mon père,

Vous ne m'avez jamais abandonné et m'avez soutenu dans les moments difficiles des années récentes. Vous avez été formidables. Merci.

Vous avez le droit de prendre une cuite maintenant.

A mon frère bien-aimé,

Mon pote aussi. Je plains les frères qui ne partagent pas notre intimité. Elle ne d'altèrera jamais. N'en doute pas un instant.

A ma grand-mère Marie-Rose, à mes grand-pères Henri et Ernest,

Aussi divers soient-ils, vos héritages sont précieux.

A ma grand-mère Elisabeth,

Que ton nom soit sanctifié. Et que si ta volonté est faite sur la Terre comme au Ciel, tu puisses partir avec un téléphone portable.

A Chantal et Jean-Pierre,

Je n'oublie pas les merveilleux moments que je j'ai passé chez vous. Je vous embrasse bien fort tous les deux.

A Christou,

Ma chère cousine, ma plus belle histoire d'amour.

A Anne-Lyse et à Guillaume,

Vivement les dizaines de Noël et de vacances qu'on passera encore ensemble.

A Bertrand,

mon frère, aussi. Dommage que la femme de ma vie soit un homme. Et poilue avec ça.

A la famille Gruel,

Votre maison doit encore résonner de nos rires. Merci pour votre extrême générosité.

A Ali et à sa maman, à Florence, Anne, Charlotte, Manu, Alice, à Toto, Karine, Lulu, JC, à Hankey, Ghost, Zozo, Kéné,...

Vous tous, mes copains, toutes ces merveilleuses conneries qu'on a faites ensemble, tous les pays de dingue qu'on a traversé avec presque rien, cet univers qu'on a inventé et que je ne me résous pas à abandonner.

A tous ceux et surtout celles que je ne peux citer,

J'espère avoir été au moins votre plus beau cauchemar.

Aux docteurs Boulay et Millot (les quatre),

Vous me faites bénéficier chaque jour de votre expérience et de votre soutien. Je vous en remercie profondément. Bruno Boulay, vous m'avez incité à continuer à faire partie de votre service et ce en dépit de tous les guide-lines, sachez que j'adhère tout à fait à votre diagnostic.

Aux filles du service D'HGE de Saint-Dié,

Vous êtes pour beaucoup dans le vif bonheur que j'ai chaque matin à grimper les marches du 3^o étage. Je tâcherai de ne jamais oublier de faire un lit de temps en temps et que le dimanche, c'est TCM! Courage, la France vous regarde!

Aux docteurs Bragard et Ulmer (pour ne citer qu'eux)

Je vais enfin vous priver du plaisir de me demander chaque jour depuis un an :

« Alors Zabel, cette thèse, hmmm? »

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

<u>Introduction</u>	p. 22
<u>I/ Observation</u>	p. 25
1) Consultation initiale: découverte d'un HTA chez une jeune femme	p. 26
2) Antécédents	p. 26
3) Interrogatoire	p. 26
4) Examen clinique lors de la première consultation cardiologique	p. 27
5) Electrocardiogramme	p. 27
6) A l'issue de cette consultation, sont demandés les examens suivants:	p. 28
a) Un bilan hydro-électrolytique sanguin	p. 28
b) Une recherche d'hypertension artérielle secondaire notamment à une anomalie endocrinienne	p. 28
c) Une imagerie anatomique par scanner abdominal	p. 28
7/ Ce premier bilan oriente, grâce aux données biologiques (profil sécrétoire noradrénergique) et radiologiques vers un paragangliome	p. 29
a) Scintigraphie au MIBG	p. 29
b) Pour préciser la nature de cette accumulation de traceur dans la région cardiaque, on réalise une IRM	p. 29
c) TEP au FDG	p. 31
d) TEP au FDopa	p. 33
e) Scintigraphie à l'Octréotide marqué	p. 34
8/ On décide l'exérèse chirurgicale des paragangliomes	p. 34
a) Coronarographie pré-opératoire	p. 34
b) Exérèse chirurgicale des paragangliomes	p. 34

9/ On complète le bilan par une étude génétique	p. 35
10/ Prise en charge des lésions digestives	p. 36
a) Fibroscopie gastrique et écho-endoscopie	p. 36
b) Anatomico-pathologie	p. 36
c) Exérèse chirurgicale des GIST	p. 36
11/ Surveillance clinique, biologique et radiologique	p. 37
<u>II/ Caractéristiques générales des paragangliomes et des phéochromocytomes</u>	p. 38
1/ Rappels	p. 39
2/ Synthèse des catécholamines	p. 39
3/ Catabolisme des catécholamines	p. 41
4/ Rappel succinct des effets physiologiques des catécholamines	p. 42
5/ Définition et caractéristiques générales des paragangliomes et des phéochromocytomes	p. 43
a) Les paragangliomes associés au système parasympathique	p. 44
b) Les paragangliomes associés au système sympathique et les phéochromocytomes	p. 46
c) D'autres tumeurs dérivent des cellules des chaînes ganglionnaires sympathiques et parasympathiques	p. 47
<u>III/ Manifestations cliniques liées aux paragangliomes/phéochromocytomes</u>	p. 49
<u>IV/ Diagnostic biochimique des tumeurs sécrétantes de la chaîne paraganglionnaire</u>	p. 54
<u>V/ L'imagerie dans les paragangliomes/phéochromocytomes</u>	p. 61
1/ L'imagerie anatomique	p. 62
a) Le scanner abdomino-pelvien	p. 62
b) L'IRM	p. 62
2) L'imagerie fonctionnelle des tumeurs à cellules chromaffines	p. 63
A) Imagerie fonctionnelle assez spécifique	p. 64

a) la scintigraphie au MIBG	p. 64
b) La tomographie par émission de positons couplée à la scintigraphie	p. 65
B) Imagerie fonctionnelle moins spécifique	p. 66
a) La scintigraphie à l'octréotide marqué	p. 66
b) Le TEP au 18FDG	p. 67
c) Autres modalités d'imagerie fonctionnelles non spécifiques à venir	p. 67
3) Conclusion	p. 70
<u>VI/ Enquête oncogénétique</u>	p. 71
1) le gène de Von-Hippel-Lindau (VHL)	p. 72
2) le gène RET pour la Néoplasie Endocrine Multiple de type 2	p. 73
3) le gène NF1 pour la Neurofibromatose de type 1 (Recklinghausen)	p. 73
4) les gènes SDHB, SDHC, SDHD et le gène hSDH5 pour les paragangliomes/phéochromocytomes héréditaires et la dyade de Carney-Stratakis	p. 74
a) Rappels	p. 74
b) Les gènes SDH B, C, D pour les paragangliomes/phéochromocytomes héréditaires	p. 75
c) Le gène hSDH5 pour les paragangliomes/phéochromocytomes héréditaires	p. 76
d) Les gènes SDH B, C, D impliqués dans la dyade de Carney?	p. 76
<u>VII/ Démarche diagnostique globale pour les paragangliomes/phéochromocytomes</u>	p. 81
1) Chez quels patients rechercher des paragangliomes/phéochromocytomes?	p. 82
2) Quelle imagerie réaliser ensuite?	p. 82
3) Chez qui réaliser une enquête oncogénétique et quels tests pratiquer?	p. 83
4) Quel suivi proposer aux patients porteurs de paragangliomes ou et de phéochromocytomes?	p. 85
<u>Conclusion</u>	p. 87

Résumé

p. 89

Bibliographie

p. 91

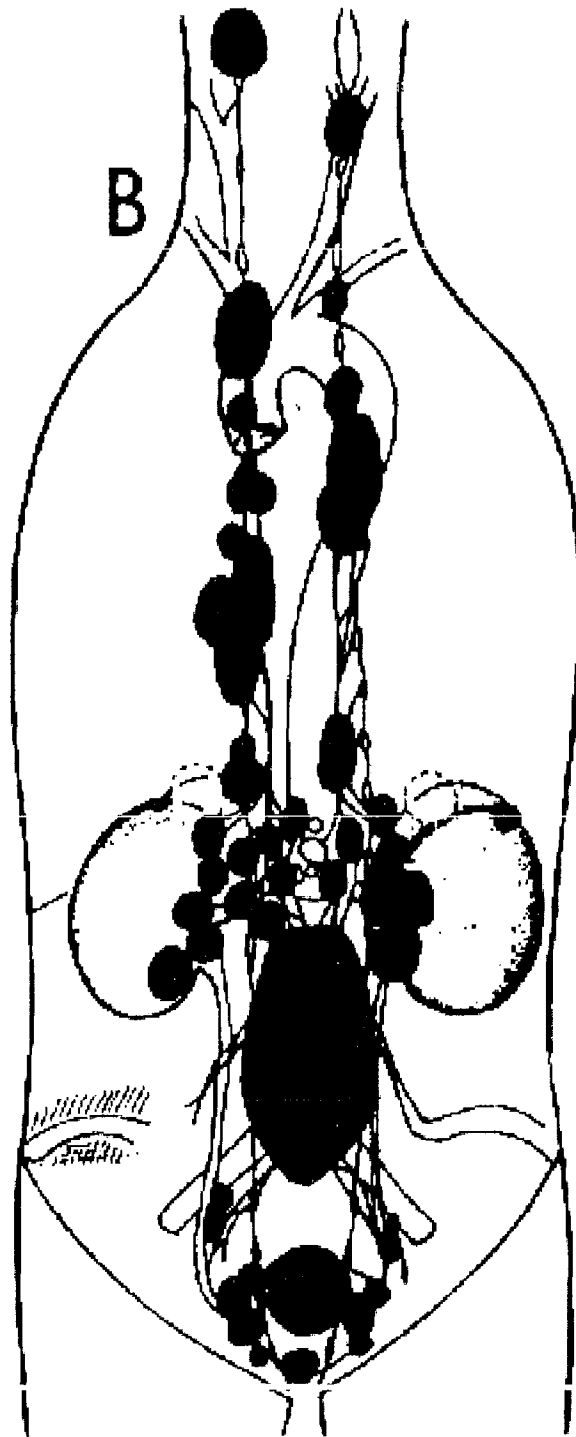


Schéma emprunté au livret d'information 2006, rédigé par le Dr Anne-Paule Gimenez-Roqueplo pour le réseau multi-disciplinaire de recherche clinique dédié à la prise en charge du paragangliome héréditaire (PGL.NET)

INTRODUCTION

La première description d'un phéochromocytome, en 1886, est due à Félix Frankel qui relate le cas d'une patiente qu'il croit décédée d'un cancer des glandes surrénales. Le terme est pour la première fois utilisé en 1912, et correspond à une coloration particulière du tissu surrénalien après fixation au chromate.

Les paragangliomes ont la même origine embryologique et la même structure histologique que les phéochromocytomes. Ils dérivent des paraganglions, tissus neuro-endocrines largement répandus de la base du crâne à l'épididyme qui constituent le système nerveux sympathique (tissu chromaffine) et parasympathique (tissu non-chromaffine).

Ce sont des tumeurs rares dont la prévalence est comprise entre 1/10 000 et 1/30 000. Cependant, il est important d'en faire le diagnostic précoce en raison du risque léthal de leurs paroxysmes hypertensifs et de la guérison après exérèse chirurgicale.

Le dosage plasmatique ou urinaire des dérivés méthoxylés des catécholamines, à la base du diagnostic, ne devrait être réalisé qu'en cas de nette suspicion clinique ou radiologique de paragangliome ou de phéochromocytome. L'imagerie fonctionnelle permet ensuite la caractérisation des lésions localisées par l'imagerie anatomique.

L'anatomo-pathologie constitue le seul diagnostic de certitude, mais ne permet pas d'affirmer le caractère malin des lésions primitives.

Environ 30% des tumeurs de la chaîne ganglionnaire seraient génétiquement déterminés. Le pourcentage s'élève quand leur localisation est extra-surrénalienne. En cas de déterminisme génétique et selon la mutation

présentée, ils peuvent être plus précoces, plus volontiers bilatéraux, multi-focaux, récidivants ou malins. On mènera donc toujours une enquête génétique orientée par le contexte clinique.

Dans l'observation décrite ici, la patiente est suspecte de présenter un syndrome extrêmement rare puisqu'une centaine de cas seulement a été recensé dans le monde depuis sa première description en 1978 par Carney et Stratakis sous le nom de triade de Carney. Sous cette dénomination, les auteurs décrivent un syndrome associant au moins deux des trois lésions suivantes: paragangliome, tumeur stromale gastro-intestinale et hamartome pulmonaire. Aucun déterminisme génétique n'avait été identifié jusqu'à des travaux récents de Carney et Stratakis qui mettent en évidence un nouveau syndrome à caractère familial associant paragangliome et sarcome stromal gastrique.

Ce travail a pour but la présentation des méthodes actuelles du diagnostic des paragangliomes et des phéochromocytomes à partir d'un cas observé en 2004 au CHU de Nancy.

I/ OBSERVATION

1/ Consultation initiale: découverte d'une HTA chez une jeune femme

Madame U., qui a alors 32 ans, est adressée par son médecin traitant en octobre 2004 pour avis au Professeur Aliot, au sujet d'une hypertension symptomatique, apparue quelques mois auparavant au cours d'une grossesse.

2/ Antécédents

- Personnels :
 - Hypertension artérielle gravidique, quelques mois auparavant, avec pression systolique maximale mesurée à 230 mmHg, traitée par l'association bêtabloquant(bisoprolol)/hydrochlorothiazide (Lodoz) pendant un mois.
 - Allergie au pollen.
 - Pas de tabac ni de consommation excessive d'alcool.

- Familiaux : Hypertension artérielle maternelle.

La patiente n'a pas d'antécédents cardio-vasculaires ni néoplasiques.

3/ Interrogatoire

La patiente décrit des épisodes associant céphalées, phosphènes, acouphènes et parfois une impression de chaleur et de tachycardie. Elle ne décrit pas de facteurs déclenchant.

4/ Examen clinique lors de la première consultation cardiologique

Elle mesure 1.57 m. Son poids est stable à 52 Kg.

Sa pression artérielle est mesurée à 170 mmHg de systolique et 100 mmHg de diastolique aux deux bras.

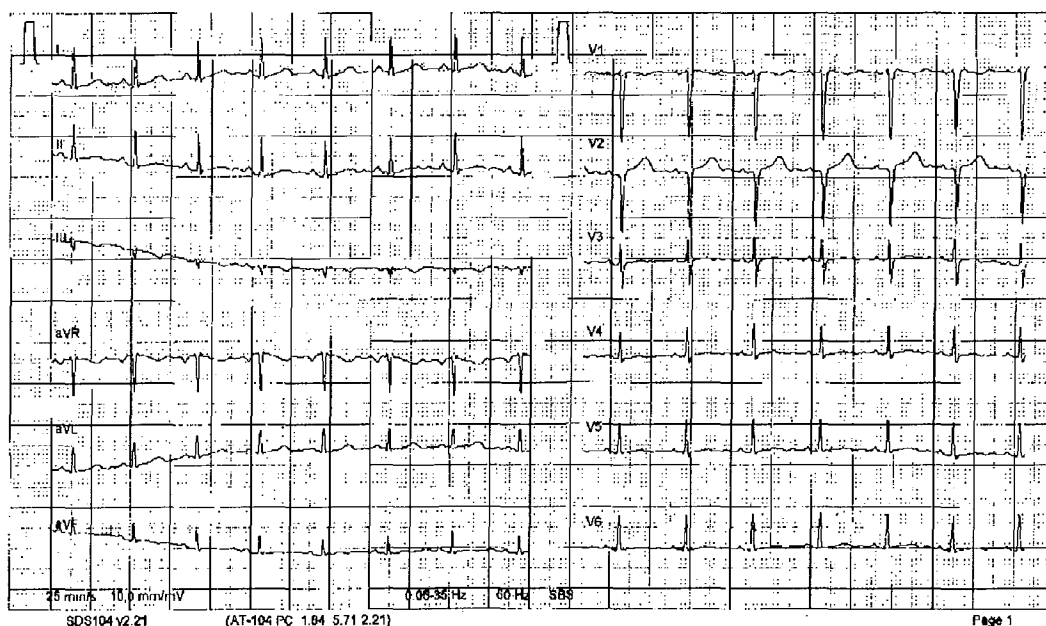
L'auscultation cardio-pulmonaire est normale, tous les pouls périphériques sont retrouvés. Ni souffle ni masse abdominale ne sont à signaler. Il n'y a pas de signe cutané d'hypercorticisme.

Le reste de l'examen est sans particularités.

5/ Electrocardiogramme

Né:	18.10.1972	FC	91 /min	Intervalles	Interprétation
Age:	32 A	Axes		RR	053 ms
Sexe:	M	P	26°	P	64 ms
Taille:	157 cm	QRS	26°	PQ	139 ms
Poids:	52 kg	T	14°	QRS	76 ms
PA:	170/100 mmHg			QT	358 ms
				QTc	443 ms

Med:
Rem:



CHRU NANCY SASPIT VANDOEUVRE
Nom: U
No ID:

SERVICE DE CARDIOLOGIE

15.06.2005 14:53:18

Celui-ci enregistre des troubles de la repolarisation atypiques dans le territoire inférieur (ondes T plates).

6/ A l'issue de cette consultation, sont demandés les examens suivants:

a) Un bilan hydro-électrolytique sanguin (bilan standard)

Celui-ci se révèle normal sans, notamment, d'hypokaliémie (pouvant orienter vers un hyperaldostéronisme primaire ou secondaire), ni d'insuffisance rénale (dans laquelle l'hypertension est induite par la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone).

b) Une recherche d'hypertension artérielle secondaire notamment à une anomalie endocrinienne

- Le rapport rénine/aldostérone est normal.

- Dosage de catécholamines urinaires : on constate une élévation significative des taux de noradrénaline et de dopamine, à, respectivement, quinze et deux fois la normale. L'adrénaline est, par contre, dans les limites de la normale. Ces résultats se vérifient à l'occasion d'un deuxième prélèvement.

c) Une imagerie anatomique par scanner abdominal

Il ne retrouve ni sténose ni compression extrinsèque des artères rénales, ni anomalie morphologique surrénalienne. On note toutefois un kyste cortical d'allure bénigne du pôle supérieur du rein gauche et des lésions tissulaires hépatiques hypervasculaires

diffuses. Une IRM associée à une échographie de contraste de la région hépatique concluent à une hyperplasie nodulaire focale ne nécessitant pas d'autres explorations.

7/ Ce premier bilan oriente, grâce aux données biologiques (profil sécrétoire noradrénergique) et radiologiques vers un paragangliome

Les investigations se poursuivent par imagerie fonctionnelle.

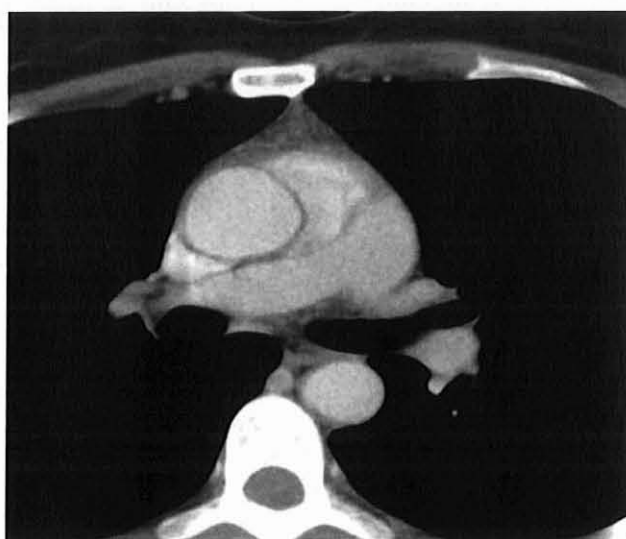
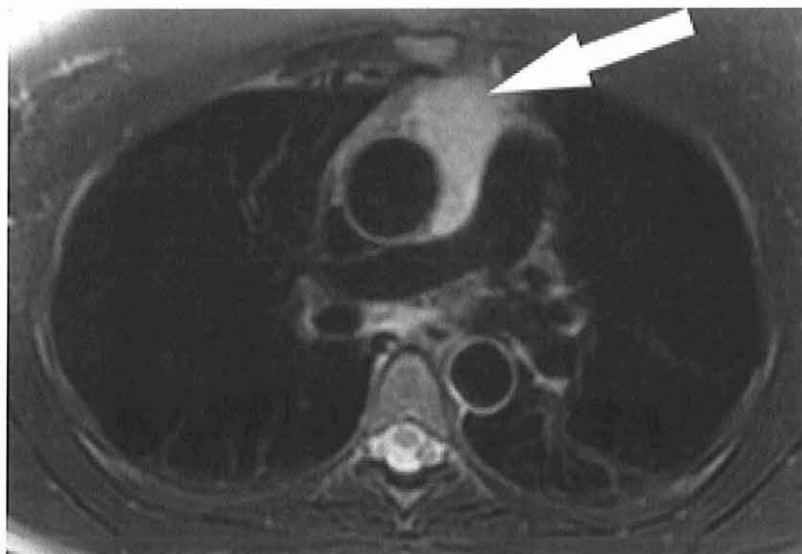
a) Scintigraphie au MIBG (méta-iodobenzylguanidine marquée à l'Iode 131)

Elle montre une répartition physiologique du traceur, mais note toutefois une discrète hyperfixation en projection médio-thoracique, attribuée à la silhouette cardiaque. L'examen est donc jugé peu contributif.

b) Pour préciser la nature de cette accumulation de traceur dans la région cardiaque, on réalise une IRM

On découvre une lésion thoracique en hypersignal T2 située en regard de la naissance de l'aorte et du tronc de l'artère pulmonaire et remontant dans l'espace inter-aorto-pulmonaire, mesurant 52x36x50 mm, compatible avec une lésion tissulaire hypervasculaire médiastinale. Dans ce contexte, le diagnostic de paragangliome thoracique est évoqué.

Coupes thoraciques passant par la crosse de l'aorte

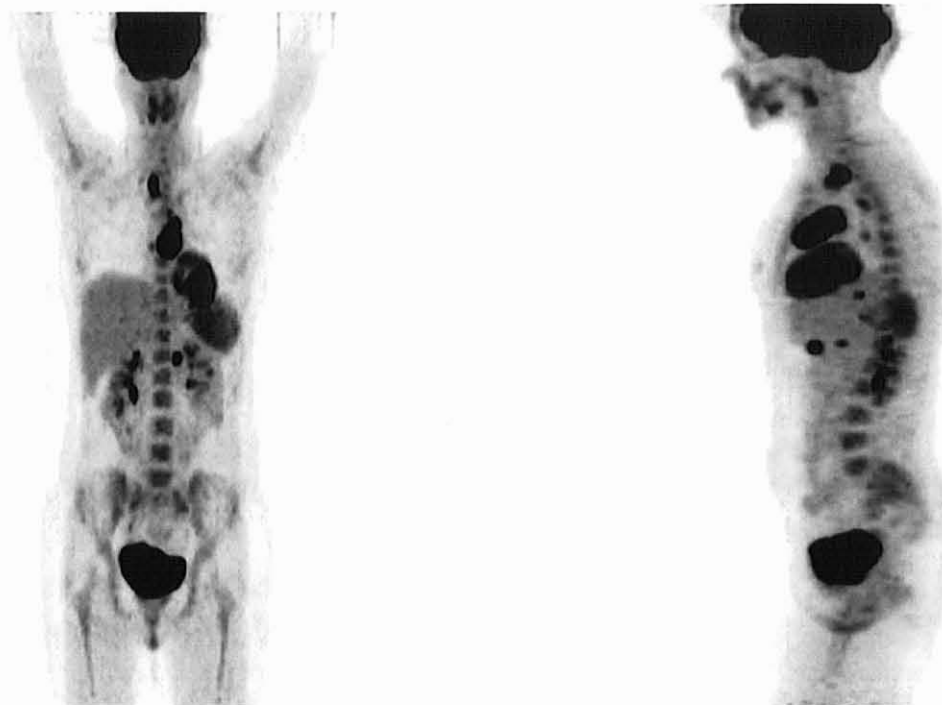


Compte tenu du caractère potentiellement multicentrique des paragangliomes et dans le cadre d'un bilan d'extension avant décision thérapeutique, il est décidé de poursuivre les investigations par une imagerie fonctionnelle:

- par tomographie par émission de positons couplée au scanner (morpho TEP), en utilisant comme marqueurs le glucose (plus sensible) et la dopamine, plus spécifique de lésions neuroendocriniennes bien différenciées
- par scintigraphie à l'octréotide marqué en technique SPECT pour rechercher des localisations particulières

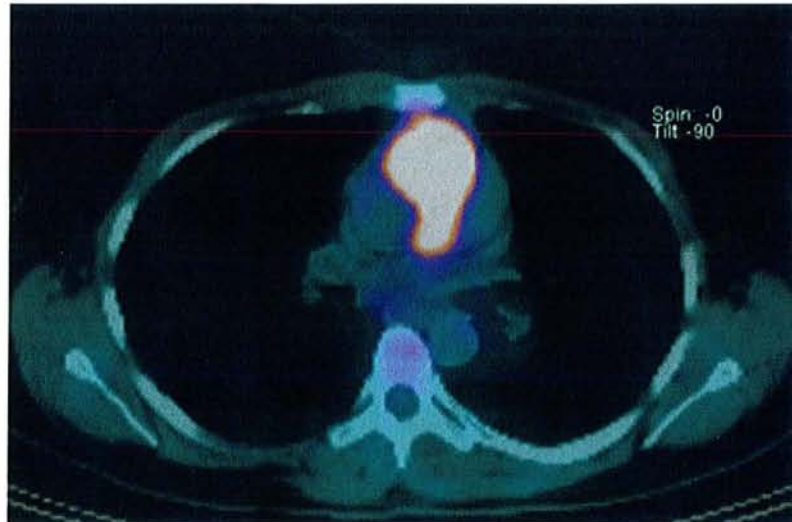
c) TEP au FDG (fluorodésoxyglucose marqué au fluor-18)

- Aucune lésion cervicale n'est décelée.

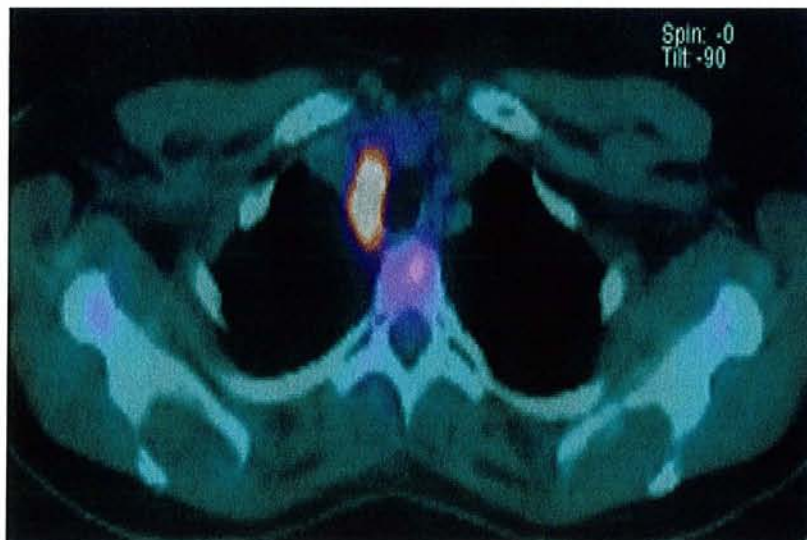


- Au niveau thoracique, on retrouve la lésion constatée sur l'IRM cardiaque,

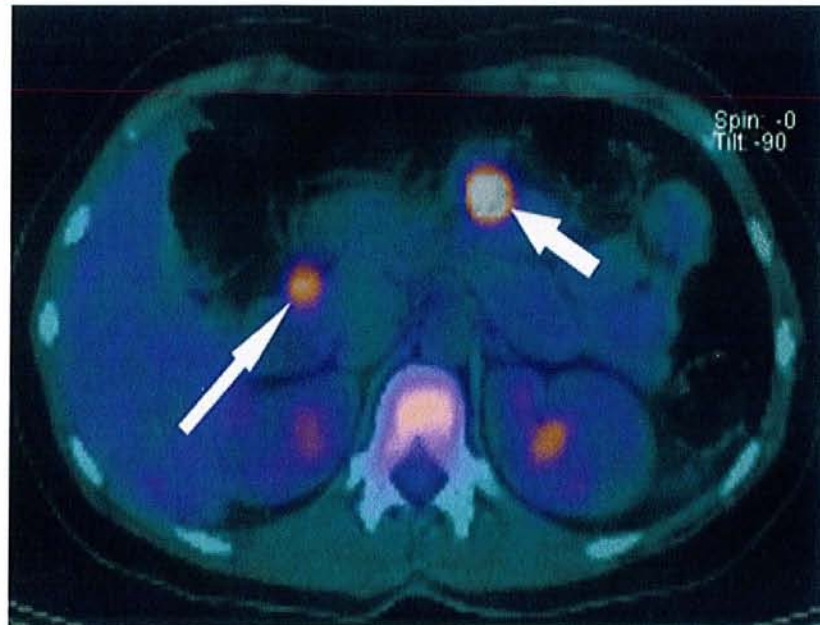
consistant ici en une volumineuse masse tumorale thoracique antérieure paracardiaque, intensément hypermétabolique.



Ainsi que 3 lésions tissulaires moins hypermétaboliques, para-trachéale supérieure droite, para-oesophagienne (en arrière de la bronche souche gauche) et hilare droite.



• Dans la région abdomino-pelvienne, on note un foyer hypermétabolique intense à la jonction gastro-duodénale et deux foyers moins hypermétaboliques au niveau sous-hépatique et de la grosse tubérosité gastrique.



d) TEP au FDopa (Fluorodopa marqué au Fluor-18)

• Au niveau cervical, l'examen identifie une nouvelle lésion dans la région cervicale gauche. La relecture des images de scanner permet d'orienter vers un paragangliome du glomus carotidien classé Shamblin 1.

• Au niveau thoracique, on retrouve une lésion étendue du médiastin, correspondant à celle identifiée au TEP au FDG et à l'IRM, et une plus petite dans la région dorsale voisine. Les deux lésions thoraciques identifiées par le FDG ne montrent pas d'accumulation anormale du traceur.

• Au niveau abdomino-pelvien, on ne constate pas d'accumulation pathologique du marqueur isotopique.

e) Scintigraphie à l'Octréotide marqué

- Au niveau cervical, on retrouve la lésion identifiée au TEP au FDopa (hyperfixation rétro-angulo-mandibulaire gauche) correspondant à un paragangliome du glomus carotidien.
- Au niveau thoracique, seule la lésion para cardiaque est retrouvée.
- Au niveau abdomino-pelvien, on ne relève aucune zone d'hyperfixation anormale.

8/ On décide l'exérèse chirurgicale des paragangliomes

a) Coronarographie pré-opératoire

Elle révèle 2 zones tumorales, bien vascularisées par les coronaires droites et gauches, extracardiaques, de part et d'autre des vaisseaux de la base.

b) Exérèse chirurgicale des paragangliomes

L'exérèse chirurgicale constituant le traitement électif des paragangliomes, restent à définir les lésions à éliminer.

•Lésion cervicale gauche :

Les examens d'imagerie anatomique et fonctionnelle spécifique sont en faveur d'un paragangliome carotidien gauche.

Celui-ci se développant à partir du tissu ganglionnaire parasympathique, son évolution est habituellement lente, de l'ordre de 5 millimètres par an. Il est rarement sécrétant (moins de 5% des cas) et sa dangerosité est liée principalement aux rapports

vasculo-nerveux et à sa localisation qui expose à un envahissement de la base du crâne.

Il s'agit d'un type 1 dans la classification de Shamblin (voir plus loin). L'exérèse chirurgicale a été réalisée dans des conditions difficiles du fait de l'enclassement de la tumeur dans la bifurcation carotidienne et de son hypervascularisation.

Les suites opératoires ont été simples.

• Lésion médiastinale paracardiaque:

Compte-tenu de son caractère fonctionnel, responsable de la symptomatologie cardiovasculaire de la patiente, il est décidé de réaliser l'exérèse chirurgicale de ce paragangliome, par sternotomie sous circulation extra-corporelle, la tumeur enchâssant complètement l'aorte ascendante, la coronaire droite et s'engageant au niveau de l'artère pulmonaire pour venir cravater le tronc coronaire gauche.

L'intervention se déroule dans de bonnes conditions.

Le paragangliome excisé est typique et ne présente pas d'aspect péjoratif (taille: 6x 2,5 x 3 cm, pas d'effraction capsulaire, d'embolie vasculaire ni de nécrose, index mitotique < 5%), mais on ne dispose pas de critères histologiques pour affirmer le caractère malin ou bénin de ce type de lésion.

Les suites opératoires seront simples.

9/ On complète le bilan par une étude génétique

L'enquête génétique ne révèle pas de mutation des gènes VHL, RET, NF1, SDHB, SDHC ni SDHD (voir plus loin) (des prélèvements furent envoyés aux Etats-Unis et analysés par l'équipe de Carney et Stratakis).

10/ Prise en charge des lésions digestives

Le TEP au FDG révélait dans la région abdomino-pelvienne un foyer hypermétabolique intense à la jonction gastro-duodénale et deux foyers moins hypermétaboliques au niveau sous hépatique et de la grosse tubérosité gastrique.

a) Fibroscopie gastrique et écho-endoscopie

La fibroscopie réalisée retrouve une tumeur bénigne, sous-muqueuse antrale, d'aspect endoscopique compatible avec une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), ce que confirme l'écho-endoscopie. Seules les biopsies réalisées sous écho-endoscopie se sont révélées positives.

b) Anatomo-pathologie

Ces lésions évoquent dans un premier temps un léiomyome (aspect de lésion conjonctive sous-muqueuse cKIT négative en immunohistochimie). Dans ce contexte d'association à des paragangliomes et donc de probable dyade ou triade de Carney, on évoque plutôt des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

c) Exérèse chirurgicale des GIST

Compte-tenu du risque de dégénérescence, on décide de l'exérèse chirurgicale de ces lésions, en optant pour une laparotomie plutôt que pour une laparoscopie du fait de la localisation de la tumeur duodénale.

On réalise l'exérèse de trois tumeurs. La tumeur duodénale est au niveau du bord

interne de D1, à un centimètre du pylore et nécessite une pyloro-duodénotomie, la deuxième à la face postérieure de l'antra gastrique, et une troisième se trouve sur la petite courbure, à 2 centimètres du cardia. Il n'y a pas de carcinomatose péritonéale.

Il s'agit de tumeurs stromales multifocales, de très bas risque de malignité compte-tenu de leur taille (inférieure à 2 cm) et de leur faible index mitotique (<5 HPF)

11/ Surveillance clinique, biologique et radiologique

Sur le plan clinique, il semble que la patiente soit à ce jour asymptomatique, tant sur le plan cardio-vasculaire que digestif. Il lui a néanmoins été prescrit un traitement par Candésartan 4 mg au vu des résultats d'un holter-tensionnel un peu limite.

Sur le plan biologique, la patiente n'ayant pas refait de contrôle depuis 2007, il lui a récemment été prescrit une recherche des dérivés méthoxylés des catécholamines plasmatiques et urinaires.

Elle doit par ailleurs réaliser prochainement un scanner cervico-thoraco-abdominal et un TEP-DOPA ainsi qu'une gastroscopie dans le cadre de la surveillance des récurrences des paragangliomes mais aussi des GIST.

II/ Caractéristiques générales des paragangliomes et des phéochromocytomes

1/ Rappels

La médullo-surrénale et les ganglions sympathiques sont un prolongement du système nerveux autonome.

La médullo-surrénale, portion centrale de la surrénale, est un ganglion sympathique dépourvu de fibres post-ganglionnaires et entouré d'une corticale sécrétant le cortisol.

La médullo-surrénale sécrète des catécholamines. Avant de les libérer, les cellules de la médullo-surrénale stockent les catécholamines à l'intérieur de granules cytoplasmiques. Les cellules de la médullo-surrénale sont dites chromaffines, car les sels de chrome colorent ces granules en brun, grâce à leur pouvoir d'oxyder et de polymériser les catécholamines.

Au lieu d'être libérées à la jonction neuro-musculaire, les substances élaborées par le neurone sont déversées comme toute hormone dans le sang et vont agir sur des organes cibles situés à distance.

2/ Synthèse des catécholamines

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

Chez l'humain, il en existe trois principales:

- La dopamine : neurotransmetteur situé dans la partie du cerveau qui coordonne l'activité motrice

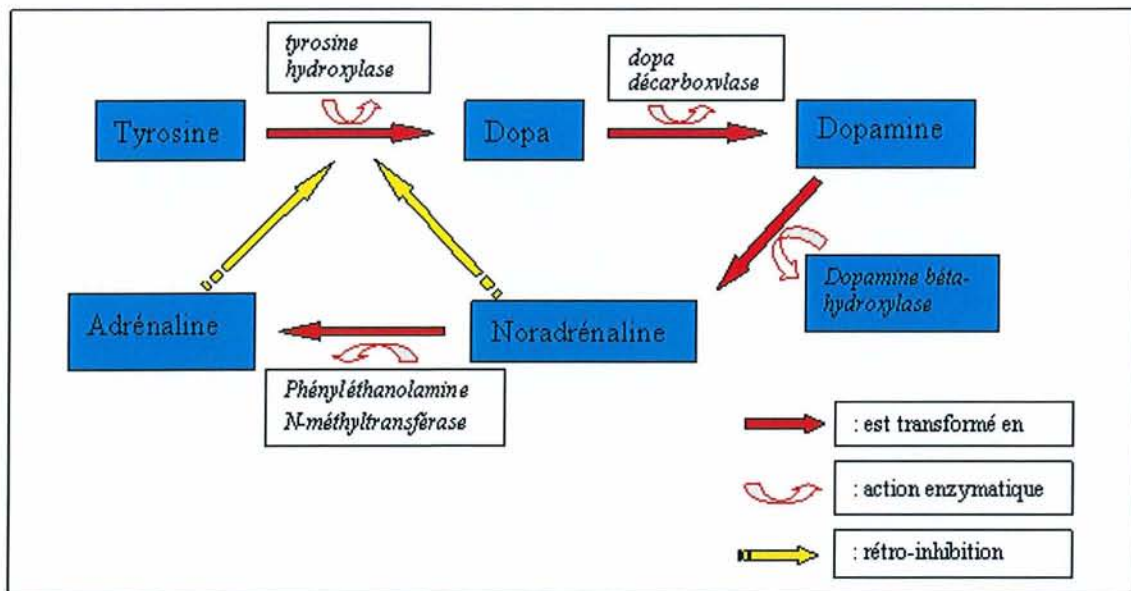
- La noradrénaline ou norépinéphrine : neurotransmetteur des terminaisons sympathiques périphériques, hormone sécrétée par la médullo-surrénale

- L'adrénaline ou épinéphrine : neurotransmetteur du système nerveux central, hormone sécrétée par la médullo-surrénale exclusivement grâce à la présence des hautes concentrations tissulaires de cortisol nécessaires à l'activation du PNMT

(phényléthanolamine N-méthyltransférase) (voir schéma 1).

La synthèse des catécholamines à partir de la tyrosine est représentée dans le tableau 1. La réaction d'hydroxylation de la tyrosine en dopa, inhibée par l'adrénaline et la noradrénaline, est un site important de régulation de la production des catécholamines. Avec la chromogranine A et d'autres neuropeptides, les catécholamines sont stockées dans des granules intra-cytoplasmique, et sécrétées, selon les cas, dans l'espace extracellulaire puis la circulation générale pour les hormones, par exemple de la médullaire surrénale ou la synapse pour les neurotransmetteurs.

Tableau 1 : Synthèse des catécholamines



3/ Catabolisme des catécholamines

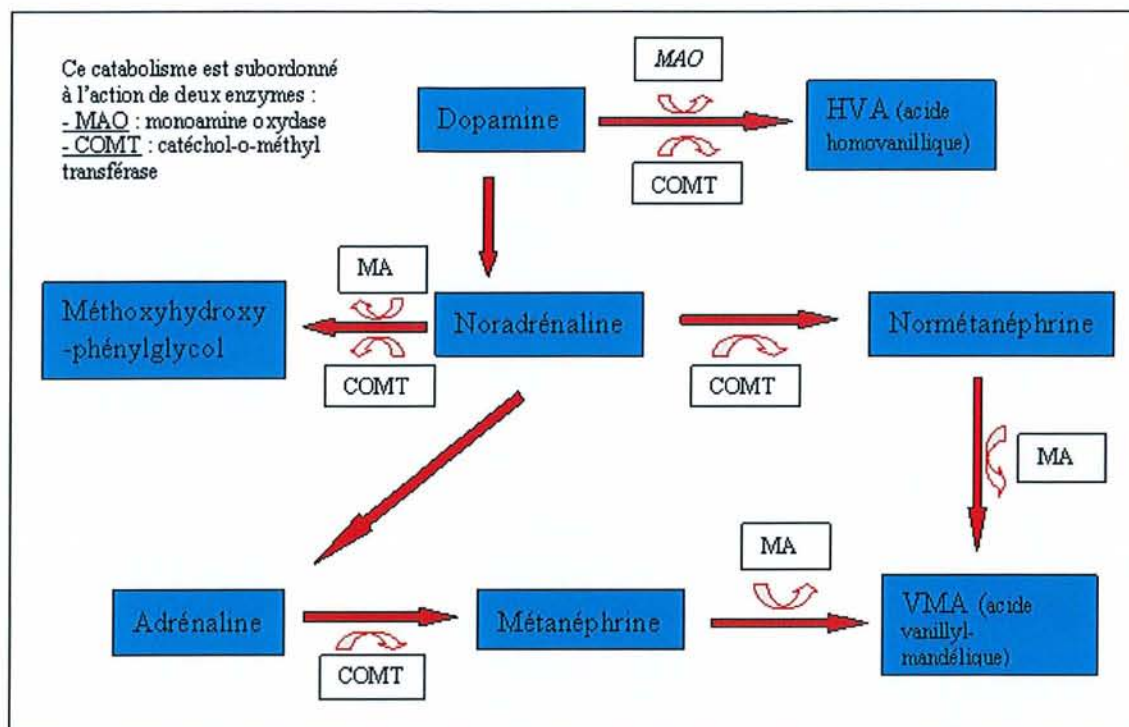
Les catécholamines circulantes, libérées de la médullo-surrénale, ont une demi-vie d'environ deux minutes. Elles sont catabolisées dans le foie et excrétées dans les urines sous forme de métabolites.

L'acide vanillyl-mandélique (VMA) est, quantitativement, le principal métabolite urinaire des catécholamines. Commun à l'adrénaline (A) et à la noradrénaline (NA), il témoigne de la sécrétion des catécholamines dans leur ensemble. L'excrétion de VMA est quantitativement suivie par celle de la normétanéphrine (NMN) et de la métanéphrine (MN). Dans des conditions normales, la normétanéphrine témoigne de la libération de la noradrénaline à partir des neurones et de la médullo-surrénale, tandis que la métanéphrine reflète la sécrétion de l'adrénaline par la médullo-surrénale exclusivement. Le méthoxy-hydroxy-phénylglycol est le principal métabolite de la noradrénaline du système nerveux sympathique.

L'acide homovanillique (HVA) provient de la dopamine (DA) (la 3 orthométyldopamine est le dérivé méthoxylé de la dopamine).

De petites quantités d'adrénaline et de noradrénaline sont excrétées sans modification dans l'urine. On trouve également de petites quantités de catécholamines conjuguées au sulfate ou au glucuronate.

Tableau 2 : Vue simplifiée du catabolisme des catécholamines



4/ Rappel succinct des effets physiologiques des catécholamines

Les catécholamines sont sécrétées par la médullo-surrénale par l'entremise du système nerveux autonome en réponse à un état émotionnel, à la douleur, l'hypoxie, l'hypotension ou l'exposition au froid. Par leur action sur le système cardio-vasculaire et sur le métabolisme glucidique, elles aident à affronter les situations d'urgence.

Les catécholamines exercent leur action en se fixant à des sites récepteurs spécifiques situés sur les membranes cellulaires des organes cibles. Il existe deux types de ces récepteurs, dits « adrénergiques ». Ceux qui lient principalement la noradrénaline sont appelés récepteurs « alpha » (A). Ceux liant principalement

l'adrénaline sont dit « bêta »(B). La stimulation alpha-adrénergique déclenche une vaso-contraction artériolaire, excepté au niveau cardiaque. Par opposition, celle des récepteurs bêta-adrénergiques entraîne la dilatation des vaisseaux des muscles squelettiques et du cerveau. Elle provoque également le relâchement des muscles bronchiques et augmente surtout rythme et force de contraction du coeur. L'action conjointe de ces catécholamines permet d'augmenter la pression sanguine et en même temps d'assurer un bon débit sanguin aux tissus impliqués dans les phénomènes de lutte ou de fuite.

L'action métabolique des catécholamines vise à fournir aux tissus davantage de combustible. Ainsi, dans le muscle, et à un moindre degré dans le foie, l'adrénaline intervient dans le mécanisme d'activation de la phosphorylase et stimule la glycogénolyse.

Dans le tissu adipeux, les catécholamines favorisent la lipolyse et la mobilisation des acides gras.

5/ Définition et caractéristiques générales des paragangliomes et des phéochromocytomes(7,8)

DEFINITION: Les paragangliomes sont des tumeurs dérivées des tissus des ganglions sympathiques et parasympathiques du système nerveux. Les paragangliomes ont la même origine embryologique et la même structure histologique que les phéochromocytomes. Selon la dernière classification publiée en 2004 par la World Human Organization, le terme **paragangliome** (PGL) définit une tumeur développée aux dépens du tissu chromaffine extrasurrénal du système nerveux sympathique ou parasympathique. Le terme **phéochromocytome** (PH) est réservé aux paragangliomes fonctionnels développés aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale.

a) Les paragangliomes associés au système parasympathique

Ils se développent dans les ganglions parasympathique situés dans la tête (sous la base du crâne) et le cou.

Ils sont généralement non-fonctionnels, c'est-à-dire non-producteurs de catécholamines, et donc très souvent asymptomatiques mais peuvent dans de rares cas sécréter des catécholamines (principalement de la noradrénaline, mais aussi de la dopamine).

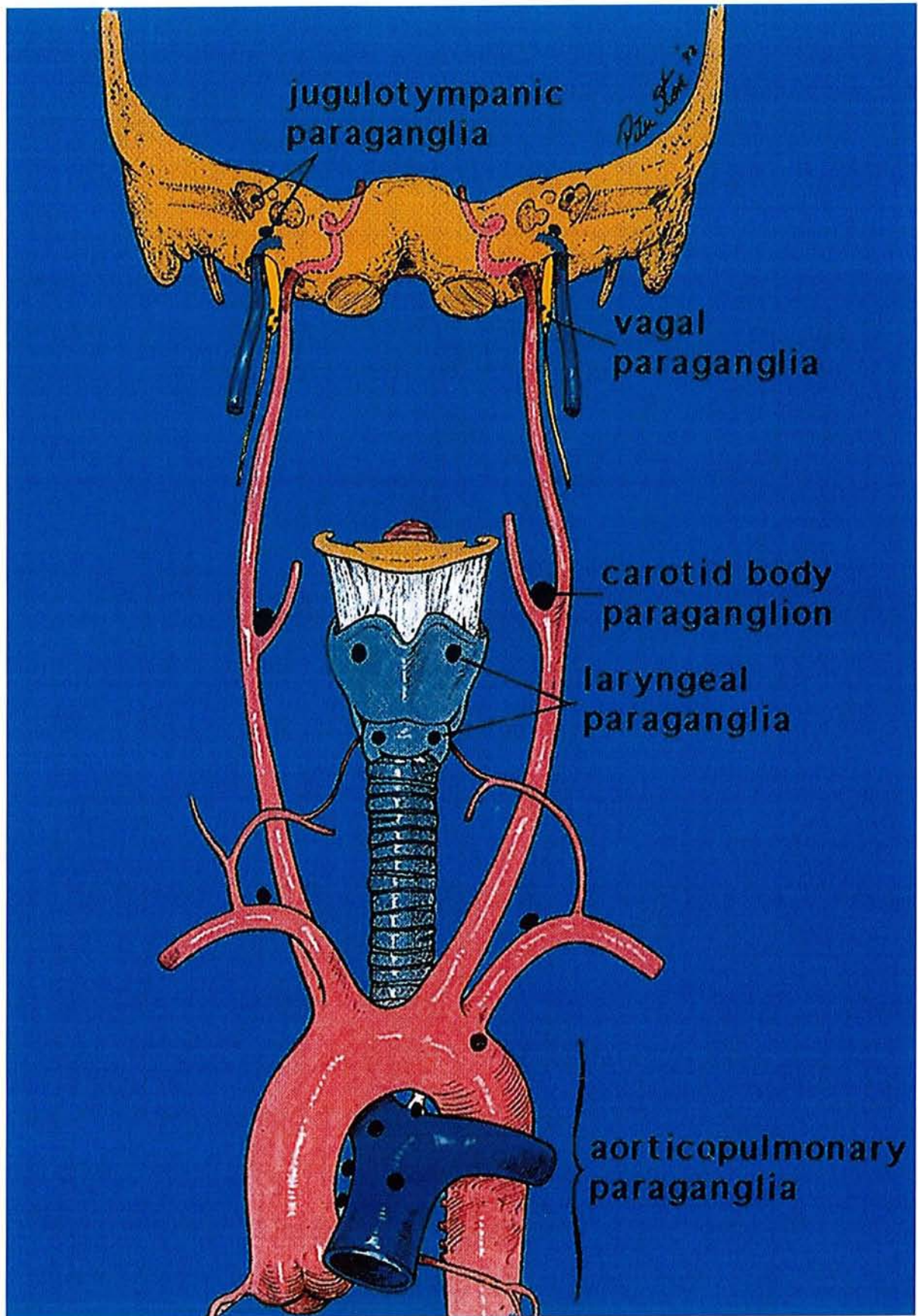
Leur localisation, surtout, peut les rendre symptomatique:

– La plus classique est le glomus carotidien, principal chémorécepteur situé dans l'adventice de la bifurcation carotidienne, capable de détecter précocement une hypoxie et de stimuler en réponse la respiration par l'intermédiaire du système nerveux autonome. La principale classification utilisée reste celle décrite et modifiée par Shamblin en 1971 (15) qui distingue trois stades anatomo-cliniques :

- les tumeurs du stade I sont de petite taille, facilement extirpables sans lésion artérielle ;
- les tumeurs du stade II engainent tout ou partie de l'artère carotide interne mais elles sont clivables par le biais de la dissection sous-adventicielle ;
- les tumeurs du stade III sont volumineuses, enserrant globalement l'axe carotidien et nécessitent une résection carotidienne avec pontage dans le même temps.

Le stade III a été divisé en stades IIIa et IIIb en distinguant les tumeurs sans contact avec la base du crâne (IIIa) et en contact avec la base du crâne (IIIb), ne laissant pas de segment de carotide accessible.

– Ces paragangliomes peuvent également toucher le glomus tympanique (oreille moyenne), le glomus vagal (satellite du nerf vague) et le glomus jugulaire (golfe jugulaire). La tumeur sera donc souvent découverte par une tuméfaction cervicale parfois pulsatile, des acouphènes ou une hypoacousie, ou une dysphonie.



b) Les paragangliomes associés au système sympathique et les phéochromocytomes

Ce sont des tumeurs neuro-endocrines dérivant des cellules chromaffines (qui sont issues embryologiquement des crêtes neurales) apparaissant dans la portion médullaire de la glande surrénale, qui appartient au système nerveux sympathique, ou dans les ganglions sympathiques (chaînes ganglionnaires para-aortiques, organe de Zuckerkandl, chaînes ganglionnaires pré-vertébrales et para-vertébrales abdominales et thoraciques, pelvis, ovaires, testicules, vagin, prostate, l'urètre, vessie et foie). Les paragangliomes abdominaux représentent 85% de tous les paragangliomes.

Ils sont généralement fonctionnellement actifs, c'est-à-dire producteurs de catécholamines. Les paragangliomes secrètent de la noradrénaline et plus rarement de la dopamine. Les phéochromocytomes secrètent de la noradrénaline mais également de l'adrénaline.

Les paragangliomes et les phéochromocytomes sont des tumeurs rares affectant 1 à 5 personnes sur 100 000. Leur incidence annuelle est estimée à 1 à 2 par million d'individus. La prévalence d'une tumeur sécrétrice de catécholamines chez un patient souffrant d'hypertension est de 0.1 à 0.6% (5). Elle est donc dans le cas de l'hypertendu, fréquemment recherchée mais rarement trouvée.

Grâce à de nombreuses avancées dans le domaine du diagnostic et de la génétique, la règle traditionnelle qui veut que la tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire soit la tumeur des 10% (10% de malignité, 10% bilatéraux, 10% extra-surrénalien dont 10% extra-abdominal, 10% non-associés à une HTA, 10% héréditaire) est aujourd'hui obsolète (9). La prévalence des phéochromocytomes bilatéraux est supérieure à 10% dans certains syndromes familiaux comme la néoplasie endocrine de type 2 et le syndrome de Von-Hippel-Lindau. La prévalence des paragangliomes extra-surréaliens peut atteindre 20% et un quart ou même plus sont héréditaires. Chez 33% des enfants ayant une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire, la tumeur est multifocale et extra-surrénalienne. Bien que les métastases soient rares pour les

phéochromocytomes (5%), la prévalence de la malignité est de 33% pour les paragangliomes, et même plus importante pour des patients porteurs de mutations spécifiques comme celles causant certaines formes de paragangliomes familiaux (ex : SDHB) (5).

Selon (7), 50% de tous les paragangliomes et phéochromocytomes fonctionnels sont malins, 10 à 50 % sont familiaux. La plupart croissent lentement. Les formes familiales sont plus volontiers multicentriques (25 à 50%, synchrones ou métachrones) que les formes sporadiques (10%).

c) D'autres tumeurs dérivent des cellules des chaînes ganglionnaires sympathiques et parasympathiques

Elles sont rares. On distingue le ganglioneurome (bénin), le neuroblastome (malin) et le ganglioneuroblastome (bénin ou malin).

- Le **neuroblastome** est une tumeur neuro-ectodermique solide se développant aux dépens de la médullo-surrénale et de la chaîne sympathique extra-surrénalienne. Son incidence est de 8 pour 1 million. Il est fréquent chez l'enfant (85% des cas sont diagnostiqués chez l'enfant avant 4 ans) et rare chez l'adulte. Ses principaux symptômes sont diarrhée, douleur fièvre et perte de poids. Il forme rapidement des métastases mais involue spontanément dans 5 à 10% des cas. Dans certains cas, l'effet de masse peut être important. Peu de neuroblastomes sont découverts accidentellement. Bien qu'il n'exprime pas de phénotype chromaffine, il dérive d'un précurseur blastique commun aux tumeurs à cellules chromaffines mais sécrète des catécholamines ou, dans plus de 90% des cas des métabolites de catécholamines. Contrairement au phéochromocytome, il ne peut transformer la noradrénaline en adrénaline.

- Le **ganglioneurome** dérive des ganglions sympathiques. C'est une tumeur rare, souvent situé dans le médiastin postérieur. Les symptômes liés à la sécrétion de catécholamines, comme l'hypertension, sont rares. Les ganglioneuromes sont la plupart

du temps asymptotiques et ne sont découverts qu'à l'occasion de phénomènes compressifs de voisinage.

III/ Manifestations cliniques liées aux paragangliomes et phéochromocytomes

Les symptômes liés à la présence d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire sont extrêmement variables et très peu spécifiques (tableau 3). La plupart de ces symptômes, mais pas tous, est due à l'action directe des catécholamines sécrétées. Hypertension (HTA) (en générale difficile à équilibrer), tachycardie, pâleur, céphalées et anxiété voir attaques de panique dominant habituellement le tableau clinique (tableau 4). D'autres signes moins habituels peuvent être nausées, fièvre et bouffées de chaleur.

L'HTA peut être paroxysmique, parfois extrêmement sévère, jusqu'à réaliser une urgence. Ces accès s'inscrivent dans un contexte d'HTA persistante ou non. Elle est souvent normale lorsque la tumeur est découverte chez des patients présentant une masse surrénalienne de découverte fortuite, dans le cas d'une très petite tumeur ou chez ceux qui subissent des bilans réguliers dans le cadre d'un syndrome familial.

Du fait justement d'une meilleure connaissance des causes génétiques des et de l'utilisation croissante de technologies de pointe en matière d'imagerie, le nombre de patients asymptomatiques et normotendus porteurs identifiés d'un paragangliome est en constante augmentation. Rappelons que, selon les études, jusqu'à 9% des individus dans la population générale peuvent présenter un incidentalome surrénalien. Les phéochromocytomes représentent à peu près 5 à 6.5% de ces anomalies, et actuellement, jusqu'à 25% des phéochromocytomes sont découverts accidentellement à l'occasion d'examens d'imagerie réalisés pour des causes diverses(5).

Une pression sanguine normale ou même une hypotension, sont communes chez des patients porteurs de paragangliomes producteurs de dopamine, chez lesquels les symptômes sont souvent liés à des complications liées à l'extension locale de la tumeur. Etant justement asymptomatiques, ces tumeurs ont tendance à être de grande taille et beaucoup comportent des métastases.

Certains patients présentent également une hypotension orthostatique inexplicée, dans un contexte d'HTA. C'est un indice assez révélateur de la présence d'un paragangliome sécrétant. Lorsque la sécrétion d'adrénaline est prédominante, les patients peuvent se présenter avec une hypotension voire en choc. Les causes pouvant

contribuer à l'hypotension ou au choc sont la déplétion volémique intravasculaire, la cessation brutale de sécrétion de catécholamines due à une nécrose de la tumeur, une désensibilisation des récepteurs adrénergiques ou une hypocalcémie (5). Le choc peut également provenir d'une complication de type urgence cardio-vasculaire, comme l'infarctus du myocarde, l'arythmie cardiaque ou la dissection aortique anévrysmale. D'autres complications cardio-vasculaires des tumeurs sécrétantes de la chaîne paraganglionnaire incluent la mort subite, l'insuffisance cardiaque sur cardiomyopathie, l'encéphalopathie hypertensive, l'accident vasculaire cérébral, ou l'oedème pulmonaire neurogène. Etant donné que ces phénomènes s'accompagnent par nature d'une augmentation importante du taux des catécholamines plasmatiques, l'exclusion ou la confirmation d'un éventuel phéochromocytome sous-jacent est particulièrement ardue.

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

Malgré l'amélioration des techniques de diagnostic, qui pourraient apporter un diagnostic plus précoce de phéochromocytome, il persiste encore habituellement un délai de 3 ans entre l'apparition de symptômes initiaux et le diagnostic final. La raison la plus évidente est que dans la prise en charge quotidienne du patient, les symptômes liés à la présence de la tumeur sont très peu spécifiques, en particuliers les sueurs, les palpitations et les céphalées. Malgré tout, si les trois symptômes sont présents, la spécificité de la combinaison est supérieure à 90%. De plus, pendant la grossesse, l'HTA liée au phéochromocytome peut mimer une pré-éclampsie, repoussant ainsi le moment du diagnostic, voir le faisant même parfois totalement manquer. (5)

Tableau 3: Fréquence des signes et symptômes

(: Ayant motivés la recherche phéochromocytome)

Symptôme	Fréquence (%)
Céphalées	60-90
Palpitations	50-70
Sueurs	55-75
Pâleur	40-45
Nausées	20-40
Bouffées de chaleur	10-20
Perte de poids	20-40
Asthénie	25-40
Anxiété, panique	20-40
Hypertension persistante	50-60
Hypertension paroxystique	30
Hypotension orthostatique	10-50
Hyperglycémie	40

Tableau 4: Diagnostics différentiels (5)

Endocrinologiques
- Hyperthyroïdie
- Syndrome carcinoïde
- Hypoglycémie
- Carcinome médullaire thyroïdien
- Mastocytose
- Ménopause
Cardiovasculaires
- Insuffisance cardiaque
- Arythmie
- Ischémie myocardique
- Malaise vagal
Neurologiques
- Migraine
- Accident vasculaire cérébral
- Epilepsie
- Méningiome
- Syndrome Postural de Tachycardie Orthostatique
Diverses autres
- Porphyrie
- Anxiété ou attaque de panique
- Traitements ou drogues illicites (IMAO, sevrage de la clonidine, sympathomimétiques comme l'énéphrine, cocaïne)

IV/ Diagnostic biochimique des tumeurs sécrétantes de la chaîne paraganglionnaire

Les tests à privilégier sont ceux présentant une forte sensibilité. Les dosages des métanéphrines libres plasmatiques et des métanéphrines fractionnées urinaires (soit donc les dérivés méthoxylés plasmatiques et urinaires des catécholamines) semblent les plus indiqués, par rapport à celui des catécholamines urinaires et plasmatiques, des métanéphrines totales urinaires et de l'acide vanyl-mandélique.

Tableau 3: Sensibilité et spécificité des tests biochimiques pour le diagnostic du phéochromocytome

	Sensibilité	Spécificité
Métanéphrines libres plasmatiques	99%	89%
Catécholamines plasmatiques	84%	81%
Catécholamines urinaires	86%	88%
Métanéphrines urinaires fractionnées	97%	69%
Métanéphrines urinaires totales	77%	93%
Acide Vanyl-Mandélique	64%	95%

A condition d'utiliser les intervalles de référence appropriés (cf tableau 4), la grande sensibilité des tests plasmatiques dosant la métanéphrine libre et urinaires dosant la métanéphrine fractionnée permet, en cas de négativité d'exclure avec une quasi-certitude la présence d'un phéochromocytome, y compris de petites tumeurs asymptomatiques produisant des quantités négligeables d'épinéphrine ou de norépinéphrine.

Tableau 4 : Probabilité de phéochromocytome en fonction de la valeur de l'excès de catécholamines

Remarque : on utilise deux méthodes pour doser les catécholamines et leurs métabolites, la technique spectrophotométrique de Pisano et la chromatographie liquide à haute pression (HPLC).

Présence de phéochromocytome			
	Improbable*	Possible	Probable**
Tests urinaires			
Catécholamines (HPLC)			
Norépinéphrine (nmol/24h)	<500	500-1180	>1180
Epinéphrine (nmol/24h)	<100	100-170	>170
Métanéphrines fractionnées (HPLC)			
Normétanéphrine (nmol/24h)	<3000	3000-6550	>6550
Métanéphrine (nmol/24h)	<1000	1000-2880	>2880
Métanéphrines totales (spectrophotométrie)			
Métanéphrines et normétanéphrines totales (µmol/24h)	<6.0	6.0-12.7	>12.7
Acide Vanyl-Mandélique (spectrophotométrie)			
VMA (µmol/24h)	<40	40-55	>55
Tests sanguins			
Catécholamines (HPLC)			
Noradrénaline (nmol/L)	<3.0	3.0-7.7	>7.7
Adrénaline (nmol/L)	<0.45	0.45-1.20	>1.20
Métanéphrines libres (HPLC)			
Normétanéphrine (nmol/L)	<0.60	0.60-1.40	>1.40
Métanéphrine (nmol/L)	<0.30	0.30-0.42	>0.42

*: Improbable: vrais-négatifs >> faux-négatifs. **: Probable: faux-positifs > vrais-positifs

En revanche, ces tests présentent de nombreux faux-positifs, de même que ceux dosant les catécholamines. Il existe effectivement de nombreuses situations entraînant une augmentation réelle ou artificielle des catécholamines et de ses métabolites (stimuli physiologiques, drogues, alimentation, situations cliniques particulières comme HTA, l'insuffisance cardiaque, le choc cardiogénique, AVC, ...).

La plupart des vrais-positifs pourront être distingués des faux selon l'amplitude de l'élévation des taux par rapport aux taux de référence. Pour ces patients, la confirmation du diagnostic pourra venir de la répétition du test ou de l'utilisation d'une autre méthode.

Pour les patients ayant une élévation modérée du taux de la molécule dosée, les faux positifs sont nombreux. Il est important de noter que certains aliments et drogues (en particulier phénoxybenzamine et antidépresseurs tricycliques) peuvent faussement positiver les tests, soit en agissant directement sur les catécholamines, soit en interférant avec la méthode d'analyse (cf tableau 5). Il est recommandé par certains auteurs de stopper la prise de toute médication susceptible d'interférer avec les mesures de catécholamines ou de leurs métabolites deux semaines avant les prélèvements (6). Les dosages sanguins seront alors réalisés le matin à jeun, et en décubitus afin d'éviter les interactions alimentaires et les effets de l'activité physique. Pour les mesures urinaires, on utilisera les urines de 24 heures ou on corrigera les taux constatés à partir d'une simple miction en fonction de la mesure de la créatinine et de l'évaluation de sa clearance.

Tableau 5: Sources d'interférence avec les mesures des catécholamines et de leurs métabolites

Nature de l'interférence	
Méthode d'analyse	
Café (y compris décaféiné)	En HPLC : catécholamines plasmatiques
Labétalol	En fluoro- et spectrophotométrie : catécholamines urinaires et métanéphrines
Sotalol	Essais HPLC : catécholamines plasmatiques
Buspirone	En HPLC : métanéphrines urinaires
Paracétamol	En HPLC : métanéphrines plasmatiques libres
Levodopa	En HPLC : catécholamines et métabolites
Alpha-méthyl dopa	En HPLC : catécholamines
Sympathomimétiques (comme amphétamines et éphédrine)	En fluoro et spectrophotométrie : catécholamines urinaires et plasmatiques
Interférences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	
Antidépresseurs tricycliques	Bloque le recaptage de la norépinéphrine, entraînant une augmentation plasmatique et urinaire des concentrations de norépinéphrine, normétanéphrine et VMA.
Phénoxybenzamine	Bloque les récepteurs alpha-2 présynaptiques, entraînant une augmentation plasmatique et urinaire des concentrations de norépinéphrine, normétanéphrine et VMA.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	Bloque la désamination, augmentant jusqu'à 5 fois les concentrations urinaires et plasmatiques de métanéphrines
Levodopa	Métabolisé par les mêmes enzymes que les catécholamines
Alpha-méthyl dopa	Métabolisé par les mêmes enzymes que les catécholamines
Stimulants (comme caféine et nicotine)	Augmentent les concentrations plasmatiques et urinaires des catécholamines
Sympathomimétiques (comme amphétamines et éphédrine)	Augmentent les concentrations plasmatiques et urinaires des catécholamines
Antagonistes calciques (dihydropyridines)	Augmentent les concentrations plasmatiques des catécholamines du fait de l'activation sympathique

La clonidine empêchant le relargage de catécholamines à partir du système sympathico-adrénergique, on peut distinguer un taux excessif de catécholamines dû à l'activation du système sympathique ou à l'activité d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire. Si on ne peut diminuer significativement le taux de norépinéphrine sanguin après apport de clonidine (ie, réduction < 50% du taux de base ou persistance d'un taux élevé > 3nmol/L), le test est hautement prédictif d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire (97%). Par contre, la valeur prédictive négative du test est faible (75%). Si on dose la normétanéphrine plasmatique (réduction <40% du taux de base ou persistance d'un taux élevé > 60nmol/L), la positivité et la négativité du test passent respectivement à 100 et 96%. Seule la réussite de la réduction du taux de normétanéphrine permet donc raisonnablement de conclure à l'absence de tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire, tandis que l'échec de la suppression donne une forte suspicion de tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire avec les deux métabolites. Mais le recours à ce test est devenu exceptionnel grâce à l'augmentation de précision du dosage des métanéphrines.

En pratique, la mesure des métanéphrines libres plasmatiques a été validée comme méthode de référence pour affirmer ou infirmer la présence d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire. L'efficacité de la méthode étant malgré tout encore limitée, les métanéphrines urinaires fractionnées sont mesurées en deuxième intention (7). La 3-orthométyldopamine doit elle aussi toujours être mesurée, même si d'autres marqueurs sont élevés, afin de ne pas méconnaître une tumeur sécrétrice exclusive de dopamine.

Place de la chromogranineA: La chromogranine A (CgA) est un marqueur général des tumeurs neuro-endocrines. Elle est présente dans les granules de sécrétion dont elle est libérée en même temps que les catécholamines. Ce marqueur sérique présente une sensibilité élevée dans le diagnostic des phéochromocytomes/paragangliomes. Son taux est proportionnel à la masse tumorale. Ce paramètre a parfois été le seul positif devant des paragangliomes peu sécrétants. Bien que son utilisation ne soit pas mentionnée dans les recommandations publiées, en pratique clinique, le dosage de la CgA se généralise en association avec celui des métanéphrines. Il offre un intérêt en

raison de son excellente valeur prédictive négative lorsqu'est constatée une élévation modérée des métanéphrines. Ce dosage n'est pas sensible aux interférences médicamenteuses constatées pour les métanéphrines. En revanche, il est faussé par l'insuffisance rénale et par l'hypergastrinémie (gastrite atrophique, prise d'inhibiteurs de la pompe à protons). Le dosage de la CgA présente un intérêt particulier dans le diagnostic et le suivi de phéochromocytomes et paragangliomes malins. Le dosage de la chromogranine A est donc intéressant en cas de valeurs limites des métanéphrines, surtout en cas d'interactions médicamenteuses.(16)

Il faut souligner que la négativité des tests biochimiques n'exclut pas la présence d'une tumeur non sécrétante de la chaîne ganglionnaire. Par exemple, en cas de découverte fortuite (clinique ou radiologique) d'une tumeur cervicale évocatrice d'un paragangliome, la négativité des dosages doit quand même inciter à réaliser des examens d'imagerie fonctionnelle. De même, dans le cas d'un screening réalisé au sein d'une famille atteinte d'une mutation SDH, un membre de la famille porteur de la mutation et ayant des dosages négatifs doit bénéficier d'une imagerie fonctionnelle. A contrario, si lors du bilan d'une hypertension artérielle, les dosages se révèlent négatifs, on peut exclure la présence d'une tumeur sécrétante du fait de l'excellente sensibilité des tests.

V/ L'imagerie dans les paragangliomes et les phéochromocytomes

Idéalement, aucune investigation d'imagerie ne devrait être initiée sans la quasi-certitude de l'existence d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire.

1/ L'imagerie anatomique

a) Le scanner abdomino-pelvien

Sans et avec injection de produit de contraste, il est le plus souvent utilisé pour la localisation initiale d'un phéochromocytome surrénalien ou éventuellement d'un paragangliome abdominal.

Ses limites de détections sont de 0.5 à 1.0 cm pour les tumeurs limitées à la surrénale (pour une sensibilité de 85 à 98%) ou 1.0 à 2.0 cm pour les tumeurs extra-surréaliennes (sensibilité de 77-90%) (7). En cas de chirurgie préalable (recherche de récurrence), la sensibilité est réduite.

Les conclusions d'une étude indiquent qu'utiliser l'iohexol comme produit de contraste ne semble pas déclencher de crise hypertensive ni d'arythmie cardiaque (5). En attendant confirmation, il est indispensable de prévenir ces accidents en bloquant les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques.

b) L'IRM

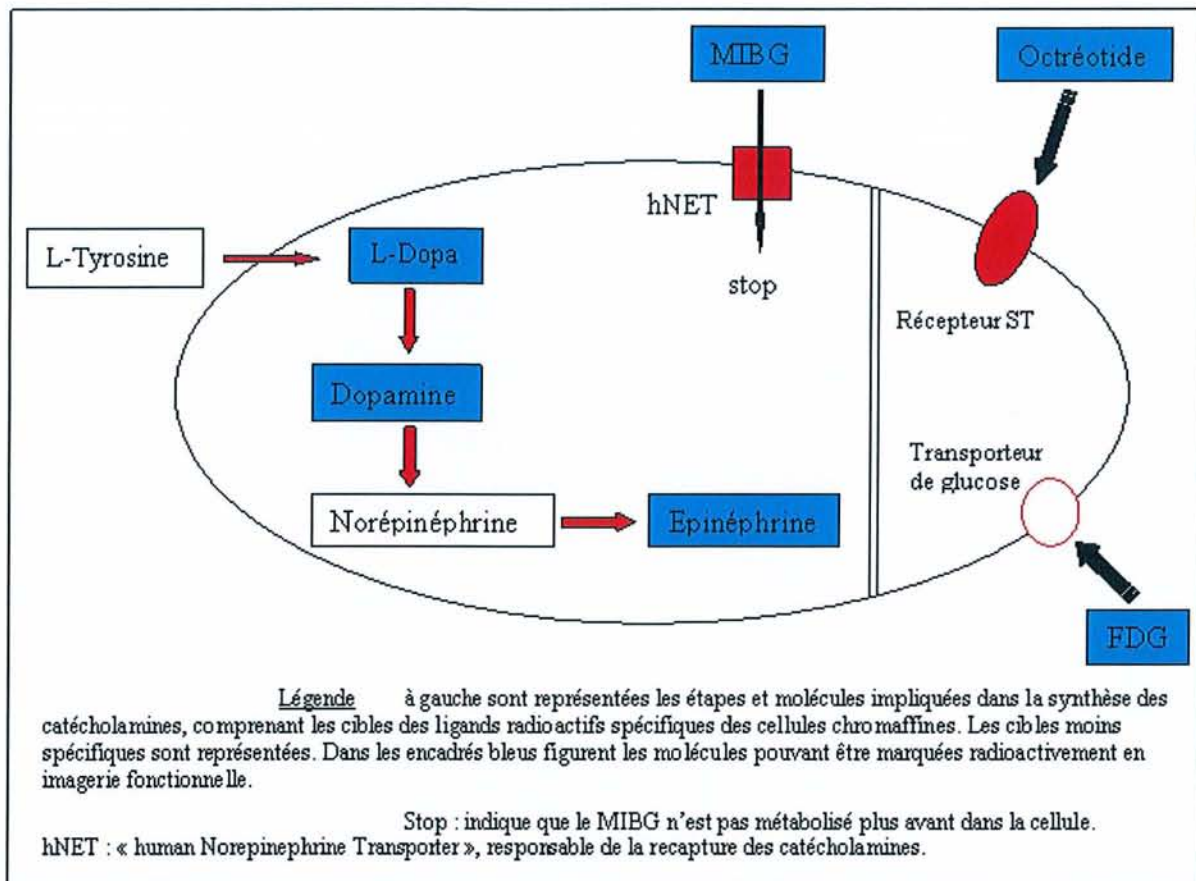
L'IRM en signal T2 avec injection de gadolinium, qui associe une sensibilité (93-100% pour les tumeurs surréaliennes, 90% pour les tumeurs extra-surréaliennes) et une spécificité (70-80%) proches de celles du scanner, est préférable pour la localisation de tumeurs extra-surréaliennes, chez la femme enceinte et chez l'enfant, ou en cas d'allergie au produit de contraste. Cette technique a l'avantage de ne pas nécessiter de blocage adrénergique préalable.

2) L'imagerie fonctionnelle des tumeurs à cellules chromaffines

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

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

Tableau 6 : cibles pour l'imagerie fonctionnelle des cellules chromaffines



A) Imagerie fonctionnelle assez spécifique des cellules chromaffines

a) la scintigraphie au métaiodobenzylguanidine marqué à l'iode 123 ou à l'iode 131

- Le MIBG est une molécule proche de la norépinéphrine (aralkylguanidine). Elle possède donc une grande affinité pour le système transporteur de la norépinéphrine, mais un faible pouvoir de fixation aux récepteurs adrénergiques et intervient peu dans le métabolisme des cellules impliquées dans l'élaboration et la sécrétion des catécholamines.

- Possédant une bien meilleure spécificité (95-100% avec l'iode 123 (5)), elle peut permettre de s'assurer plus clairement de la nature de lésions détectées par les deux examens précédents. Coupler images fonctionnelles et anatomiques permet la détection d'autres foyers dans le cadre de tumeurs multifocales ou métastatiques.

De disponibilité plus récente que celle utilisant l'iode 131, la scintigraphie au MIBG[I123] donne une meilleure qualité d'image, est plus sensible (cf tableau 7-8) et expose à une dose moindre de radiations.

D'autre part, certaines drogues peuvent faussement négativer l'examen (labétolol, antidépresseurs tricycliques, antagonistes spécifiques des canaux calciques).

b) La tomographie par émission de positons couplée à la scintigraphie

- L'imagerie par TEP permet la mise en évidence in vivo de processus physiologiques et physiopathologiques. Les images sont acquises quelques minutes ou quelques heures après l'injection de molécules radioactives émettrices de positrons à très courtes demi-vies (tableau 7). La faiblesse de l'exposition radioactive et la grande qualité des images sont contrebalancées par le coût élevé de production des radionucléides et la spécificité de l'équipement qui limitent l'accès et la disponibilité de la technique. La technique du TEP, dans la localisation de tumeurs à cellules chromaffines, peut être utilisée avec différents radioligands, suivant les étapes de synthèse ou des voies de réabsorption des catécholamines ciblées (tableaux 7-8).

• Le TEP à la 18F-fluorodopamine (USA) et à la F-DOPA (France):

Il offre une meilleure sensibilité diagnostique que la scintigraphie au 131I-MIBG, en particulier pour les phéochromocytomes métastatiques (5) et les paragangliomes (tableau 8), avec une précision de localisation bien plus importante (5).

- **Les TEP à la 11C-épinéphrine et 11C-hydroxyéphédrine:**

Ils semblent également posséder d'excellentes sensibilités et spécificités (5) (tableau 8)

- **Autres modalités d'imagerie fonctionnelles spécifiques à venir:**

Bien que le TEP utilisant le rubidium (Rb82) se soit révélé plus spécifique que la scintigraphie au MIBG dans l'imagerie des phéochromocytomes et des paragangliomes, l'expérience de cette technique est encore limitée.

Le fluorobenzylguanidine[F18], de même que d'autres marqueurs de cet analogue du MIBG, dont la synthèse a jusqu'à récemment été un obstacle, pourrait bientôt être utilisé en association avec la technique du TEP.

B) Imagerie fonctionnelle moins spécifique

a) La scintigraphie à l'octréotide marqué

L'octréotide est un octapeptide composé de huit acides aminés, analogue de la somatostatine. Sa demi-vie est plus favorable que celle de la somatostatine (de l'ordre de la minute pour la somatostatine, 40 fois plus pour les analogues synthétiques). La somatostatine est un polypeptide composé de 28 acides aminés. Elle exerce ses effets puissamment inhibiteurs dans de nombreux tissus.

Dans les tumeurs neuro-endocrines, on trouve des récepteurs de la somatostatine, dont les types 1, 2 et 5 ont un niveau élevé d'expression, le type 4 une expression plus variable, et le type 3 une expression faible. Des récepteurs à la somatostatine de type 1 et 2A, plus récemment de type 3 ont été identifiés dans les phéochromocytomes. L'octréotide possède une forte affinité pour les récepteurs de type 2 (contre une affinité moyenne pour les récepteurs de type 3 et 5, et faible pour les types 1 et 4).

On peut donc utiliser l'octréotide, marqué avec différents ligands, en général sous forme de diéthylène-triamine-pentacétate (DTPA) marqué à l'Indium111, pour réaliser des scintigraphies des récepteurs de la somatostatine.

Neuroblastomes, ganglioneuromes (à des taux très élevés), expriment des récepteurs à la somatostatine, mais également les méningiomes (mais pas les schwannomes).

En pratique, cet examen est utile pour détecter les localisations cervico-thoraciques non-fonctionnelles des paragangliomes (12).

b) Le TEP au 18FDG

Les tumeurs malignes, en particulier peu différenciées ou à croissance rapide, ont souvent pour particularité une augmentation de l'absorption du glucose et de son métabolisme, d'où l'intérêt de techniques utilisant le fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18. Parmi les tumeurs endocrines, cela a été vérifié chez des individus porteurs d'un cancer de la thyroïde. A l'intérieur de tumeurs bien différenciées, l'absorption de l'iode131, spécifique de la thyroïde, est importante, tandis que celle du FDG[F18] est basse. On constate une répartition inverse dans le cas de cancers faiblement différenciés. On désigne ce phénomène sous le nom de « flip-flop ». Un phénomène analogue a été constaté chez des individus porteurs de phéochromocytomes, évalué à l'aide de radio-nucléides spécifiques (MIBG [I131] et [I123] ou FDA[18]) et le radio-nucléide non spécifique qu'est le FDG[F18] (7). Toutefois, comme toutes les cellules ayant une activité métabolique importante sont capables de fixer le FDG, c'est une modalité d'examen relativement non-spécifique.

c) Autres modalités d'imagerie fonctionnelles non spécifiques à venir

Plusieurs techniques semblent prometteuses. Citons un nouvel analogue de l'octréotide, TOC pour Tyr3-octréotide couplé notamment avec l'acide éthylène

diamine diacétique marqué au Tc99m (edEDDA /HYNIC-TOC[Tc99]), utilisé avec la technique du TEP pour l'imagerie des récepteurs de la somatostatine, mais d'autres co-ligands du TOC sont en cours d'évaluation.

D'autres recherches étudiant l'imagerie des récepteurs de la somatostatine en technique TEP sont en cours.

L'utilisation de radio-ligands capables de cibler les récepteurs de l'adénylate cyclase 1 pituitaire, synthétisée par les phéochromocytomes, les paragangliomes et les neuroblastomes.

Tableau 7 : Radioligands utilisés en imagerie fonctionnelle (7)

Radioligand	Absorption	Mécanisme d'imagerie	Technique d'imagerie	T1/2(h)
MIBG[I123]	Analogue de la norépinéphrine	Transport actif dans des granules neuro-sécrétoires via le système de transport membranaires de la norépinéphrine	Plane ou SPECT	13
Epinéphrine[C11]	Catécholamine	Transport actif dans des granules neuro-sécrétoires via le système de transport membranaires de la norépinéphrine	TEP	0.34
Hydroxyéphédrine[C11]	Analogue des catécholamines	Transport actif dans des granules neuro-sécrétoires via le système de transport membranaires de la norépinéphrine	TEP	0.34
F-DOPA[C11]	Analogue des catécholamines	Transport actif dans des granules neuro-sécrétoires via le système de transport membranaires de la norépinéphrine	TEP	0.34
F-DOPA[F18]	Intermédiaire dans la synthèse des catécholamines	Transport actif dans des granules neuro-sécrétoires via le système de transport membranaires de la norépinéphrine	TEP	1.83
FDA[F18]	Catécholamine	Transport actif dans des granules neuro-sécrétoires via le système de transport membranaires de la norépinéphrine	TEP	1.83
FDG[F18]	Analogue du glucose	Absorption et métabolisme intracellulaire initial identique au glucose	TEP	1.83
Tyr3-DTPA-octréotide[I123]	Analogue de la somatostatine se fixant sur des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire	Subissent une endocytose médiée par les récepteurs mais, du fait de leur polarité, ne traversent pas la membrane lysosomiale ni cellulaire.	Plane ou SPECT	13
Tyr3-DTPA-octréotide[In111]	Analogue de la somatostatine se fixant sur des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire	Subit une endocytose médiée par les récepteurs mais, du fait de sa polarité, ne traverse pas la membrane lysosomiale ni cellulaire.	Plane ou SPECT	68

3) Conclusion

Le scanner est le plus souvent utilisé pour la localisation initiale d'un phéochromocytome surrenalien ou d'un paragangliome abdominal, mais l'IRM semble préférable pour la localisation de tumeurs extra-surréaliennes (5)

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

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

Les examens utilisant des ligands non spécifiques comme l'octréotide ou le FDG seront réalisés en 3^o intention si les examens précédent sont négatifs (7) (rappelons par exemple que le phénomène est fréquent pour des tumeurs très peu différenciées ou à croissance rapide, qui ont perdu la capacité à fixer des produits plus spécifiques).

L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle, éventuellement épaulée par l'imagerie moléculaire, pourrait permettre de distinguer tumeurs bénignes et malignes, faciliter la prédiction de la réponse individuelle à une thérapie et peut-être contribuer à l'élaboration de séquences précises de prises en charge du patient (7).

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

VI/ Enquête oncogénétique

Une étude génétique est aujourd'hui recommandée pour les sujets porteurs d'un paragangliome ou d'un phéochromocytome. Ceux-ci peuvent effectivement faire partie de syndromes familiaux, pour une part souvent sous-estimée de patients, soit jusqu'à 24% des porteurs de paragangliomes ou de phéochromocytomes, sans antécédents familiaux ni éléments initiaux évocateurs de syndrome familial (5).

Deux raisons au moins justifient cette enquête génétique:

- D'une part, les formes familiales de tumeurs de la chaîne ganglionnaire sont souvent associées à d'autres néoplasies. Le diagnostic précoce d'un syndrome familial permet une surveillance régulière et un traitement éventuel rapide qui améliore le pronostic, ce qui peut être étendu à d'autres membres de la famille.

- D'autre part, ces patients porteurs de mutations de la lignée germinale présentent plus fréquemment des formes plus graves, par leur malignité, leur caractère multifocal ou leur récurrence. Un suivi plus strict et tout au long de leur vie est donc particulièrement recommandé. Selon Lenders et al (5), un test génétique est indiqué pour les patients ayant des antécédents familiaux de phéochromocytome ou d'un des syndromes précédemment cités, ou chez des sujets de moins de 50 ans, en particulier des enfants.

Néanmoins, l'enquête doit aussi être envisagée en présence de phéochromocytomes bilatéraux, de paragangliomes multifocaux, ou d'association à d'autres néoplasies.

Aujourd'hui, une enquête génétique est indiquée pour tout patient porteur d'une tumeur de la chaîne ganglionnaire (12).

On a ainsi identifié des mutations dans la lignée germinale pour 7 gènes, responsables de paragangliomes/phéochromocytomes familiaux:

1) le gène de Von-Hippel-Lindau (VHL) pour le syndrome du même nom

Il concerne une naissance sur 36000.

Il en existe 2 types, suivant l'existence ou non d'antécédents familiaux de paragangliomes/phéochromocytomes. Ceux-ci sont globalement présents dans 10 à 20% des cas, apparaissant en moyenne à l'âge de 30 ans.

Ils produisent de la norépinéphrine mais pas d'épinéphrine.

Ils sont habituellement surrenaliens bilatéraux mais occasionnellement multifocaux, abdominaux ou thoraciques.

On relève moins de 5% de malignité.

2) le gène RET pour la Néoplasie Endocrine Multiple de type 2

La localisation extra-surrénalienne des tumeurs de la chaîne ganglionnaire y est rare, de même que la malignité (<5%).

Elles constituent la première manifestation clinique du syndrome dans 10 à 30% des cas et apparaissent finalement dans 50% des cas.

Elles produisent simultanément norépinéphrine et épinéphrine (épinéphrine parfois prédominante).

3) le gène NF1 pour la maladie de Recklinghausen ou Neurofibromatose de type 1

Le paragangliome/ phéochromocytome y est relativement rare (<5%) et produit à la fois norépinéphrine et épinéphrine.

4) les gènes codant pour les sous-unités B (SDHB) C (SDHC) et D (SDHD) de la succinate-déshydrogénase mitochondriale et le gène hSDH5 pour la protéine SDH5, pour les paragangliomes/phéochromocytomes héréditaires et la dyade de Carney-Stratakis

Ces gènes sont de découverte plus récente, raison pour laquelle nous développerons la question.

a) Rappels

Les gènes SDHB, SDHC et SDHD sont considérés comme des gènes suppresseurs de tumeurs. Ils codent respectivement pour les sous-unités B, C et D du complexe II mitochondrial ou succinate déshydrogénase (SDH) ou Coenzyme Q oxydoréductase. Cette enzyme, localisée dans la mitochondrie, est située au carrefour de deux voies métaboliques majeures, la chaîne respiratoire mitochondriale, siège de la phosphorylation oxydative, et le cycle de Krebs, où elle est impliquée dans les voies de réponse à l'hypoxie (13). Elle transmet les électrons et protons issus du succinate au vrai substrat qu'est le Coenzyme Q, connectant ainsi directement le cycle de Krebs à la chaîne respiratoire.

L'empreinte génomique correspond à une mutation affectant l'un des allèles d'un gène, conduisant à son expression mono-allélique. Ces mutations se produisent durant la gamétogenèse. Selon que l'allèle muet provient de la mère ou du père, on parle respectivement d'empreinte maternelle ou paternelle. Le nombre de gènes régulés par empreinte génomique est limité (environ 80 dans l'espèce humaine).

b) les gènes SDH B, C et D pour les paragangliomes et phéochromocytomes héréditaires

Le mode de transmission est autosomique dominant pour SDH B et SDH C et autosomique dominant soumis à empreinte génomique maternelle pour le gène SDH D. Des mutations non-sens, faux-sens et des délétions des gènes SDH D et SDH B ont été décrites dans des familles de paragangliomes et de phéochromocytomes, mais aussi dans des cas de phéochromocytomes de présentation apparemment sporadique. Les mutations rapportées sur le gène SDH C sont beaucoup plus rares (14).

L'expressivité de la maladie est variable. La pénétrance est incomplète et dépend du gène muté et de la localisation. A 40 ans, 73% des sujets porteurs d'une mutation SDH D auront développé une tumeur et seulement 45% des sujets SDHB. De plus, 68% des sujets SDH D auront développé un paragangliome de la tête ou du cou et seulement 15% des sujets SDH B. A 60 ans, 69% des sujets SDH B auront développé un paragangliome thoraco-abdomino-pelvien alors que ce ne sera le cas que chez 35% des sujets SDH D(8) (Etude du consortium SDH basée sur l'observation de 62 familles)

Les mutations du gène SDH D sont donc préférentiellement retrouvées dans des familles de paragangliomes de la tête et du cou, qui sont alors plus volontiers multifocaux. C'est aussi le cas des rares observations de mutation du gène SDH C. Les mutations du gène SDH B sont plus fréquemment associées à des formes de paragangliomes fonctionnels, ou de phéochromocytomes ayant une présentation apparemment sporadique.

Par ailleurs, la mise en évidence d'une mutation sur le gène SDH B est un facteur de risque de malignité (dans plus de 50% des cas) et de mauvais pronostic (Etude prospective du réseau COMETE confirmée par une étude réalisée par les réseaux COMETE, PGL.NET, GTE).

c) Le gène hSDH5 pour les paragangliomes et phéochromocytomes héréditaires

Une publication récente (17) met à jour le rôle essentiel d'une protéine mitochondriale humaine, homologue à celle de la levure et fortement conservée dans l'évolution. Cette protéine SDH5, encore appelée SDHAF2 (SDHA factor 2), interagit avec la sous-unité A de la SDH en permettant sa flavination. Ce processus semble indispensable à la formation et la fonction du complexe II, sans en faire partie intégrante. L'absence de SDH5 ou une anomalie de fonction de cette protéine liée à une mutation conduit à la dégradation des composés du complexe. Des paragangliomes familiaux ont ainsi été associés à une mutation du gène hSDH5 localisé en 11q13,1. Dans tous les cas, une mutation hétérozygote G78R de l'exon 2 du gène SDH5, correspondant à la région la plus conservée de la protéine, conduit à un phénotype SDH D-like avec une notion d'empreinte paternelle. Ainsi, seule la transmission paternelle de l'allèle muté peut entraîner la maladie, les enfants d'une mère malade n'étant pas atteints par l'affection, même s'ils sont porteurs de l'allèle muté.

Au vu de cette étude, l'exploration moléculaire du gène SDH5 devient indispensable à intégrer à l'arbre décisionnel des paragangliomes familiaux et sporadiques, en cas de résultats négatifs pour la recherche de mutations dans les sous-unités B, C et D de la SDH.

d) les gènes SDH B, C et D impliqués dans la dyade de Carney?

Une étude (11) a étudié des mutations de la lignée germinale identifiées dans les gènes SDH B, SDH C ou SDH D de patients ayant un syndrome familial décrit comme la dyade « paragangliome et sarcome stromal gastrique » et nommé par ses auteurs le « syndrome de Carney-Stratakis » (ces mêmes auteurs ont donné, en 1978, le nom de « triade de Carney » à une entité à caractère a priori non-familiale comprenant au moins deux des trois éléments suivant: paragangliome, GIST et hamartome pulmonaire).

Les modifications génétiques liées à une mutation de SDH C jusque là rapportées et celles décrites dans cet article ne révèlent pas de corrélation phénotype-génotype évidente. Cependant, les mutations de SDH C sont généralement rares et avaient seulement été retrouvées dans des paragangliomes de la tête et du cou. L'étude est la première recensant des patients atteints de la dyade, porteurs de paragangliomes abdominaux, et d'une mutation de SDH C. Elle conclue au fait que les GIST des dyades de Carney-Stratakis peuvent être causées par les mutations des gènes des sous-unité B, C et D de la succinate-déshydrogénase, et que des paragangliomes abdominaux associés aux GIST peuvent être causés uniquement par des mutations de SDH C. L'étude ne suggère pas de rechercher des GIST chez tous les patients porteurs de mutations des sous-unité de la succinate-déshydrogénase mais une surveillance attentive gastro-intestinale et tumorale des patients et de leur famille.

- Le tableau 9 résume les éléments des cinq syndromes familiaux. Le précédent décrit quelques gènes associées et leur fréquence respective chez des patients porteurs de phéochromocytomes/paragangliomes en l'absence de contexte de syndrome familial.

- Notons que les phéochromocytomes/paragangliomes ne sont pas toujours présents et habituellement pas la manifestation initiale des syndromes associés aux mutations VHL, RET et NF1.

▪Tableau 8 : caractéristiques des gènes associés aux formes familiales de phéochromocytome

	<i>Chromosome</i>	<i>Exons</i>	<i>Protéine</i>	<i>Fréquence de la mutation dans la lignée germinale pour des phéochromocytomes a priori isolés.</i>	<i>Fréquence du caractère malin</i>
<i>VHL</i>	3p25-26	3	pVHL19 et pVHL30	2-11%	5%
<i>RET</i>	10q11.2	1	Récepteurs de la Tyrosine-kinase	<5%	3%
<i>NF1</i>	17q11.2	59	Neurofibromine	inconnue	11%
<i>SDHB</i>	1p36.13	8	« Catalytic Iron-sulfur protein »	3-10%	50%
<i>SDHC</i>	1q23				
<i>SDHD</i>	11q23	4	Cybs	4-7%	<3%
<i>hSDH5</i>	11q13,1	2	SDH5		

Tableau 9 : principales manifestation cliniques des syndromes associés au phéochromocytome et aux paragangliomes

Syndrome de Von-Hippel-Lindau
<i>Type 1 (sans phéochromocytome)</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinomes et kystes rénaux - Hémangiomes de la rétine et du système nerveux central - Néoplasies et adénomes pancréatiques - Tumeurs du sac endolymphatique - Cystadénomes épидидymaux
<i>Type 2 (avec phéochromocytome)</i>
<p>A : - Hémangiomes de la rétine et du système nerveux central</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phéochromocytomes/paragangliomes - Tumeurs du sac endolymphatique - Cystadénomes épидидymaux
<p>B : - Carcinomes et adénomes rénaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémangiomes de la rétine et du système nerveux central - Néoplasies et adénomes pancréatiques - Phéochromocytomes/paragangliomes - Tumeurs du sac endolymphatique - Cystadénomes épидидymaux
<p>C : - Phéochromocytomes isolés</p>
Néoplasie endocrine multiple de type 2
<p>A : - Carcinome médullaire de la thyroïde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phéochromocytomes/paragangliomes - Hyperparathyroïdie - Lichen cutané amyloïde
<p>B : - Carcinome médullaire de la thyroïde</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phéochromocytomes/paragangliomes - Neurinomes multiples
Neurofibromatose de type 1
<ul style="list-style-type: none"> - Fibromes multiples de la peau et des muqueuses - Taches cutanées « café au lait » - Phéochromocytomes/paragangliomes
Syndrome des paragangliomes/phéochromocytomes héréditaires
<ul style="list-style-type: none"> - Paragangliomes de la tête, du cou, thoraciques, abdominaux et phéochromocytomes
Dyade de Carney-Stratakis
<ul style="list-style-type: none"> - Paragangliomes - GIST

Ce test génétique doit être proposé dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire spécialisée ou par un médecin parfaitement informé sur la génétique de la maladie dans le cadre d'une consultation dédiée conformément à la loi encadrant la pratique de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne (décret 2000-570 du 23 juin 2000). Le test génétique sera réalisé sur l'ADN extrait de 20 cc de sang total prélevés sur EDTA, après signature du consentement éclairé, par un laboratoire expert. Le résultat du test sera annoncé par le médecin prescripteur lors d'une nouvelle consultation. (12)

VII/ Démarche diagnostique globale pour les paragangliomes et les phéochromocytomes

1) Chez quels patients rechercher des paragangliomes/phéochromocytomes?

Tout patient suspect de phéochromocytome ou de paragangliome doit faire l'objet d'un dosage des métanéphrines libres plasmatiques ou en deuxième intention des métanéphrines fractionnées urinaires rapportées à la créatininurie des 24 heures (7) (12):

patients présentant des symptômes évocateurs

patients présentant une réponse vasopressive paradoxale durant une anesthésie générale

patients présentant une prédisposition héréditaire

patients asymptomatiques porteurs d'un incidentalome

patients présentant des attaques soudaines d'anxiété

Ces analyses ne sont pas indiquées chez des patients hypertendus asymptomatiques, en particulier s'ils sont jeunes.

Le bilan clinique initial doit rechercher d'emblée des paragangliomes multifocaux et/ou fonctionnels et/ou des localisations secondaires dont la mise en évidence modifiera la prise en charge thérapeutique.

2) Quelle imagerie réaliser ensuite?

On réalisera une imagerie de la tête et du cou (angio-IRM) couplée à une scintigraphie au pentetrotide radiomarqué à l'indium 111 (Octreoscan) pour détecter les localisations cervico-thoraciques non-fonctionnelles, et une scintigraphie à la méta-iodobenzyl-guanidine radiomarquée par l'iode 123 (^{123}I -mIBG) qui détecte les localisations abdomino-pelviennes sécrétantes. La positivité des scintigraphies guide ensuite l'imagerie par scanner ou IRM du thorax et de l'abdomen.

La place d'autres examens est encore mal standardisée. Le TEP à la 18F-fluorodopamine qui offre une meilleure sensibilité diagnostique que la scintigraphie au 131I-MIBG pourrait être utilisé en seconde intention en particulier pour les phéochromocytomes métastatiques (5) et les paragangliomes, grâce à une précision de localisation bien plus importante.

3) Chez qui réaliser une enquête oncogénétique et quels tests pratiquer?

Les indications du dépistage génétique étaient encore récemment limitées aux cas de sujets jeunes, aux formes bilatérales, multifocales, etc... Actuellement, on considère que tout patient porteur d'un paragangliome, d'autant plus s'il est âgé de moins de 35 ans ou s'il est porteur de plusieurs localisations ou d'un paragangliome malin, doit se voir proposer un test génétique à visée diagnostique (12).

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

Une étude récente propose un algorithme de tests à effectuer selon différents critères cliniques dans le but de réduire les coûts de ces tests (tableaux 10 et 11).

Tableau 10 : Tests génétiques de patients porteurs de paragangliomes abdominaux ou de phéochromocytomes

(patients présélectionnés à haut risque sur la base de critères cliniques: âge<50 ans ou antécédents familiaux ou tumeurs multiples ou localisation extra-surrénalienne ou tumeur maligne)

(dans l'ordre des gènes à tester)

Phéochromocytome	Paragangliome abdominal	Phéo/PGL abdo ET paragangliome tête/cou
VHL	SDH B	SDH D
SDH B	SDH D	SDH B
RET	VHL	SDH C
SDH D	SDH C	VHL
SDH C	RET*	RET*

* En cas d'augmentation de la calcitonine

Tableau 11: Tests génétiques de patients porteurs de paragangliomes de la tête et du cou

(pré-sélection de patients à haut-risque de mutation selon des critères cliniques: antécédents familiaux, phéochromocytome associé, paragangliomes multiples, âge de découverte < 40 ans, ou sexe masculin)

(dans l'ordre des gènes à tester)

Paragangliomes tête/cou multiples	Paragangliome tête/cou malin
SDH D	SDH B
SDH B	SDH D
SDH C	SDH C

Si l'analyse génétique est négative chez un patient porteur de paragangliome ou de phéochromocytome, la surveillance d'une éventuelle récurrence après chirurgie consistera simplement en des dosages réguliers de métanéphrines.

Un dépistage génétique présymptomatique doit être proposé aux parents du premier degré d'un patient atteint d'une mutation délétère sur un gène de prédisposition dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire spécialisée conformément à la loi encadrant la pratique de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne. En cas de positivité du test, un dépistage clinique des tumeurs à un stade présymptomatique pourra être réalisé.

Spécificité du syndrome des paragangliomes/phéochromocytomes héréditaire: le mécanisme d'empreinte génomique maternelle, propre au gène SDHD, conduit à prendre en compte le sexe du parent transmetteur lors du conseil génétique. Ainsi, un sujet ayant reçu la mutation de sa mère ne développera pas la maladie mais pourra transmettre la mutation, ce qui conduit à observer des "sauts de génération" au sein de ces familles. Par contre, les sujets ayant reçu une mutation du gène SDHD de leur père seront à risque de développer le phénotype et doivent bénéficier d'un dépistage des tumeurs comme les sujets porteurs d'une mutation sur SDHB ou SDHC.

4) Quel suivi proposer aux patients porteurs de paragangliomes/phéochromocytomes?

Les procédures de dépistage clinique présymptomatique des paragangliomes, qui sont bien établies pour d'autres formes héréditaires de cancer (le cancer du sein lié aux mutations BRCA1/BRCA2, le syndrome HNPCC ou les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et 2) ne sont pas validées pour le paragangliome/phéochromocytome héréditaire. L'attitude empirique est de proposer une imagerie de la tête et du cou à la recherche des localisations ORL, un dosage des métanéphrines pour rechercher une sécrétion de catécholamines, une scintigraphie à la mIBG si les métanéphrines sont élevées, un octréoscan si les métanéphrines sont

normales. Ces scintigraphies conduiront à des imageries traditionnelles ciblées (angio-scanner ou angio-IRM) en cas d'identification d'un foyer de fixation du traceur anormal.

Une étude prospective multicentrique -PGL.EVA : évaluation des méthodes de dépistage du paragangliome héréditaire chez les sujets prédisposés génétiquement (PHRC national 2004)- est actuellement en cours dans 22 centres français. Les principaux objectifs de cette étude sont de déterminer les performances des outils diagnostiques pour dépister des tumeurs infracentimétriques et d'établir les règles de consensus pour le dépistage des paragangliomes.

Les membres du réseau PGL.NET recommandent d'offrir la possibilité d'un dépistage génétique présymptomatique chez le sujet mineur à partir de l'âge de 6 ans (l'âge le plus précoce d'apparition des premiers symptômes est de 7 ans pour les 116 sujets inclus dans le consortium SDH international) suivi d'un dépistage clinique des tumeurs en cas de positivité du test. La réalisation de ce test génétique présymptomatique du paragangliome héréditaire chez le sujet mineur offre un réel bénéfice individuel direct au sujet testé en permettant, en cas de positivité, de dépister des tumeurs de petite taille et de prévenir l'évolutivité métastatique.

Si l'analyse génétique des membres de la famille d'un malade atteint d'une forme familiale de phéochromocytome ne révèle pas d'anomalie, aucune investigation ni surveillance particulière n'est recommandée.

CONCLUSION

La prise en charge des tumeurs sécrétantes du système paraganglionnaire sympathique et parasympathique, complexe et spécifique, est nécessairement multidisciplinaire du fait de la diversité des localisations anatomiques, de l'association possible à d'autres types de manifestations néoplasiques dans le cadre de syndromes, de leur grande hétérogénéité évolutive, de leurs caractéristiques fonctionnelles justifiant l'utilisation d'examens spécifiques d'imagerie fonctionnelle, et enfin d'une grande propension à l'hérédité au sein de ces pathologies, nécessitant le recours systématique à une approche oncogénétique du patient et parfois de son entourage.

Certains centres hospitaliers se sont regroupés en réseaux, comme le réseau RENATEN (Réseau National de Prise en charge des Tumeurs (Neuro-) Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires), COMETE ou le réseau PGL.NET (Réseau national de recherche clinique dédié au dépistage et à la prise en charge du syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire), dans le but, notamment, de structurer les soins offerts aux patients atteints par ces maladies avec par exemple la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire régionales voire nationales dans les cas de diagnostic ou de prise en charge particulièrement hardus. Ces réseaux permettent également de mieux recenser ces pathologies et donc la mise en place d'études et de protocoles diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

Enfin, il faut souligner que le cas de Madame U. reste incomplètement élucidé. La découverte simultanée de deux types de tumeurs rares, chacune multi-centrique, chez une femme jeune, certes sans antécédents familiaux clairs, oriente vers une pathologie secondaire à une mutation germinale. Malgré des recherches oncogénétiques poussées, en particulier sur les gènes de type SDH, aucun déterminisme n'a pu être mis en évidence et on ne peut donc conclure clairement être en présence d'une dyade de Carney-Stratakis ou d'une triade de Carney.

RESUME

Un cas de triade de Carney ou de dyade de Carney-Stratakis a été découvert en 2004 au CHU de Nancy, chez une femme jeune sans antécédents familiaux, au décours du bilan d'une hypertension artérielle, associant des paragangliomes multifocaux cervico-thoraciques fonctionnels et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) multicentriques, sans mutation génétique associée.

A partir de ce cas, on revient sur les moyens actuels du diagnostic biochimique, de l'imagerie et de la génétique des paragangliomes et des phéochromocytomes, pour exposer enfin une démarche diagnostique. Toute suspicion de tumeur de la chaîne paraganglionnaire doit ainsi amener à doser les dérivés méthoxylés plasmatiques puis urinaires des catécholamines. On réalise ensuite une angio-IRM cervicale et un octréoscan à la recherche de localisations cervico-thoraciques et une scintigraphie au MIBG pour les localisations abdomino-pelviennes. La positivité des examens isotopiques guide d'autres imageries par scanner ou IRM thoraco-abdominaux. Tout patient porteur d'un paragangliome doit se voir proposer un test génétique, éventuellement adapté au contexte clinique.

Conclusion: La prise en charge des tumeurs de la chaîne paraganglionnaire est multi-disciplinaire. On rappelle tout l'intérêt de réseaux comme RENATEN, COMETE ou PGL.NET tant pour la prise en charge thérapeutique que pour la mise en place d'études et de protocoles diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1: Carney JA, Sheps SG, Go VLW, Gordon H. 1977. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Eng J Med* 296:1517-1518

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

3: Lacquet LK, Limburg M, Moulun AC, et al: Intrathoracic Chemodectoma with multiple localizations. *Thorax* 32:203-209, 1977

4 : Cuilleret J, Baril A, Boucheron S, Pichon A, Serpantie P: la Triade de Carney. *Presse Médicale*, 1984, 13, 79-82

5 : Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K: Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-675

6 : Kudva YC, Sawka AM , Young WF: The Laboratory Diagnosis of Adrenal Pheochromocytoma: The Mayo Clinic Experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003 Vol. 88, No. 10 4533-4539

7: Illias L, Shulkin B, Pacak K: New functional imaging modalities for chromaffine tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005 vol 16, n°2, 66-72

8: Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR and al: Clinical Presentation and Penetrance of Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 91(3):827-836

9: Elder EE, Elder G, Larsson C: Pheochromocytoma and functional paragangliome Syndrome: no longer the 10% tumor. *Journal of surgical Oncology* 2005;89:193-201

10: Carney JA, Stratakis CA. 2002. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *American Journal of Medical Genetics* 108:132-139.

11: *European Journal of Human Genetics* (2008) 16, 79–88

12: Le Syndrome Parangliome/Phéochromocytome Hériditaire. Livret d'informations Version 2006. Rédigé par le Dr Anne-Paule Gimenez-Roqueplo pour le réseau multidisciplinaire de recherche clinique dédié à la prise en charge du parangliome héréditaire (PGL.NET) en collaboration avec le Conseil Scientifique du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE). Réseau d'oncogénétique (DHOS 2004) relatif aux Tumeurs Endocrines

13: Brière JJ, Favier J, El Ghouzzi VE et al. Succinate dehydrogenase deficiency in human. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62:2317-2324

14: Bayley JP, Devillee P, Taschner PE. The mutation SDH database: an online resource for succinate dehydrogenase sequence variants involved in pheochromocytoma, paraganglioma and mitochondrial complex II deficiency. *BMC Med Genet*. 2005; 6:39. http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/

15: Shamblin W, Remine W, Sheps S, Harrison EG. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J sur* 1971; 122: 732-739

16: d'Herbomez M, Rouaix N, Bateurs C, Wémeau JL. Diagnostic biologique des phéochromocytomes et parangliomes. *La presse médicale*, 2009, vol.38, num.6:927-934

17: Hao H.-X., Khalimonchuk O., Schraders M., Dephoure N., Bayley J.P., Kunst H., et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009 ; 325 : 1139-1142

18: Pigny P, Cardot-Bateurs C. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma: New developments. *Annales d'Endocrinologie* 2009.

VU

NANCY, le 20 décembre 2009

Le président de thèse

Professeur E. ALIOT

Nancy, le 4 janvier 2010

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE

NANCY, 7 janvier 2010

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DE NANCY 1

Par déléation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE THESE

Un cas de triade de Carney ou de dyade de Carney-Stratakis a été découvert en 2004 au CHU de Nancy, chez une femme jeune sans antécédents familiaux, au décours du bilan d'une hypertension artérielle, associant des paragangliomes multifocaux cervico-thoraciques fonctionnels et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) multicentriques, sans mutation génétique associée.

A partir de ce cas, on revient sur les moyens actuels du diagnostic biochimique, de l'imagerie et de la génétique des paragangliomes et des phéochromocytomes, pour exposer enfin une démarche diagnostique. Toute suspicion de tumeur de la chaîne paraganglionnaire doit ainsi amener à doser les dérivés méthoxylés plasmatiques puis urinaires des catécholamines. On réalise ensuite une angio-IRM cervicale et un octréoscan à la recherche de localisations cervico-thoraciques et une scintigraphie au MIBG pour les localisations abdomino-pelviennes. La positivité des examens isotopiques guide d'autres imageries par scanner ou IRM thoraco-abdominaux. Tout patient porteur d'un paragangliome doit se voir proposer un test génétique, éventuellement adapté au contexte clinique.

Conclusion: La prise en charge des tumeurs de la chaîne paraganglionnaire est multidisciplinaire. On rappelle tout l'intérêt de réseaux comme RENATEN, COMETE ou PGL.NET tant pour la prise en charge thérapeutique que pour la mise en place d'études et de protocoles diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

TITRE EN ANGLAIS

Clinical management of paragangliomas and pheochromocytomas.
Case report and review of the literature.

THESE DE MEDECINE GENERALE 2010

MOTS-CLES

Paragangliome, phéochromocytome, dérivés méthoxylés, imagerie anatomique et fonctionnelle, tests génétiques.

INTITULE DE L'EFR

Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY