



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 117/17

PARAGANGLIOME VESICAL

(A PROPOS DE 5 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE)

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/05/2017

PAR
Mlle. IMANE BENHAMMOU
Née LE 03/11/1990

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Paragangliome vésical – Catécholamines – Cystectomie

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. EL AMMARI JALAL EDDINE	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Urologie	
M. TAZI MOHAMMED FADL.....	JUGES
Professeur agrégé d'Urologie	
M. MELLAS SOUFIANE.....	
Professeur agrégé d'Anatomie	

SOMMAIRE

Liste des abréviations	3
INTRODUCTION	6
CHAPITRE I : RAPPELS	9
I. Rappels anatomo-physiologiques et embryologiques	10
1. Système paraganglionnaire normal	10
II. Rappel Anatomique De La Vessie	29
1. Anatomie descriptive	29
2. Rapports de la vessie	32
3. Vascularisation et innervation	34
CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE.....	37
I. Patients et méthodes	38
II. Résultats	39
Observation 1	39
Observation 2	44
Observation 3.....	51
Observation 4.....	56
Observation 5.....	63
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	71
I.Historique	72
II.Définitions et terminologie	73
III.Epidémiologie	75
1. Fréquence	75
2. Age :.....	76
3. Sexe :.....	76
IV.Problématiques des paragangliomes	77
1. Paragangliome et malignité	77
2. Les paragangliomes fonctionnels	78
V.Anatomopathologie	79
1. Macroscopie	79

2. Microscopie optique	79
3. Microscopie électronique	81
4. Etude immunohistochimique	82
VI.Clinique	83
1. Délai de diagnostic	83
2. Circonstances de découverte	83
3. Manifestations cliniques	84
4. Examen physique	85
VII.Exploration Paraclinique	86
1. Biologique	86
2. Radiologique	90
VIII. Enquête Oncogénétique	95
IX. Prise En Charge Thérapeutique	99
1. Préparation médicale et anesthésique	101
2. Incidents per- opératoire	105
3. Traitement chirurgical	105
X. Surveillance Et Évolution	108
1. Surveillance	108
2. Evolution à long terme	109
XI. Mortalité Et Pronostic	110
XII. Arbre Décisionnel Récapitulatif	111
CONCLUSION	112
RESUMES	114
BIBLIOGRAPHIE	118

Liste des abréviations :

ACTH	: Adréno cortico trophic hormone
APUD	: Amine precursor uptake and decarboxylation
ARM	: Angio-résonance magnétique
ATCD	: Antécédent
Batt	: Battements
CgA	: Chromogranine A
COMT	: Catécholoxy-méthyl transférase
CVC	: Circulation veineuse collatérale
DA	: Dopamine
EDTA	: Acide éthylène Diamine tétracétique
ESMO	: L'european society for medical oncology
FES	: Fraction d'éjection de surface
GFAP	: Protéine fibrillaire gliale acide
GIST	: Tumeurs stromales gatsro intestinales
HTA	: Hypertension artérielle.
HPLC	: Chromatographie liquide à haute performance
HVA	: Acide homovanillique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MAO	: Monoamine oxydase
MHPG	: 3méthoxy-4-hydroxyphényl-glycol
MIBG	: Méta-iodo-benzyl-guanidine
NF1	: Neurofibromatose de type 1
NFS	: Numération formule sanguine
NSE	: Neuron specific Enolase
PDC	: Produit de contraste

PGL	: Paragangliome
PNMT	: Phényléthanolamine N-méthyl transférase
SDH	: Succinate déshydrogénase
SNED	: Système Neuro-Endocrinien Diffus
TA	: Tension artérielle
TBK	: Tuberculose
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie par émission de positrons
TP	: Taux de prothrombine
VHL	: Von-hippel-Lindau
VMA	: Acide Vanyl Mandélique
Vs	: Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Les paragangliomes sont des tumeurs rares neuro-ectodermiques de nature endocrinienne qui se développent à partir des cellules germinales provenant de la crête neurale. C'est une tumeur habituellement surrénalienne (90%), la localisation extra-surrénalienne est rare représentant 10% des paragangliomes (1, 2, 3, 4).

Celle-ci peut être localisée au niveau des ganglions sympathiques et parasympathiques vertébraux. L'atteinte de l'organe de ZuckerKandel est de loin la localisation ectopique la plus fréquente.

La localisation extra-surrénalienne peut se développer soit spontanément, soit sous forme de métastases au niveau du cou, du médiastin, du péritoine et plus rarement au niveau de la vessie.

Le paragangliome vésical représente moins de 1% de l'ensemble des paragangliomes et moins de 0,06% des tumeurs vésicales. L'âge moyen de survenue se situe aux alentours de 40 ans. Il touche aussi bien l'homme que la femme avec une légère prédominance féminine (1,2 ,3).

Il se manifeste généralement par une hématurie et des signes de sécrétions adrénergiques (hypertension artérielle, palpitations, sueurs) survenant lors de la miction. Cependant, 27% des paragangliomes vésicaux ne présentent pas d'activité hormonale (5,6 ,7). Ces tumeurs peuvent être génétiquement déterminées dans 30 % des cas.

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

L'objectif de ce travail est de mettre en exergue à travers cinq observations vu au service d'urologie du CHU HASSAN II de Fès et à la lumière d'une revue de la littérature, les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques de cette pathologie.

CHAPITRE I :

RAPPELS

I. Rappels anatomo-physiologiques et embryologiques :

1. Système paraganglionnaire normal :

1.1. Embryologie :

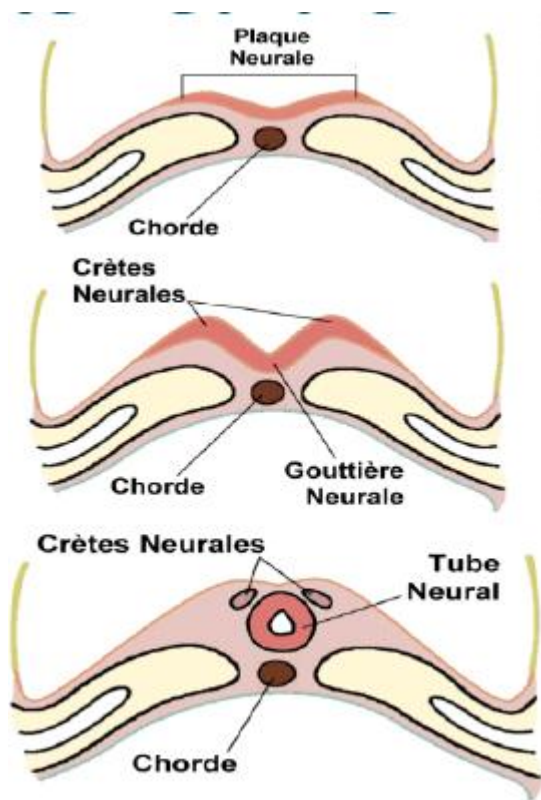
Les paraganglions, dérivant du neuroblaste, sont développés à partir de cellules d'origine ectodermique, issues de la crête neurale (8).

Au cours de la formation du tube neural, un groupe de cellules s'isole de chaque bord de la plaque neurale au moment de son invagination. Ces cellules constituent la crête neurale, qui s'étend du mésencéphale jusqu'à la région caudale. Elle se divise en deux parties ; chacune migre vers la face dorso-latérale du tube neural.

Au cours du développement fœtal, certaines cellules de la crête neurale, les sympathogonies, se différencient:

- d'une part en sympathoblastes, à l'origine des cellules ganglionnaires sympathiques siégeant au niveau:
 - de la médullosurrénale,
 - des chaînes ganglionnaires sympathiques cervicales, thoraciques et lombo-sacrées,
 - des ganglions sympathiques viscéraux et pré-viscéraux.
- d'autre part en phéochromoblastes qui vont constituer des formations glandulaires généralement satellites des ganglions sympathiques, d'où le nom de paraganglions.

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



Fusion des deux bords de la crête neurale, donnant le tube neural.

Deux portions de la crête :

Troncale : paraganglions métamérique

Céphalique : paraganglions cervico-faciaux

Migration des paraganglions cervico-faciaux le long du IX et du X (paraganglions carotidiens, tympano-jugulaire, vagal).

Figure N° 1 : Schéma montrant les dérivés de la crête neurale

Il existe deux types de paraganglions :

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

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

- Leurs localisations sont jugulo-tympaniques, orbitaires, carotidiennes, sous-claviers, laryngées, coronaires, aortico-pulmonaires et pulmonaires.
- Les paraganglions métamériques : ils relèvent de la métamérisation thoracique et abdominale et sont satellites des ganglions de la chaîne sympathique jusqu'en région lombo-sacrée. Le paraganglion le plus volumineux est la médullosurrénale, mais il en existe également au niveau de l'aorte, des ostiums des artères rénales à la bifurcation iliaque, comprenant l'organe de Zuckerkandl, de topographie para-aortique, situé à la naissance de l'artère mésentérique inférieure.

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

Pendant l'enfance, ils subissent une involution progressive pour ne subsister à l'âge adulte que sous la forme de groupes cellulaires microscopiques, à l'exception des localisations carotidiennes et para-aortiques.

Ce tissu est fonctionnel dès la fin du quatrième mois de la vie embryonnaire, sécrétant une série d'hormones (adrénaline, noradrénaline, acétylcholine, sérotonine,...) dont le rôle est mal connu.

1.2. Système paraganglionnaire et système neuroendocrinien diffus :

Le système paraganglionnaire fait partie d'un vaste ensemble anatomo-fonctionnel, le système neuroendocrinien diffus (SNED) anciennement dénommé système amine precursoruptake and decarboxylation (APUD).

Le système APUD (décrit par Pearse) (9) englobait l'ensemble des cellules capables de capter dans la circulation sanguine des précurseurs d'amines et de les décarboxyler. Ces unités fonctionnelles peuvent être séparées en deux groupes:

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

L'abandon du système APUD au profit de celui, plus large, de SNED provient des contestations sur l'origine embryologique des cellules APUD.

En effet, les expérimentations de Le Douarin, tout en confirmant la même origine neuro-ectodermique des cellules paraganglionnaires et cellules C de la thyroïde, ont démontré l'origine distincte endodermique des tumeurs carcinoïdes du tube digestif, remettant en cause l'unicité du groupe APUD3 (10).

Le SNED est un concept anatomo-fonctionnel englobant le système APUD. L'inclusion des paraganglions dans le SNED repose sur des caractéristiques communes:

- la synthèse de neurotransmetteurs et de peptides ayant une activité hormonale,
- le stockage de ces substances au sein de vésicules intracellulaires,
- la fonction récepto-sécrétoire, c'est-à-dire la production d'une substance active en réponse à un stimulus spécifique,
- le fait que ces cellules ne dérivent pas toutes d'une origine neuro-ectodermique.

Les cellules du SNED sont diffuses dans l'organisme, ont une origine embryologique variable et exercent une fonction de contrôle sur d'autres types

cellulaires via les amines et peptides produits (neurotransmetteurs, hormones, action auto/paracrine).

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

- tumeurs neurales (neuroblastomes, phéochromocytomes, paragangliomes),
- tumeurs épithéliales (tumeurs carcinoïdes, tumeurs neuroendocrines éparses) (11).

Tableau 1 : Cellules du système neuro endocrinien diffus (SNED) (11)**CELLULES DU SYSTEME NEURO ENDOCRINIEN DIFFUS (SNED)****- Cellules dérivées du tube neural**

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

- Cellules dérivées de la crête neurale (neuroectoderme)

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

- Cellules dérivées de l'endoderme

- Cellules endocrines du pancréas
- Cellules endocrines du tube digestif

1.3. Distribution anatomique:

Le système paraganglionnaire comprend :

- La médullosurrénale, considérée actuellement comme une entité singulière,
- Le tissu paraganglionnaire extra surrénalien, il est constitué de plusieurs sous-groupes distincts par leur distribution anatomique, leur innervation et leur structure microscopique (figure 2). Il comprend les cellules:
 - De la chaîne parasympathique :
 - Paraganglions du système branchiomérique
 - Paraganglions du système vagal
 - De la chaîne sympathique
 - Du système viscéral autonome(12,13).

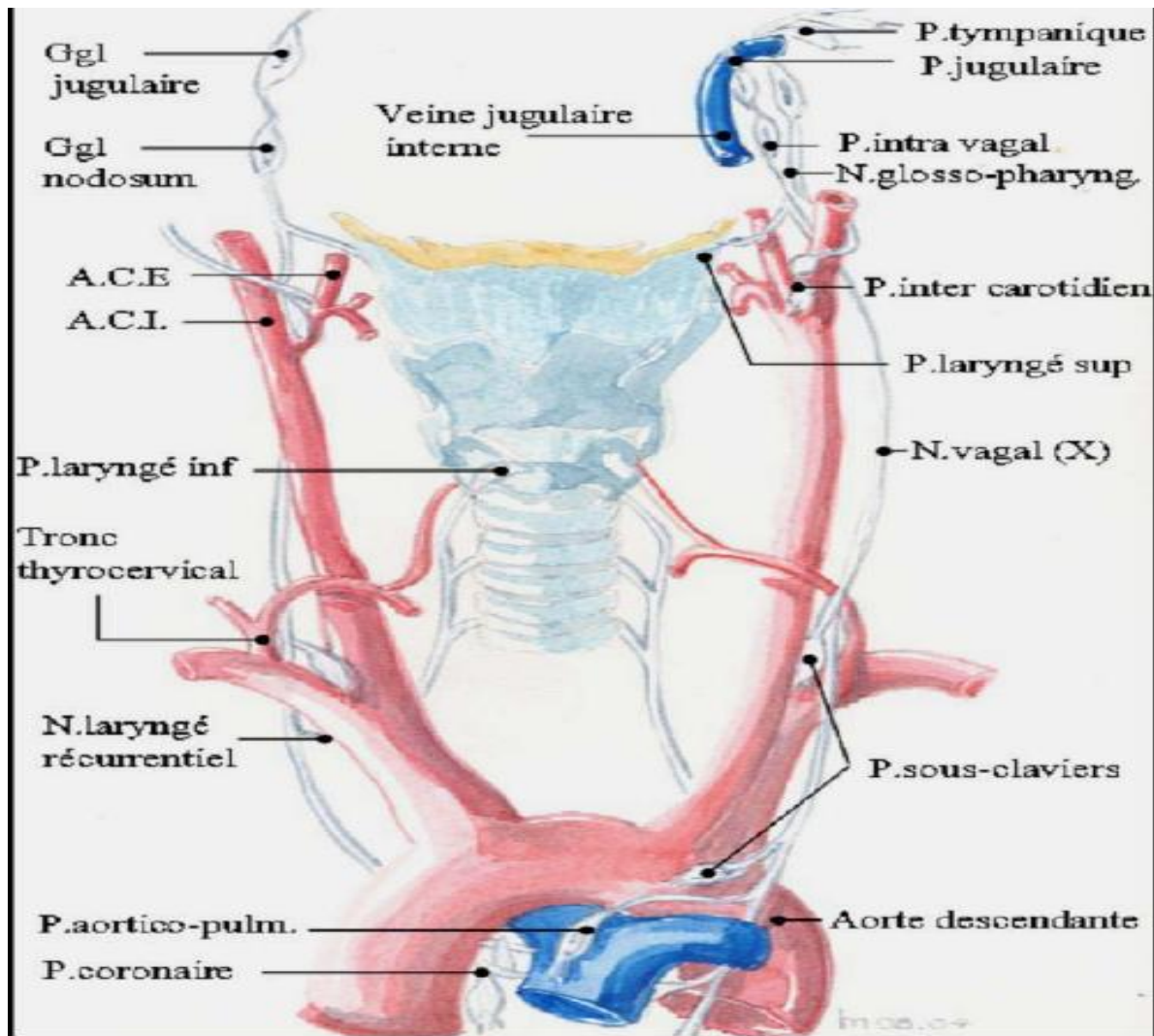


Figure N° 2 : Distribution anatomique des paraganglions de la tête et du cou, d'après Terracol. Ggl : ganglion ; N : nerf ; ACI : artère carotide interne ; ACE : artère carotide externe ; P : paraganglion (93).

1.3.1 Les cellules de la chaîne parasymphatique :

a. Les paraganglions du système branchiomérique :

❖ Paraganglion jugulo-tympanique :

Il s'agit en fait de deux localisations différentes mais non différenciables macroscopiquement l'une de l'autre, développées à l'intérieur de l'os temporal (14,15) :

- le paraganglion tympanique: il est constitué de groupes cellulaires répartis, d'une part, le long de la branche tympanique du IX, ou nerf de Jacobson, qui

chemine dans le plancher de la caisse du tympan, et d'autre part le long de la branche auriculaire du X, ou nerf d'Arnold.

- le paraganglion jugulaire: il est situé dans l'adventice du bulbe de la veine jugulaire interne, immédiatement sous le plancher de la caisse du tympan.

Le paraganglion jugulo-tympanique est innervé par les IX et X paires crâniennes.

❖ **Paraganglion inter-carotidien ou corpuscule carotidien :**

C'est une formation individualisable macroscopiquement, qui mesure environ 1,5 mm de diamètre, et qui est située au contact de la bifurcation carotidienne, légèrement en dedans et en arrière d'elle. Elle est vascularisée par une branche de la carotide externe qui naît quelques millimètres au-dessus de la bifurcation(16).

Son innervation est multiple: la majorité des fibres nerveuses provient du ganglion inférieur du nerf glosso-pharyngien, une faible proportion émane du nerf pneumogastrique et du ganglion cervical supérieur de la chaîne sympathique.

❖ **Les autres paraganglions branchiomériques :**

- Paraganglion orbitaire associé au ganglion ciliaire.
- Paraganglion sous-clavier constitué de plusieurs groupes cellulaires situés:
 - Au niveau de la division du tronc artériel brachio-céphalique,
 - En dedans de l'artère sous-clavière gauche,
 - Sur la face antérieure de la crosse aortique, juste après la naissance de l'artère sous-clavière gauche(15).
- Paraganglions laryngés: il en existe deux, l'un supérieur, au niveau du cartilage thyroïde, sur le trajet du nerf laryngé supérieur, l'autre inférieur, entre les cartilages thyroïde et cricoïde, annexé au nerf récurrent.

- Paraganglions aortico-pulmonaires: ils sont étagés le long de la face inférieure de l'arc aortique, entre l'artère pulmonaire droite et le canal artériel.
- Paraganglion coronaire: il est situé dans le tissu conjonctif séparant l'aorte ascendante du tronc de l'artère pulmonaire.
- Paraganglion pulmonaire: il se trouve dans l'adventice de l'artère pulmonaire.

Toutes ces structures reçoivent leur innervation du X(17).

b. Les paraganglions du système vagal :

Des groupes cellulaires paraganglionnaires peuvent être retrouvés au niveau des ganglions supérieurs et inférieurs du X, mais aussi tout au long du trajet de ce nerf(18,19), l'espace rétro-stylien étant le siège le plus fréquent des paragangliomes vagues.

Ces cellules sont retrouvées:

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

Leur innervation est d'origine vagale.

1.3.2 Les cellules de la chaîne sympathique :

Soumis à la métamérisation, ces paraganglions sont satellites des ganglions de la chaîne sympathique tout le long du rachis.

Chez le fœtus, ces paraganglions sont très développés, notamment dans la région rétro péritonéale, l'organe de Zuckerkandl représentant le groupe le plus volumineux, parfois individualisable macroscopiquement chez l'adulte(20).

1.3.3 Les cellules du système viscéral autonome :

Ce groupe comprend, de façon arbitraire, les différentes structures paraganglionnaires associées aux viscères et vaisseaux (16) dans :

- le septum inter auriculaire,
- la paroi vésicale,
- la paroi duodénale,
- le hile hépatique,
- l'adventice des vaisseaux mésentériques.

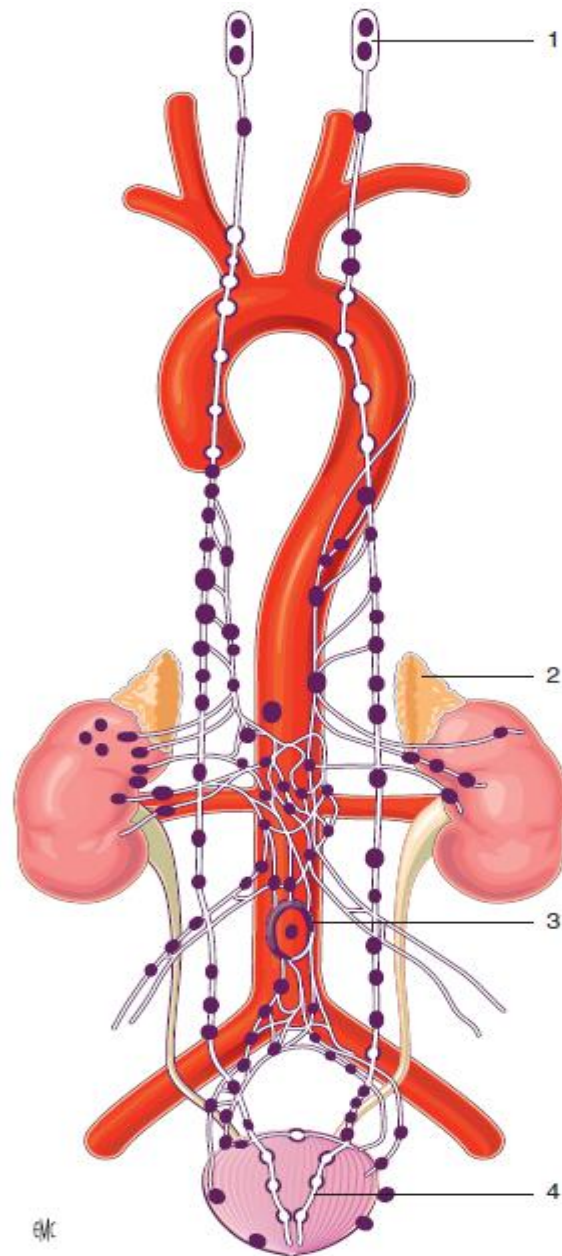


Figure N°3: Distribution du système paraganglionnaire dans l'organisme, avec localisations possibles des phéochromocytomes et des paragangliomes.

1. Paragangliomes tête et cou ; 2. Phéochromocytomes (glandes surrénales) ;
3. Organe de Zuckerkandl ; 4. Paragangliomes vésicaux (49).

1.4. Physiologie :

1.4.1. Rôle mécanique et physique des paraganglions :

La fonction précise des paraganglions est longtemps restée méconnue.

Leur localisation préférentielle le long des axes vasculo-nerveux explique leur rôle physiologique d'homéostasie, avec possibilité de réponse rapide (proximité vasculaire) sous la dépendance d'une régulation neurologique (proximité d'éléments nerveux) (25).

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

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

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

- Une plus forte prévalence de paragangliomes carotidiens a été rapportée dans des populations soumises à une hypoxie chronique : sujets vivant à haute altitude (>2000m), insuffisants respiratoires chroniques (21,22 ,23).
- Un dysfonctionnement des paraganglions a été avancé pour expliquer les troubles hémodynamiques des sujets souffrant de syndrome d'apnées du sommeil(24).
- D'autres auteurs ont rapporté des désordres cardiovasculaires (accès d'hypertension labile, hypotension orthostatique sévère, tachycardie) secondaires à l'exérèse bilatérale de paragangliomes carotidiens(22,23).

Ceci est en faveur du rôle régulateur du paraganglion carotidien au sein du complexe "sinus carotidien–paraganglion carotidien" : le paraganglion carotidien fonctionne comme un stimulateur du système cardiovasculaire (via la sécrétion de catécholamines) et le sinus carotidien contrebalance ces effets par une action de type vagal.

1.4.2. Rôle biochimique des paraganglions :

a. 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 substances(25) :

- 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 médullosurrénale,
- L'adrénaline ou épinéphrine: neurotransmetteur du système nerveux central, hormone sécrétée par la médullosurrénale exclusivement grâce à la présence des hautes concentrations tissulaires de cortisol nécessaires à l'activation du PNMT (phényléthanolamine N–méthyl transférase).

La biosynthèse des catécholamines se fait en quatre étapes à partir d'un précurseur qui est la tyrosine(25,26), qui peut être d'origine exogène (alimentaire) ou endogène (synthétisée par le foie à partir de la phénylalanine):

- Hydroxylation de la tyrosine en L-Dopa par la tyrosine hydroxylase. Cette étape nécessite de l'oxygène et de la tétrahydrobioptérine comme cofacteur.

La tyrosine hydroxylase est inhibée par l'adrénaline et la noradrénaline.

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

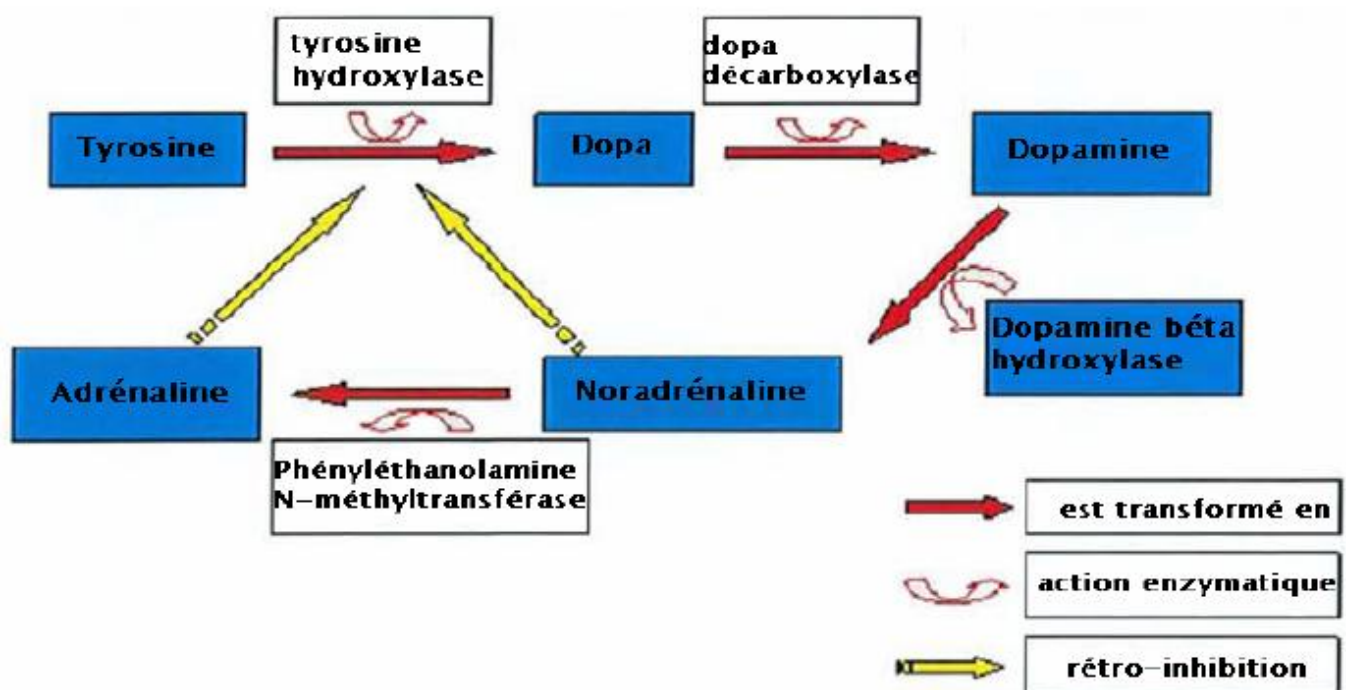


Figure N°4 : biosynthèse des catécholamines (25).

b. Catabolisme des catécholamines :

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

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

- COMT: catécholoxy-méthyl transférase.
- MAO: monoamine oxydase.
- **La méthylation** : elle se fait sous l'effet de la COMT qui agit sur l'adrénaline ou la noradrénaline et les transforment respectivement en métanéphrine et normétanéphrine. Ce bloc méta-normétanéphrine représente 20 à 40% des métabolites urinaires des catécholamines.
- **La désamination oxydative de la chaîne latérale**: elle se produit sous l'effet de la MAO et donne l'acide dihydroxy-mandélique à partir de l'adrénaline et de la noradrénaline et l'Acide Vanyl-Mandélique (VMA) à partir de la métanéphrine et de la normétanéphrine. Le VMA représente la majeure partie de la dégradation, il constitue 60 à 80% des métabolites urinaires des catécholamines.
- **L'acide homovanillique (HVA)** provient de la dopamine (DA) (la 3orthométyldopamine est le dérivé méthoxylé de la dopamine).

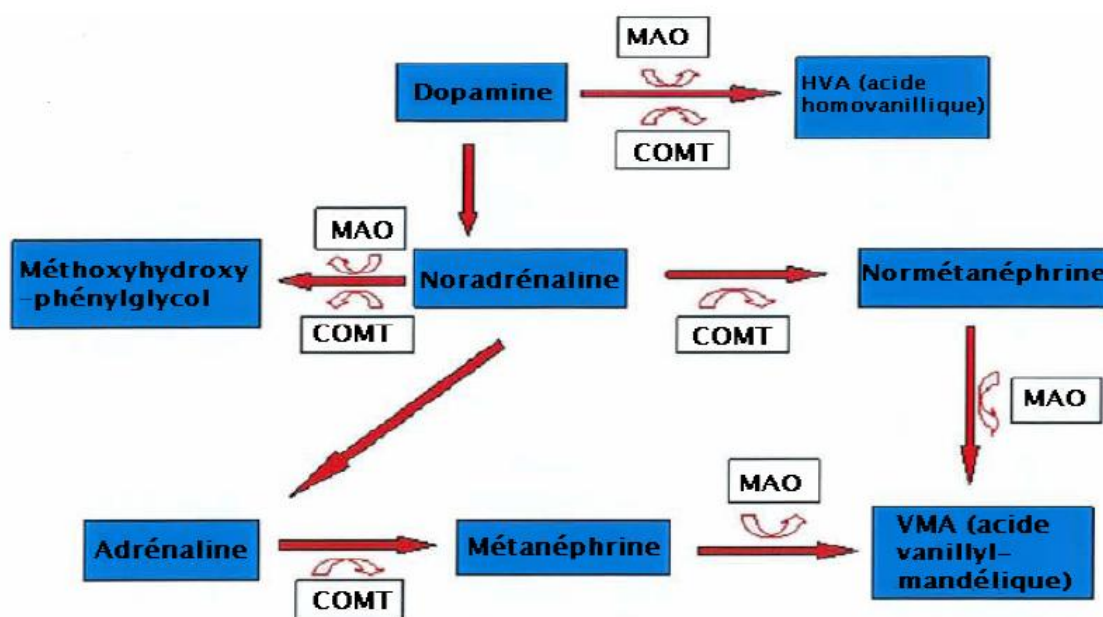


Figure N° 5: Vue simplifiée du catabolisme des catécholamines (25)

c. Elimination des catécholamines :

La majeure partie des catécholamines est excrétée sous forme de métabolites. Une faible quantité est éliminée sans modification.

On retrouve dans les urines de 24h :

- VMA (l'Acide Vanyl Mandélique).
- HVA (Acide homovanillique).
- Très peu d'adrénaline, noradrénaline, dopamine.
- Bloc méta-normétanéphrine.
- autres métabolites sous formes de traces tels que : MHPG (3Méthoxy-4-hydroxyphényl-glycol).

d. Régulation des catécholamines :**❖ Inhibition par rétrocontrôle :**

Elle s'exerce au niveau de la tyrosine hydroxylase, qui est inhibée par l'adrénaline, la noradrénaline et aussi par la dopamine. Une libération accrue des catécholamines, augmente à long terme la synthèse de la tyrosine hydroxylase.

❖ Récepteurs présynaptiques :

Ils inhibent la libération des catécholamines quand le taux de celles-ci dépasse un certain seuil dans la synapse.

➤ Le rôle de l'influx nerveux est essentiel et s'exerce par l'intermédiaire(26) :

- De la tyrosine hydroxylase et de la dopamine bêta-hydroxylase.
- Accessoirement, la phényl- éthanolamine-N-méthyl-transférase.

➤ Rappels du rôle de l'hormone ACTH :

- Stimulation directe de la tyrosine hydroxylase et de la dopamine hydroxylase.
- Agit par l'intermédiaire du cortisol en stimulant la dopamine hydroxylase et surtout la phényl-éthanolamine-N-méthyl-transférase.

❖ Inactivation physiologique des catécholamines :

Pour les catécholamines circulantes, il s'agit du captage au niveau des terminaisons nerveuses des tissus cibles et pour celles de la synapse, il s'agit du recaptage dans la terminaison synaptique(22,24).

Cette inactivation physiologique est un mécanisme qui permet d'épargner les catécholamines libérées en excès.

e. Rappel des effets physiologiques des catécholamines :

Les catécholamines sont sécrétées par la médullosurrénale 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 »(26).

Ceux qui lient principalement la noradrénaline sont appelés récepteurs «alpha» (A). Ceux liant principalement l'adrénaline sont dits «béta»(B).

La stimulation alpha-adrénergique déclenche une vasoconstriction artériolaire, excepté au niveau cardiaque.

Par opposition, celle des récepteurs béta-adrénergiques entraîne la dilatation des vaisseaux, des muscles squelettiques et du cerveau(26).

Elle provoque également le relâchement des muscles bronchiques et augmente surtout le rythme et la force de contraction du cœur. 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.

II. Rappel anatomique de la vessie :

1. Anatomie descriptive

La vessie est un réservoir musculo-membraneux où s'accumule, dans l'intervalle des mictions, l'urine sécrétée de façon continue par les reins (27).

Elle est située à l'intérieur de la loge vésicale, en bas du pelvis, lorsqu'elle est vide (vacuité), elle occupe la loge antérieure de la cavité pelvienne, lorsqu'elle est pleine (réplétion), elle remonte au-dessus du plan du détroit supérieur.

a. Forme

À l'état de vacuité, la vessie est de forme prismatique triangulaire et présente :

- une face postéro-inférieure ou base vésicale,
- une face antéro-inférieure,
- une face supérieure,
- un bord postérieur,
- deux bords latéraux

Lorsque la vessie est pleine, elle est en forme de ballon ovoïde, globuleuse, et présente toujours une base qui reçoit les uretères et une partie supérieure appelée la calotte vésicale ou le dôme vésical.

Chez l'homme, la base de la vessie se retrouve au-dessus de la prostate.

L'ouraque est le reliquat embryonnaire du canal de l'ouraque qui devient le ligament ombilico-vésical.

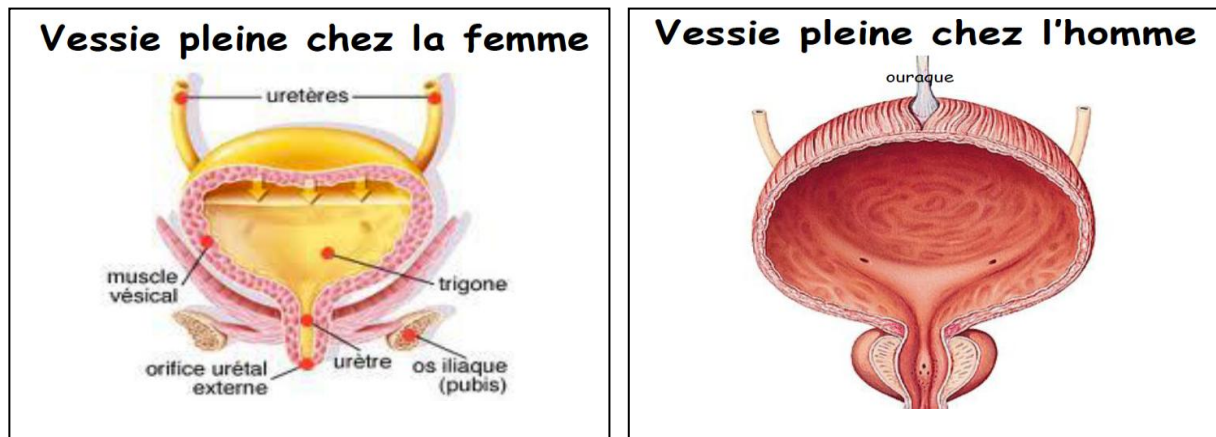


Figure N° 6: Aspect de la vessie pleine (28)

b. Capacité :

Les dimensions de la vessie sont variables selon son état, la capacité physiologique de la vessie est de 300 à 600 ml, s'elle est supérieure à 600 ml, c'est pathologique.

c. Structure :

La paroi vésicale est constituée de 3 tuniques :

- Une tunique externe, doublée à sa face supérieure par le péritoine.
- Une tunique moyenne, la musculuse : le détrusor.
- Une tunique muqueuse lisse, mince et résistante de couleur rose.

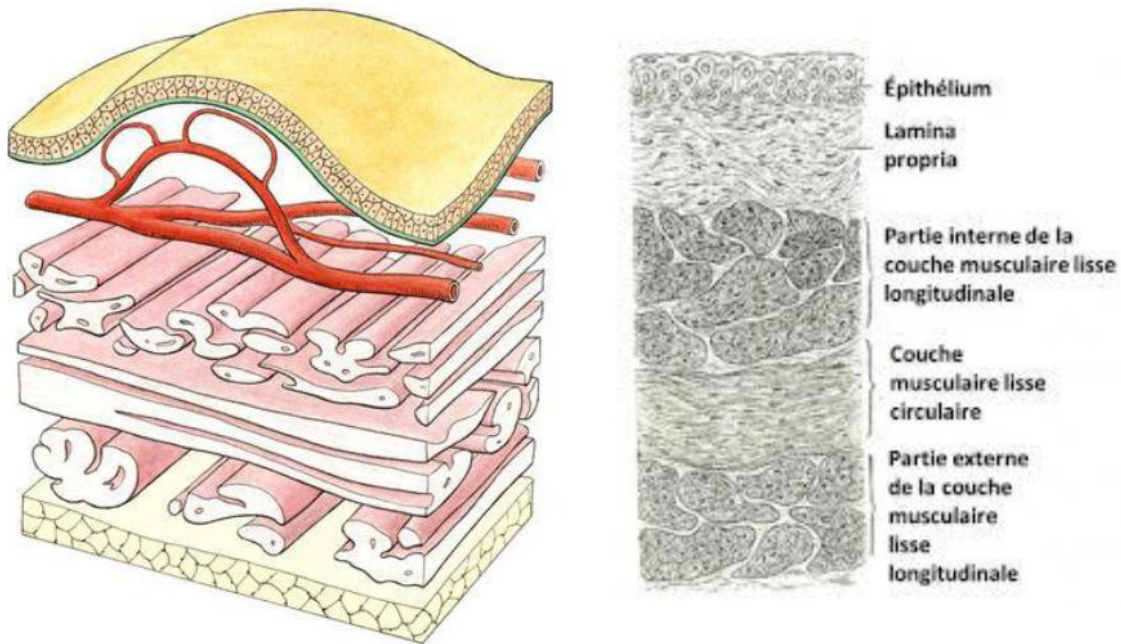


Figure N° 7 : Coupe histologique de la paroi de la vessie: disposition particulière des fibres musculaires (28).

d. Configuration interne de la vessie :

L'intérieur de la vessie s'observe en cystoscopie : on va voir essentiellement de la muqueuse.

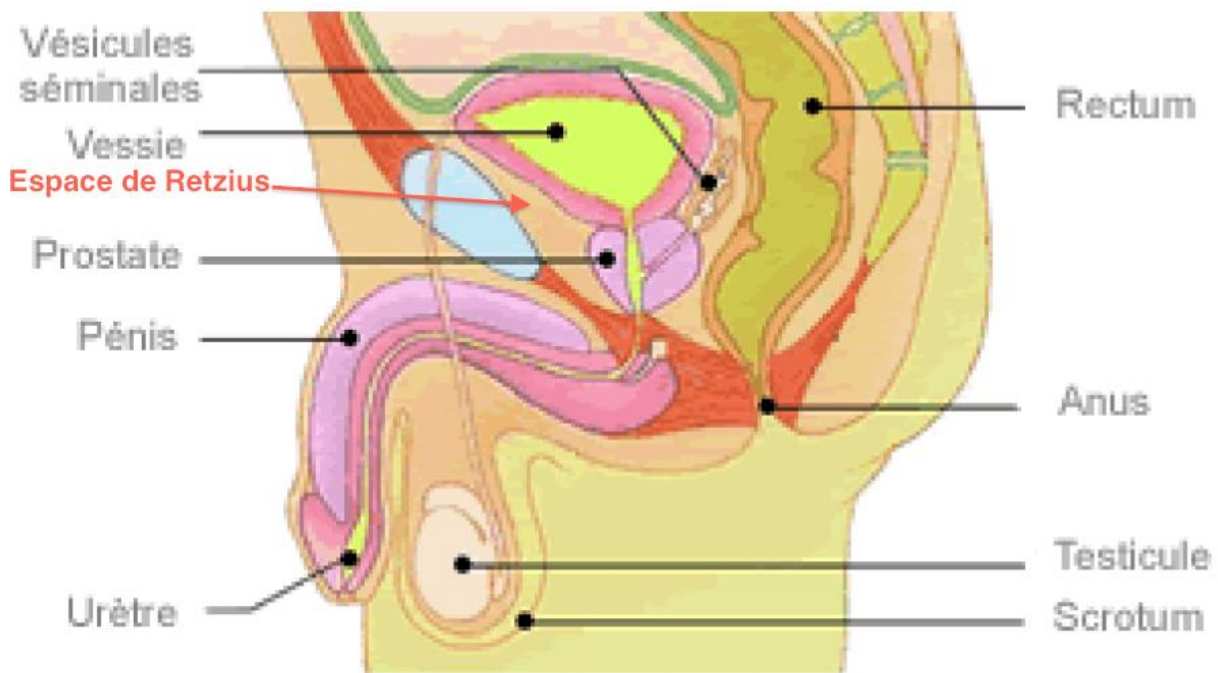


Figure N° 8: muqueuse vésicale vue en cystoscopie

2. Rapports de la vessie

a. Chez l'homme :

- ❖ La face supérieure de la vessie est entièrement péritonisée avec des rapports avec :
 - la grande cavité péritonéale,
 - les anses grêles,
 - le caecum,
 - l'appendice,
 - et le colon pelvien.
- ❖ La face antéro-inférieure est en rapport avec :
 - la symphyse pubienne lorsque la vessie est vide,
 - la paroi abdominale en plus de la symphyse pubienne lorsqu'elle est pleine,
 - L'espace pré-vésical (en avant de la vessie) correspond à l'espace de Retzius.
- ❖ Les bords latéraux sont en rapport avec :
 - la paroi pelvienne latérale (muscles releveurs de l'anus et les muscles latéraux du pelvis),
 - les canaux déférents qui passent sur les côtés de la vessie.
- ❖ Au niveau de la base vésicale, on a d'avant en arrière :
 - l'urètre,
 - la partie terminale de la prostate,
 - les canaux déférents,
 - les vésicules séminales et l'ampoule rectale.



Appareil reproducteur masculin

Figure N° 9 : Appareil reproducteur masculin

b. Chez la femme

- La face supérieure est en rapport avec :
 - l'utérus
 - le ligament large.
- La face antéro-inférieure est en rapport avec le pubis et la paroi abdominale antéro-inférieure.
- Les bords latéraux sont en rapport avec le ligament rond.
- La base vésicale est en rapport avec :
 - l'urètre,
 - la cloison vésico-vaginale,
 - la paroi antérieure,
 - le col de l'utérus, en postérieur avec le corps de l'utérus et une partie du péritoine.

3. Vascularisation et innervation

3.1. Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle provient de 3 pédicules :

- Pédicule supérieur à partir de l'artère ombilico-vésicale,
- Pédicule antérieur (moins important) représenté par l'artère vésicale antérieure qui naît de l'artère honteuse interne,
- Pédicule inférieur (important), chez l'homme il provient de l'artère génito-vésicale, branche de l'hypogastrique (elle-même branche de l'iliaque interne); chez la femme ce sont les branches vésico-vaginales de l'artère utérine.

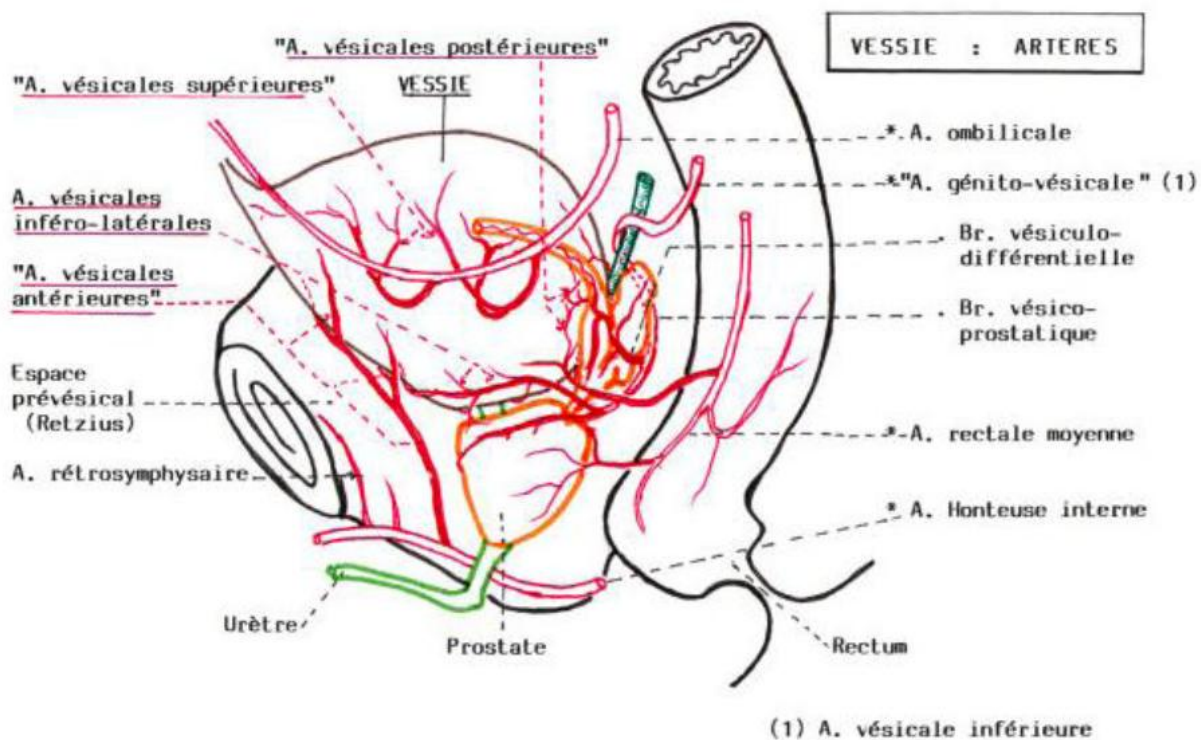


Figure N° 10 : Schéma montrant la vascularisation artérielle de la vessie (28)

3.2. Vascularisation veineuse

La vascularisation veineuse est organisée de la même façon avec un :

- Pédicule antérieur qui se jette dans le plexus veineux de Santorini (vascularise la verge chez l'homme),
- Pédicule latéral qui se jette dans le plexus veineux vésico-prostatique,
- Pédicule postérieur qui se jette dans les veines hypogastriques.

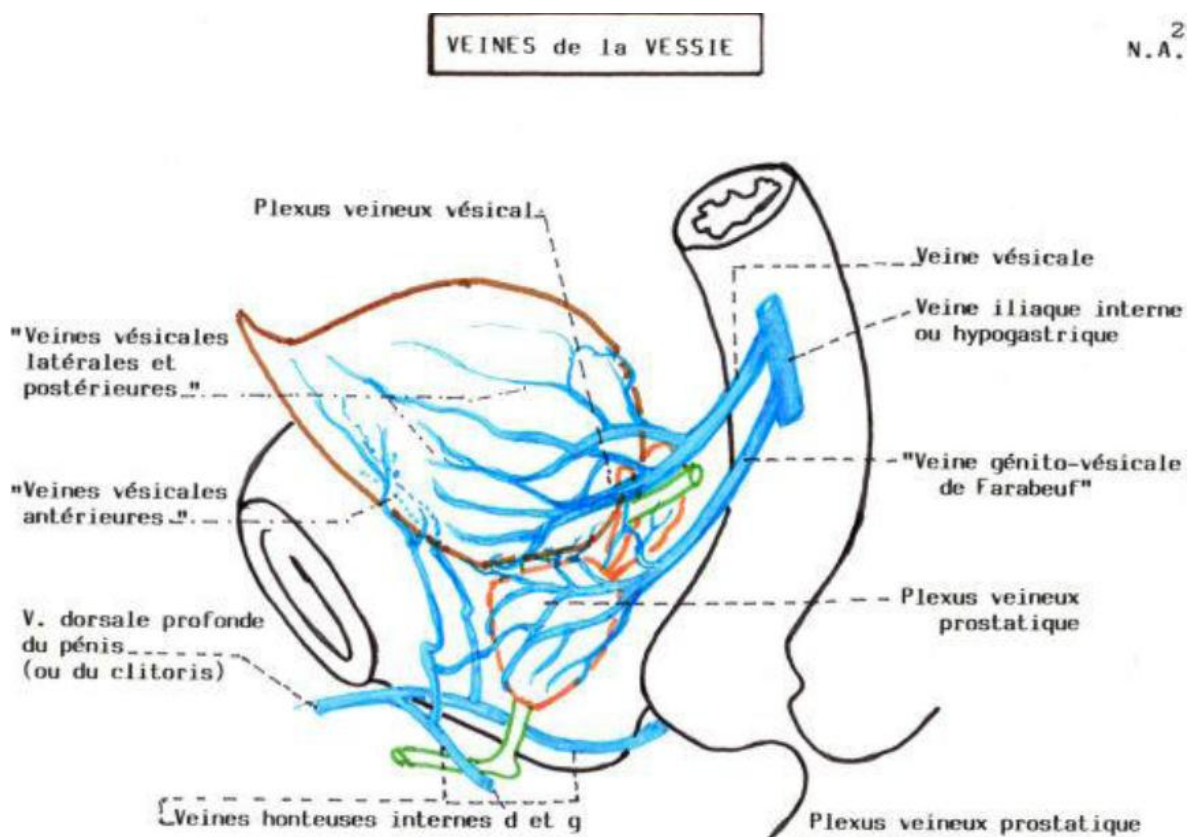


Figure N°11 : Schéma montrant la vascularisation veineuse de la vessie.

3.3. Vascularisation lymphatique

La vascularisation lymphatique (toujours organisée en 3 branches) se compose des:

- Lymphatiques antérieurs se jettent dans les nœuds iliaques externes (sous la veine iliaque externe),
- Lymphatiques de la partie postérieure se jettent dans les bifurcations de l'hypogastrique,

- Lymphatiques du col vont au nœud du promontoire.

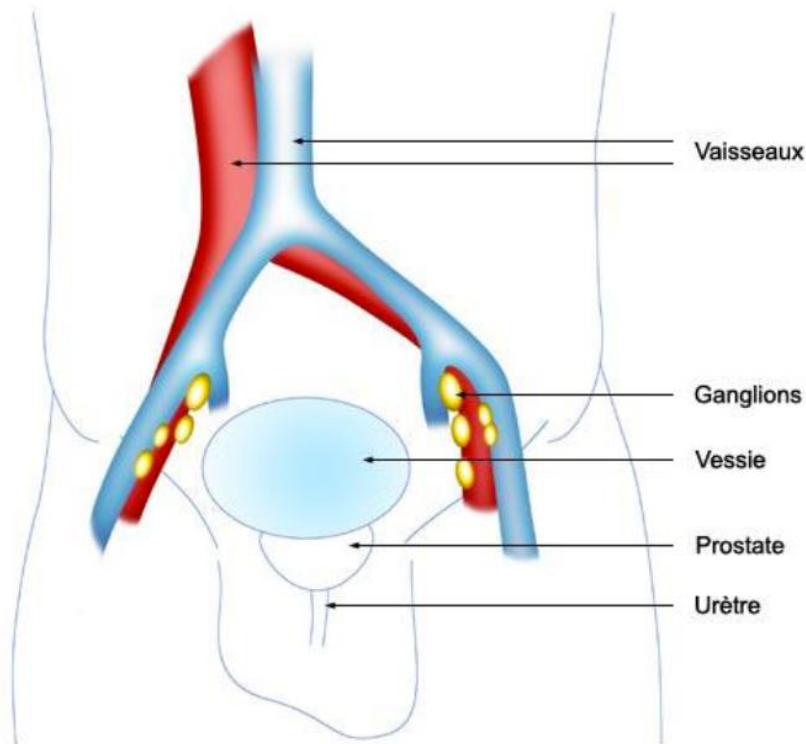


Figure N° 12: Schéma des relais ganglionnaires iliaques externes (situés sous la veine iliaque externe (28))

3.4. Innervation de la vessie :

Les nerfs de la vessie proviennent des 3^{ème} et 4^{ème} nerfs sacrés et du plexus hypogastrique.

CHAPITRE II :

PARTIE PRATIQUE

I. Patients et méthodes :

Nous rapportons de façon rétrospective, cinq observations de paragangliomes vésicaux colligées dans le service d'urologie à l'hôpital Hassan II de Fès, sur une période de 5 ans allant de décembre 2011 jusqu'à décembre 2015. Les observations médicales des patients ont été recueillies des dossiers à partir des archives du service. Les données concernant le suivi ont été collectées à partir des dossiers médicaux et des appels téléphoniques des patients ou de leurs proches.

II. Résultats

Observation 1 :

1. Identité :

Madame S.R, âgée de 55 ans, mariée, multipare, sans profession originaire et résidente à Séfrou, non mutualiste.

2. Antécédent :

a. Personnels :

1. Médicaux:

- ✓ Pas de facteur de risque cardiovasculaire (diabète, tabagisme, HTA)
- ✓ Pas de néphropathie.
- ✓ Pas de TBK ni notion de contagé tuberculeux.

2. Chirurgicaux :

- ✓ Pas de notion d'intervention chirurgicale

3. Gynécologiques et obstétricaux :

- ✓ Ménarche à l'âge de 12 ans.
- ✓ Cycles menstruels irréguliers.
- ✓ Notion de contraception orale depuis 12 ans.

b. Familiaux:

- ✓ Pas de cas similaire dans la famille

3. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à un an avant son admission par l'apparition d'une hématurie terminale caillotante intermittente associée à un syndrome anémique avec absence d'accès paroxystique de céphalées, palpitations, hypersudations et d'acouphènes après la miction. Le tout ayant évolué dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

4. Examen général :

L'examen clinique à l'admission montrait une patiente en bon état général, poids = 70 kg, taille = 1,6 m, conjonctives normo-colorées, eupnéique, apyrétique à 37,2. TA = 12/8mmHg

5. Examen cardio-vasculaire :

- Le Pouls à 100batt/min
- B1, B2 bien perçus
- Pas de souffle
- Pas de signe d'insuffisance cardiaque.

6. Examen abdominal:

Pas de masse palpable, ni de contact lombaire, la flèche hépatique était à 10 cm, la rate n'était pas palpable. Le reste de l'examen clinique était normal.

Conclusion clinique :

Madame S.R âgée de 55 ans, sans ATCD pathologique notable qui présente depuis 1an une hématurie terminale caillotante intermittente associée à un syndrome anémique avec absence d'accès paroxystique de type céphalées, palpitations, hypersudation ou d'acouphène survenant après la miction. L'examen clinique n'a pas révélé d'anomalie.

7. Bilan biologique:

Bilan hydro-électrolytique (BHE) :

- L'ionogramme était normal : la natrémie à 138 meq/l, la kaliémie à 4meq/l, le chlore à 110 meq/l.
- La fonction rénale était conservée : le taux d'urée sanguine était à 0,3 g/l, la créatinémie était à 7mg/l.
- La glycémie était normale : 1,01g/l.

- L'hémogramme était normale : l'hémoglobine à 12 g/100ml, les plaquettes à 150.000/mm³, les globules blancs à 5.246/mm³.
- La VS était accélérée à 30 mm à la première heure.
- Le dosage des métabolites urinaires :
 - Métanéphrines : 0,45 mg/24h (0,04 à 0,20)
 - Normétanéphrines : 9 mg/24h (0,07 à 0,38)

8. Imagerie :

Une échographie sus pubienne avait objectivé un processus tumoral hétérogène de 4 cm situé au niveau du dôme vésical. La TDM thoraco-abdominopelvienne montrait une masse endoluminale siégeant au niveau de la face antérieure de la vessie mesurant 4 cm, bien limitée, se rehaussant de façon hétérogène après injection de produit de contraste, avec un bilan d'extension locorégionale et à distance négatif (figure 13).

Une radiographie pulmonaire n'a pas révélé d'anomalie.



Figure N° 13 :

(a) Image échographique montrant la masse tissulaire du dôme vésical

(b) Image scannographique après injection de PDC montrant un rehaussement important et hétérogène de la masse.

NB : Un bilan à la recherche de néoplasie endocrinienne multiple a été fait et s'est révélé négatif (échographie cervicale normale, dosages de la parathormone et de la calcitonine normaux)

Au total : le diagnostic de phéochromocytome vésical a été fortement suspecté d'où la nécessité d'une exploration endoscopique.

9. Cystoscopie :

Selon les étapes suivantes :

- La malade est mise en position gynécologique,
- Introduction facile du cystoscope,
- Repérage des deux méats urétéraux
- L'exploration vésicale montre une masse endo-vésicale lobulée non ulcérée tapissée par un urothélium sain semblant se développer en sous-muqueux.

La patiente a donc bénéficié d'une résection trans-urétrale de la masse sous anesthésie locorégionale. L'examen histologique a posé le diagnostic de paragangliome vésical. TDM de contrôle réalisée après un mois, a montré un épaissement modéré de la face antérieure de la vessie, se rehaussant après injection de produit de contraste (figure14).

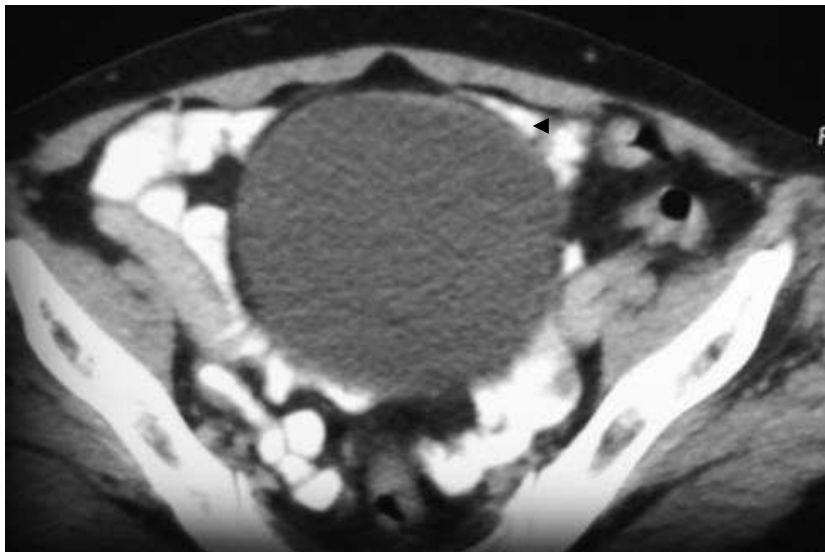


Figure N°14 : Epaissement résiduel après résection (tête de flèche)

Observation 2 :

1. Identité :

Madame R.B, âgée de 39 ans, originaire et résidente à Meknès, multipare, femme au foyer, Ramediste.

2. Antécédent :

a. Personnels :

1. Médicaux :

- Notion d'HTA depuis plus d'un an sous AMEP 5mg /j (inhibiteur calcique)
- Pas de diabète, pas de néphropathie ni de cardiopathie
- Pas de TBK ni notion de contagé tuberculeux

2. Chirurgicaux :

- Pas de notion d'intervention chirurgicale.

3. Gynécologiques et obstétricaux :

- Ménarche à l'âge de 13 ans.
- Cycle menstruel régulier.
- Notion de contraception orale depuis 15 ans.

b. Familiaux :

Pas de cas similaire dans la famille.

3. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à plus de 3 mois avant son admission par l'apparition de crises paroxystiques hypertensives, déclenchées par l'émotion, faites de céphalées d'intensité modérée, de topographie non précisée, palpitations et sueurs généralisées avec rougeur du visage, sans hématurie ni autre signe urinaire ni notion de symptômes per-mictionnels. Le tout ayant évolué dans un contexte d'apyrexie et de prise de poids non chiffrée.

4. Examen général :

L'examen clinique à l'admission montrait une patiente en bon état général, poids = 65 kg, taille = 1,59 m, TA=19/16mmHg, conjonctives normo-colorées, eupnéique, apyrétique à 36 °C.

5. Examen cardio-vasculaire :

- Le pouls à 100 batt/min.
- B1, B2 bien perçus.
- Pas de souffle.
- Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

6. Examen abdominal :

Pas de masse palpable, ni de contact lombaire, la flèche hépatique était à 11 cm, la rate n'était pas palpable. Le reste de l'examen clinique était normal.

Conclusion clinique :

Madame R.B, âgée de 39 ans, connue hypertendue depuis plus d'un an sous AMEP 5mg/j, et qui avait présenté des crises paroxystiques hypertensives, déclenchées par l'émotion, faites de céphalées d'intensité modérée, de topographie non précisée, palpitations et sueurs généralisées avec rougeur du visage, sans hématurie ni autre signe urinaire ni notion de symptômes per-mictionnels. Chez qui l'examen clinique trouve une TA=19/16mmHg, le reste de l'examen clinique est sans particularités. Le tout ayant évolué dans un contexte d'apyrexie et de prise de poids non chiffrée.

7. Bilan biologique :

- Bilan hydro-électrolytique (BHE) :
 - L'ionogramme était normal : la natrémie à 140 meq/l, la kaliémie à 5 meq/l, le chlore à 110 meq/l.
 - La fonction rénale était conservée : le taux d'urée sanguine était à 0,29 g/l, la créatinémie était à 6,3 mg/l.
 - La glycémie était élevée à 2,4g/l.
 - L'hémogramme était normal : l'hémoglobine à 11 ,4g/100ml, les Plaquettes à 507.000/mm³, les globules blancs à 7.277/mm³.
 - La VS était accélérée à 30 mm à la première heure.
 - Le dosage des métabolites urinaires :
 - Métanéphrines : 0,40 mg/24h (0,04 à 0,20)
 - Normétanéphrines : 8,41mg/24h (0,07 à 0,38)

8. Bilan radiologique:

Echographie sus pubienne et une TDM abdominale a été faites (figure 15) : elles avaient mis en évidence, aux dépens de la paroi latérale gauche de la vessie, une formation tissulaire bourgeonnante à contours irréguliers, se rehaussant de façon importante après injection de PDC, mesurant 53x50x60 mm. Cette masse est le siège de petites calcifications. Les surrénales étaient intactes. Pas d'adénopathies intra ou rétro-péritonéales, foie d'aspect normal.

Une radiographie pulmonaire a été faite n'a pas révélé d'anomalie.

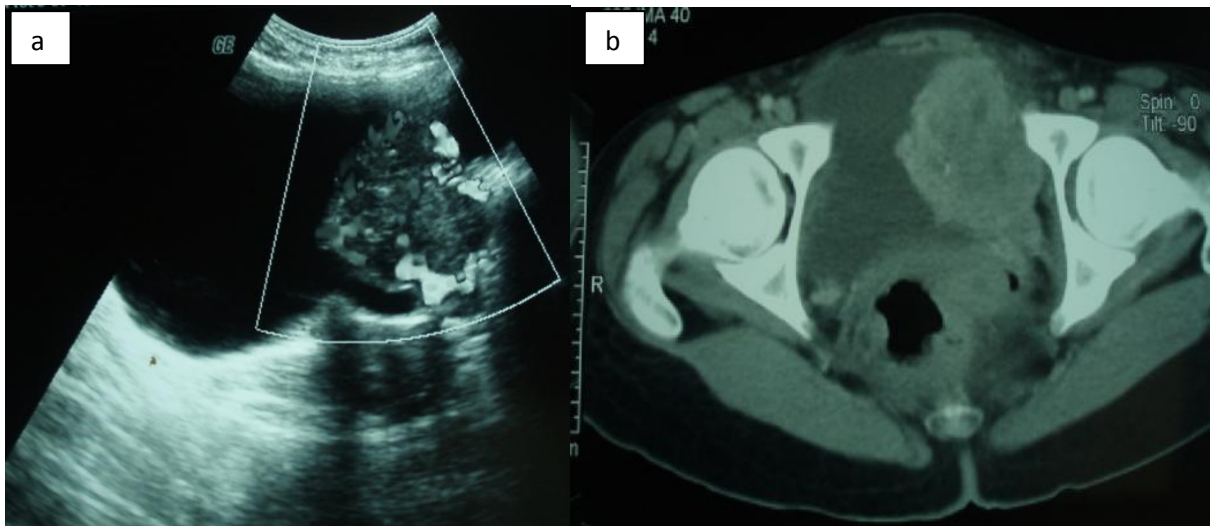


Figure N °15 :

- a. Image échographique montrant une volumineuse masse tissulaire de la paroi latérale gauche de la vessie, de contours irréguliers, richement vascularisée au doppler énergie.
- b. Le complément scannographique note une prise de contraste intense et hétérogène de la masse.

NB : Un bilan à la recherche de néoplasie endocrinienne multiple a été fait et s'est révélé négatif (échographie cervicale normale, dosages de la parathormone et de la calcitonine normaux).

Au total : le diagnostic de phéochromocytome vésical a été fortement suspecté d'où la nécessité d'une exploration chirurgicale.

9. Traitement :

a. Bilan préopératoire :

- Le groupage sanguin : A+.
- Le bilan d'hémostase était normal.
- Le temps de saignement était à 2,30 mn, le temps de céphaline-Kaolin à 30sec et le taux de la prothrombine à 70%.

- La NFS : hémoglobine à 11,4g /dl plaquettes à 507.000/mm³/ mm³ globule blancs à 7 .277 / mm³.
- Echo-cœur : normale

b. Préparation à l'intervention :

La patiente a bénéficié d'un traitement antihypertenseur à base de :

- Amlodipine 10 mg 1cp/j
- Doxazosine 2mg 1cp/j
- Aténolol 100mg 1cp/j

c. Anesthésie :

1. Prémédication :

Un anxiolytique (Atarax□) a été administré à la patiente à raison de 2comprimés la veille de l'intervention.

2. Mesures de réanimation :

- Deux voies veineuses ont été prises : une centrale et deux autres périphériques.
- Une sonde vésicale a été mise en place pour chiffrer la diurèse.
- Une sonde nasogastrique.
- Un électrocardioscope a été placé pour monitoring peropératoire.

3. Protocole anesthésique :

La patiente a bénéficié d'une anesthésie générale

d. Intervention chirurgicale :

Elle s'est déroulée en 2 temps :

Premier temps : cystoscopie selon les étapes suivantes :

- La malade est mise en position gynécologique,
- Introduction facile du cystoscope,
- Repérage des deux méats urétéraux,

- L'exploration vésicale a trouvé une volumineuse masse tissulaire ulcéro-bourgeonnante de la paroi latérale gauche au près du col vésical.

Deuxième temps : cystectomie partielle.

- Incision médiane à cheval sur l'ombilic,
- Ouverture de l'aponévrose du muscle grand droit,
- Libération de la vessie,
- Cystectomie partielle passant à 2 cm de la tumeur,
- Cystorraphie,
- Bon contrôle de l'hémostase, avec un compte correcte des champs et des compresses,
- Mise en place d'un drain de Redon,
- Fermeture plan par plan,
- Mise en place d'un pansement compressif.

Au cours de la manipulation de la vessie, la patiente a présenté des pics hypertensifs à 220/160 mm Hg jugulés par les antihypertenseurs.

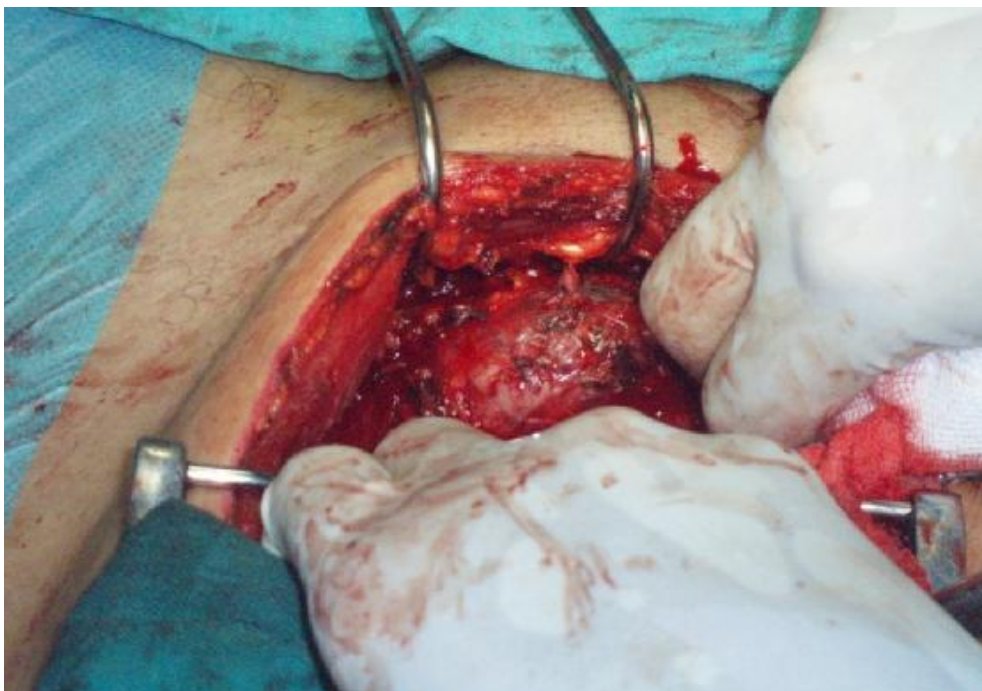


Figure N°16: Aspect per opératoire de la masse vésicale.



Figure N° 17: Pièce opératoire.

10. Examen anatomopathologique :

A la macroscopie, il s'agissait d'une tumeur bien encapsulée, ferme, pesant 40g et mesurant 6,5 cm de grand axe. A la coupe, elle est de couleur jaune-chamoix, peu hémorragique et peu nécrotique. L'examen histologique a apporté le diagnostic de certitude de tumeur chromaffine en mettant en évidence des granulations cytoplasmiques après coloration au chromate-bichromate de potassium.

Le diagnostic de phéochromocytome vésical a été confirmé. L'exérèse a été complète.

11. Evolution :

Les suites opératoires étaient simples avec normalisation de la tension artérielle à j1 du postopératoire (100/70 mmHg), le pouls était à 77 batt/min. L'ablation du Redon est faite à J4 du post opératoire. Le dosage de la métanéphrine et la normétanéphrine urinaires à 1 semaine en post opératoire s'est révélé normal. La sonde vésicale est laissée en place pendant 10 jours. La patiente fût déclarée sortante à J10 de post-opératoire.

Observation 3

1. Identité :

Madame J.B, âgée de 45 ans, mariée, multipare, sans profession originaire et résidente à Séfrou, non mutualiste

2. Antécédents :

a. Personnels :

1. Médicaux :

- Pas de diabète, pas d'HTA, pas de cardiopathie, pas de néphropathie,
- Pas de tuberculose ni notion de contagé tuberculeux.

2. Chirurgicaux :

- Pas de notion d'intervention chirurgicale

3. Gynécologiques et obstétricaux :

- Ménarche à l'âge de 10ans.
- Cycles menstruels réguliers.
- Notion de contraception orale depuis 10 ans.

b. Familiaux :

- Pas de cas similaire dans la famille

3. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 8 mois avant son admission par l'apparition de douleurs lombaires gauches, d'acouphènes, de palpitations, de céphalées et une hypersudation après chaque miction, sans troubles mictionnels ni hématurie. Le tout a évolué dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

4. Examen général:

L'examen clinique à l'admission avait retrouvé une patiente en bon état général, poids = 80 kg, taille = 1,61 m, conjonctives normo-colorées, eupnéique, apyrétique à 37°2.

TA = 130/80 mmHg au repos, et 170/100 mm Hg immédiatement après miction.

5. Examen cardio-vasculaire :

- Pouls à 100 batt/min
- B1, B2 bien perçus
- Pas de souffle
- Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

6. Examen abdominal :

Pas de masse palpable, ni de contact lombaire, pas de CVC abdomen souple. Le reste de l'examen clinique était normal.

Conclusion clinique :

Madame J.B âgée de 45ans, sans ATCD pathologiques notables qui présente depuis 8 mois avant son admission une symptomatologie faite de douleurs lombaires gauches, d'acouphènes, de palpitations, de céphalées et une hypersudation après chaque miction, sans trouble mictionnel ni hématurie. Chez qui l'examen clinique trouve une

TA = 130/80 mmHg/ au repos, et 170/100 mm Hg immédiatement après miction, le reste de l'examen clinique est sans particularité. Le tout a évolué dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

7. Bilan biologique :

- Bilan hydro-électrolytique (BHE) :
 - L'ionogramme était normal : la natrémie à 141 meq/l, la kaliémie à 3,5meq/l, le chlore à 112 meq/l.
 - La fonction rénale était conservée : le taux d'urée sanguine était à 0,38 g/l, la créatinémie était à 8mg/l.
 - La glycémie était normale : 0.98g/l.
 - L'hémogramme était normal : l'hémoglobine à 13 g/100ml, les plaquettes à 140.000/mm³, les globules blancs à 4900/mm³.
 - Le dosage des métabolites urinaires :
 - Métanephrines : 0,6mg/24h (0,04 à 0,20)
 - Normétanephrines : 1mg/24h (0,07 à 0,38)

8. Bilan radiologique :

L'échographie sus-pubienne a montré une masse tissulaire du plancher vésical para-méatique droite de 35 mm de diamètre, le complément par une IRM pelvienne a objectivé une masse à développement sous muqueux du plancher vésical latéralisé à droite, bien limitée avec des contours réguliers, décrite en hyposignal T1, hypersignal T2 et fortement rehaussée par le PDC. Pas de signes d'extension extra vésicale. Des coupes réalisées sur les loges surrénaliennes ont conclu à l'intégrité des glandes surrénales (Figure 18). Une radiographie pulmonaire n'a pas révélé d'anomalies.

NB : un bilan à la recherche de néoplasie endocrinienne multiple a été fait et s'est révélé négatif (échographie cervicale normale, dosages de la parathormone et de la calcitonine normaux)

Au total : le diagnostic de phéochromocytome vésical a été fortement suspecté d'où la nécessité d'une exploration endoscopique.

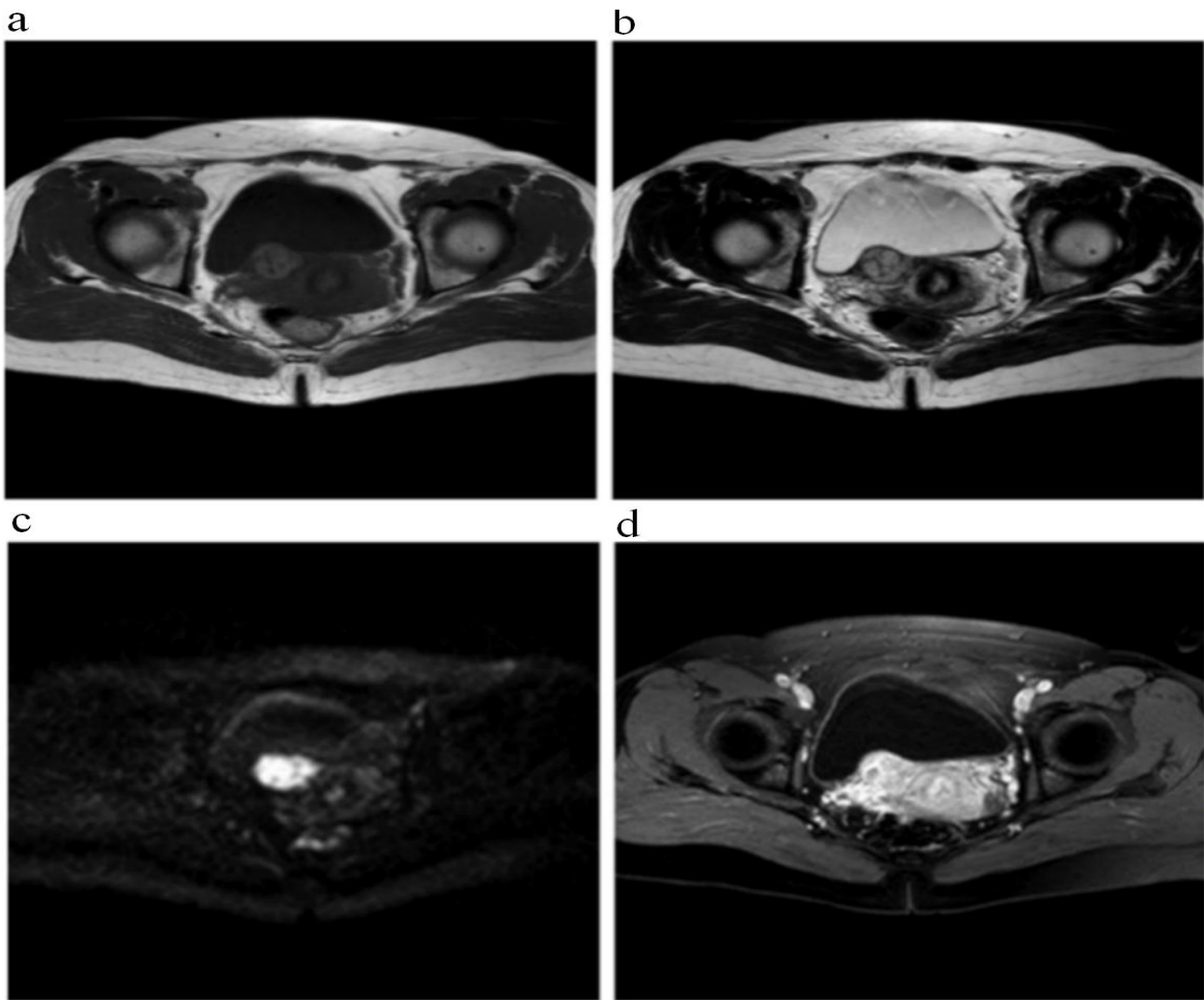


Figure N° 18: IRM pelvienne montrant une masse tissulaire du plancher vésical.

- a. Séquence en T1 masse hypointense du plancher vésical.
- b. Séquence en T2 masse hyperintense hétérogène donnant un aspect « en poivre et sel ».
- c. Séquence en diffusion montre une forte restriction.
- d. Séquence en T1C+ importante prise de contraste de la masse.

9. Cystoscopie :

Selon les étapes suivantes :

- La malade est mise en position gynécologique,
- Introduction facile du cystoscope,
- Repérage des deux méats urétéraux,

La cystoscopie a montré une masse du plancher vésical latéralisée à droite, bien limitée, d'allure sous muqueuse recouverte par une muqueuse d'aspect macroscopique normal. La patiente a donc bénéficié d'une résection trans-urétrale de la masse sous anesthésie locorégionale. L'examen histologique a posé le diagnostic de paragangliome vésical.

L'évolution postopératoire a été favorable, avec un recul de 28 mois. La patiente est actuellement asymptomatique avec des chiffres tensionnels normaux et une échographie de contrôle s'est révélée normale.

Observation 4

1. Identité:

Madame H.S âgée 42 ans, mariée originaire et habitante à Fès, professeur mutualiste.

2. Antécédents :

a. Personnels

1. Médicaux :

- Notion d'HTA depuis 5 ans sous AMEP 5mg1cp /j (inhibiteur calcique)
- Pas de diabète, pas de cardiopathie, pas de néphropathie
- Pas de TBK ni notion de contagé tuberculeux

2. Chirurgicaux :

- Pas de notion d'intervention chirurgicale

3. Gynécologiques et obstétricaux :

- Ménarche à l'âge de 14 ans.
- Cycles menstruels réguliers.

b. Familiaux :

Pas de cas similaire dans la famille.

3. Histoire de la maladie:

Remonte à 9 mois avec une hématurie terminale intermittente associée à un syndrome irritatif fait d'une pollakiurie nocturne et diurne, et brûlures mictionnelles, avec absence d'accès paroxystique de type céphalées, palpitations, hypersudation ou acouphènes survenant après la miction. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

4. Examen général :

L'examen clinique à l'admission avait retrouvé une patiente en bon état général, poids = 59 kg, taille = 1,61 m, TA= 13/8mmHg kg/m2, conjonctives normo-colorées, eupnéique, apyrétique à 36.

5. Examen cardio-vasculaire :

- Pouls à 93batt/min.
- B1, B2 bien perçus
- Pas de souffle
- Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

6. Examen abdominal :

Pas de masse palpable, ni de contact lombaire, la rate n'était pas palpable, abdomen souple ; Le reste de l'examen clinique était normal.

Conclusion clinique :

Madame H.S âgée de 42 ans, connue hypertendue il y a 5 ans sous AMEP 5mg /j, consulte pour une hématurie terminale intermittente associée à un syndrome irritatif fait d'une pollakiurie nocturne et diurne, et de brûlures mictionnelles depuis 9 mois, avec absence d'accès paroxystique de type de céphalées, palpitations, hypersudation ou d'acouphènes survenant après la miction. L'examen clinique n'avait pas révélé d'anomalies. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

7. Bilan biologique :

- Bilan hydro-électrolytique (BHE) :
 - L'ionogramme était normal : la natrémie à 134 meq/l, la kaliémie à 4,3meq/l, le chlore à 109 meq/l.

- La fonction rénale était conservée : le taux d'urée sanguine était à 0,3 g/l, la créatinémie était à 8 mg/l.
- La glycémie était élevée à 1,26g/l.
- L'hémogramme était normal : l'hémoglobine à 11 g/100ml, les plaquettes à 300.000/mm³, les globules blancs à 7000/mm³.
- Le dosage des métabolites urinaires : Non faites

8. Bilan radiologique :

Une échographie endo-vaginale a montré une volumineuse masse au contact de la paroi postérieure de la vessie, de contours irréguliers, hétérogène, richement vascularisée au doppler couleur. Le complément scannographique note une prise de contraste intense et hétérogène, l'IRM confirme le développement endoluminal de la masse très hyper vascularisée, à point de départ trigonal et l'indépendance de la lésion par rapport au tractus génital interne. Par ailleurs, cette masse infiltre la paroi postérieure vésicale, la jonction urétéro-vésicale surtout gauche et la cloison vésico-rectale et vésico-vaginale. Il existe des adénopathies inter-aortico-caves et latéro-aortiques infra centimétriques. Le reste du bilan d'extension est négatif (figure 19).

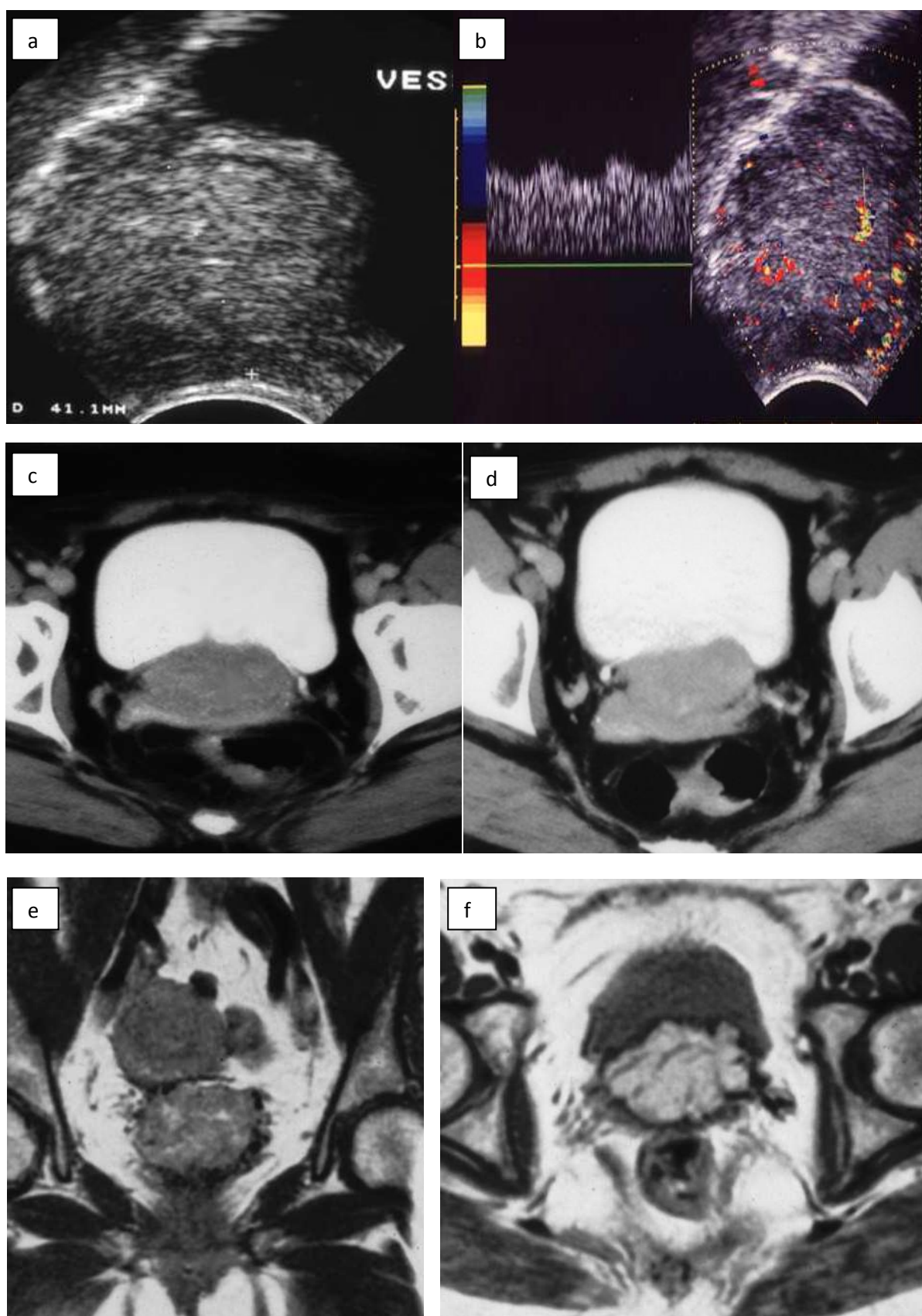


Figure N°19 : Echographie endo-vaginale couplée au doppler (a,b), TDM C-/C+ (c,d), IRM séquence T1 sans et avec injection de PDC (e,f), montrant une masse tissulaire infiltrante de la paroi postérieure de la vessie, trigonale, richement vascularisée.

9. Cystoscopie :

Selon les étapes suivantes :

- La malade est mise en position gynécologique
- Introduction facile du cystoscope
- Repérage des deux méats urétéraux
- L'exploration vésicale a trouvé une volumineuse masse tissulaire ulcérée très infiltrante, richement vascularisée, siégeant au niveau du plancher vésical, à large base d'implantation, un traitement radical est décidé.

10. Traitement :

a. Bilan préopératoire :

- Le groupage sanguin : O+.
- Le bilan d'hémostase était normal.
- Le temps de saignement était à 2,30 mn, le temps de céphaline-Kaolin à 30sec et le taux de la prothrombine à 70 %.
- La NFS : hémoglobine à 11g /dl plaquettes à 300000/ mm³ globule blancs à 7000/ mm³.
- Echo-cœur : normale

b. Préparation à l'intervention :

La patiente a bénéficié d'un traitement antihypertenseur à base de :

- AMEP 5 mg 1 cp/j.

c. Anesthésie :

1. Prémédication :

Un anxiolytique (Atarax[®]) a été administré à la patiente à raison de 2 comprimés la veille de l'intervention.

2. Mesures de réanimation :

- Deux voies veineuses ont été prises : une centrale et deux autres périphériques.
- Une sonde vésicale a été mise en place pour chiffrer la diurèse.
- Une sonde nasogastrique.
- Un électrocardioscope a été placé pour monitoring peropératoire.

3. Protocole anesthésique :

La patiente a bénéficié d'une anesthésie générale.

d. Intervention chirurgicale :

- Incision médiane à cheval sur l'ombilic,
- Ouverture de l'aponévrose du muscle grand droit,
- Libération de la vessie,
- Cystectomie radicale,
- Bon contrôle de l'hémostase, avec un compte correcte des champs et des compresses,
- Mise en place d'un drain de Redon,
- Fermeture plan par plan,
- Mise en place d'un pansement compressif.
- Au cours de la manipulation de la vessie, la patiente a présenté des pics hypertensifs à 200/170 mm Hg jugulés par les antihypertenseurs.

11. Examen anatomopathologique :

A la macroscopie, il s'agissait d'une tumeur bien encapsulée, ferme, pesant 40 g et mesurant 6,5 cm de grand axe. A la coupe, elle est de couleur jaune-chamois, peu hémorragique et peu nécrotique. L'examen histologique a apporté le diagnostic de certitude de tumeur chromaffine en mettant en évidence des granulations cytoplasmiques après coloration au chromate-bichromate de potassium.

Le diagnostic de phéochromocytome vésical a été confirmé.

12. Evolution :

L'évolution a été favorable avec un recul de 16 mois. La patiente est actuellement asymptomatique avec des chiffres tensionnels normaux.

Observation 5

1. Identité :

Monsieur B.G âgé de 52 ans, marié, journaliste de profession, originaire et habitant à Taounate, mutualiste (CNOPS).

2. Antécédents:

a. Personnels :

1. Médicaux :

- Diabétique depuis 2 ans sous glucophage 1000 mg (1cp/j),
- HTA depuis 1ans sous AMLOR 10mg/jr (inhibiteur calcique) avec mauvaise observance thérapeutique,
- Pas de cardiopathie, pas de néphropathie pas de TBK ni notion de contagé tuberculeux.

2. Chirurgicaux :

Amygdalectomie il y a 20ans

b. Familiaux :

Pas de cas similaire dans la famille

3. Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remontait à 6 mois avant son admission par des poussées d'HTA provoquées par le changement de position, l'effort physique notamment de défécation, associé à une hématurie terminale caillotante intermittente. Le tout ayant évolué dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

4. Examen général:

L'examen clinique à l'admission avait retrouvé une patiente en bon état général, poids = 85 kg, taille = 1,75m, conjonctives normo-colorées, eupnéique, apyrétique à 37. TA = 15/9mmHg

5. Examen cardiovasculaire :

- Le pouls était à 88 batt/min
- B1, B2 bien perçus
- Pas de souffle
- Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

6. Examen abdominal

Pas de masse palpable, de contact lombaire, abdomen souple. Le reste de l'examen clinique était normal.

Conclusion clinique :

Patient âgé de 52 ans ayant comme ATCD un diabète depuis 2 ans sous GLUCOPHAGE 1000mg (1cp/j), HTA depuis 1an sous AMLOR 10mg/jr avec mauvaise observance thérapeutique et une amygdalectomie il y a 20 ans.

Le début de la symptomatologie remontait à 6 mois avant son admission par des poussées d'HTA provoquées par le changement de position, l'effort physique notamment de défécation, associé à une hématurie terminale caillotante intermittente.

Chez qui l'examen clinique trouve une TA=15/9mmHg, le reste de l'examen clinique est sans particularité. Le tout a évolué dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

7. Bilan biologique:

- L'ionogramme était normal : la natrémie à 133meq/l, la kaliémie à 4meq/l, le chlore à 103 meq/l.
- La fonction rénale était conservée : le taux d'urée sanguine était à 0,35 g/l, la créatinémie était à 7,5mg/l.
- La glycémie était normale : 1,6 g/l.
- L'hémogramme était normal : l'hémoglobine à 13 g/100ml, les plaquettes à 150.000/mm³, les globules blancs à 5600/mm³.
- Le dosage des métabolites urinaires : n'a pas été fait.

8. Bilan radiologique:

Echographie sus pubienne a montré une masse tissulaire du dôme vésical, de contours polycycliques, rehaussée de façon précoce et intense au scanner injecté.

Radiographie pulmonaire n'a pas révélé d'anomalies.

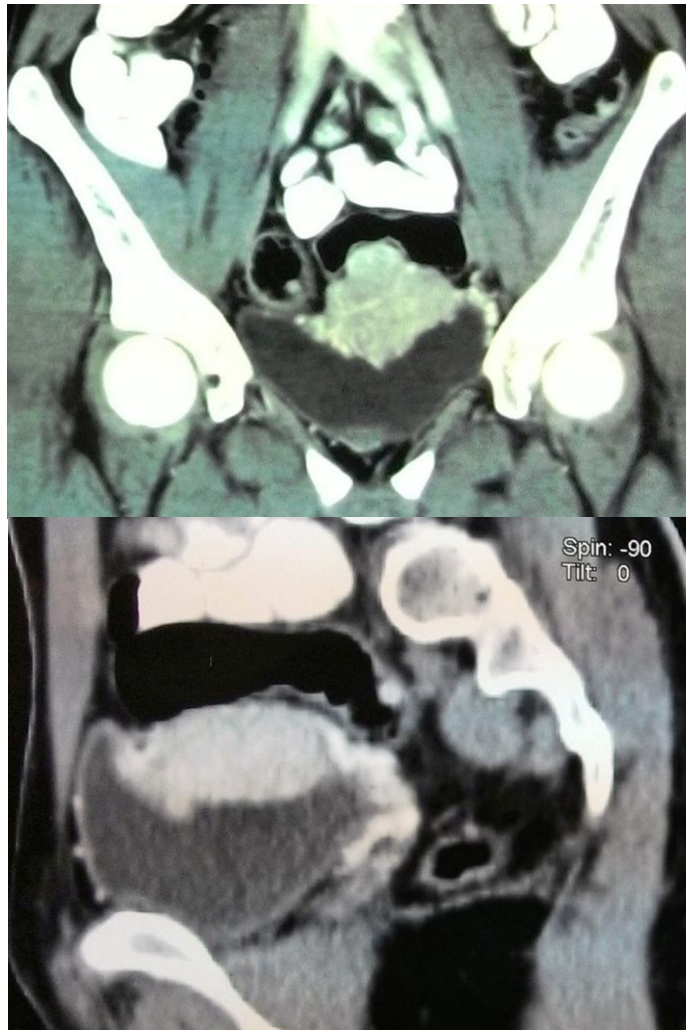


Figure N°20 : Scanner montrant une tumeur de dôme vésical au temps artériel et portal.

NB : Un bilan à la recherche de néoplasie endocrinienne multiple a été fait et s'est révélé négatif (échographie cervicale normale, dosages de la parathormone et de la calcitonine normaux).

Au total : le diagnostic de phéochromocytome vésical a été fortement suspecté d'où la nécessité d'une exploration chirurgicale.

9. Traitement :

a. Bilan préopératoire :

- Le groupage sanguin : O+.
- Le bilan d'hémostase était normal.
- Le temps de saignement était à 2,33 mn, le temps de céphaline-Kaolin à 31sec et le taux de la prothrombine à 86%.
- La NFS : hémoglobine à 13 g/dl, plaquettes à 150000/mm³, globules blancs à 5600/ mm³.
- Echo-cœur : normale

b. Préparation à l'intervention:

- Surveillance de la tension artérielle.
- AMLOR 10 mg /j.
- Et pour son diabète, le patient a été mis sous insulinothérapie : lantus 12UI le soir

c. Anesthésie :

1. Mesures de réanimation :

- Deux voies veineuses ont été prises : une centrale et deux autres périphériques.
- Une sonde vésicale a été mise en place pour chiffrer la diurèse.
- Une sonde nasogastrique.
- Un électrocardioscope a été placé pour monitoring per-opératoire.

2. Protocole anesthésique :

La patiente avait bénéficié d'une anesthésie générale.

d. Intervention chirurgicale :

Elle s'est déroulée en 2 temps :

Premier temps : cystoscopie selon les étapes suivantes :

- La malade est mise en position gynécologique
- Introduction facile du cystoscope
- Repérage des deux méats urétéraux
- L'exploration vésicale a trouvé une masse tissulaire du dôme de contours polycycliques, richement vascularisé.

Deuxième temps : une cystectomie partielle a été réalisée.

- Incision médiane à cheval sur l'ombilic,
- Ouverture de l'aponévrose du muscle grand droit,
- Libération de la vessie,
- Cystectomie partielle passant à 2 cm de la tumeur,
- Cystorraphie,
- Bon contrôle de l'hémostase, avec un compte correcte des champs et des compresses,
- Mise en place d'un drain de Redon,
- Fermeture plan par plan,
- Mise en place d'un pansement compressif.

Au cours de la manipulation de la vessie, le patient a présenté des pics hypertensifs à 180/140 mm Hg jugulés par les antihypertenseurs.

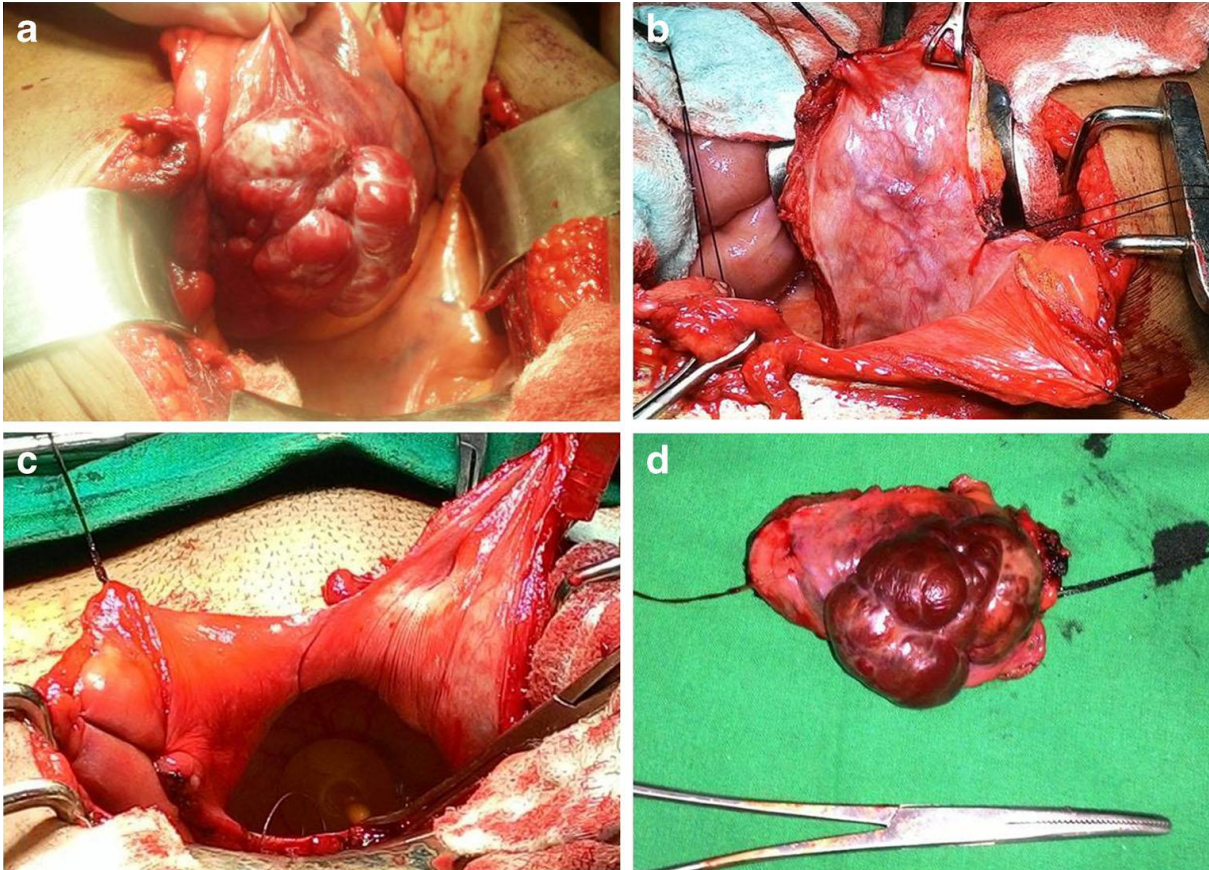


Figure N° 21.

- a. . La tumeur impliquant le dôme de vessie.
- b. Muqueuse intravasculaire vue de la lésion située au fond.
- c. Apparition de la vessie Après l'excision.
- d. Échantillon excisé de 6 × 5 cm.

10. Examen anatomopathologique :

A confirmé le diagnostic de paragangliome vésical.

11. Evolution :

Les suites opératoires étaient simples. On a réalisé par la suite un dosage des dérivés méthoxylés urinaires (métanéphrine et normétanéphrine) qui étaient normaux.

La sonde vésicale est laissée en place pendant 10 jours, la patiente fût déclarée sortante à J10 de postopératoire.

L'évolution a été favorable avec un recul de 2 ans. Le patient est actuellement asymptomatique avec des chiffres tensionnels normaux et une cystoscopie de contrôle normale.

CHAPITRE III :

DISCUSSION

I. Historique :

- Le paragangliome est une tumeur anciennement connue(29). Sur le plan anatomique, le corpuscule carotidien est décrit pour la première fois en 1743 par VON HALLER .
- En 1848, SUCQUET décrit la formation histologique qui est le glomus, mais ce n'est qu'avec LUSCHKA, en 1862, qu'est introduit le terme de glomus(20).
- Le paragangliome carotidien a été reconnu et opéré pour la première fois par RIEGNER en 1880, mais ce fut un échec(30).
- En 1908, VON SCHUMAKER démontre le glomus coccygien de LUSCHKA.
- KOHN en 1903 propose le concept de système paraganglionnaire avec la médullosurrénale d'une part, les paraganglions extrasurréaliens d'autre part. Il est le premier à utiliser le terme de paragangliome pour décrire la tumeur du corpuscule carotidien
- En 1935, VAILLANT identifie le premier paragangliome vagal (31)
- En 1945, ROSENWASSER décrit la localisation jugulo-tympanique.
- En 1950, LATTES rapporte le premier cas de paragangliome médiastinale.
- PEARS en 1969, inscrit ces tumeurs dans le système APUD défini par la potentialité fonctionnelle biochimique, plus récemment avec l'édification du concept du SNED, les cellules paraganglionnaires ont été considérées comme des paraneurones.
- En 1974, GLENNER et GRIMLEY proposent une classification des paragangliomes extrasurréaliens.
- En ce qui concerne les examens complémentaires d'aide au diagnostic, différents dosages et tests pharmacologiques feront leur apparition en fonction des progrès de la recherche biomédicale et technologique. Certains n'ont actuellement plus aucune indication.

Ils seront simplement cités: les tests adrénolytiques (notamment test à la phentolamine), les tests provocateurs (test à la l'histamine ou à la tyramine), abandonnés depuis la fin des années 1980.

- Dans le cadre précis des examens d'aide à la localisation de la tumeur : les techniques ont elles aussi évolué en fonction des progrès de la recherche, tout comme pour les examens biologiques, certaines n'ont actuellement plus aucune indication : nous citons en mémoire le rétro pneumopéritoine, la phlébographie surrénalienne et l'usage de l'iodocholestérol. D'autres comme l'aortographie ou l'artériographie ont vu leurs indications devenir très restreintes.
- En 1981, l'équipe de BEIERWALTES réalise une contribution importante en mettant au point une nouvelle technique de localisation par la scintigraphie à la MIBG marquée à l'iode 131.
- Dès lors, de nombreux travaux ont été publiés, permettant de mieux connaître et de mieux comprendre la pathologie.

II. Définitions et terminologie :

Depuis la première description d'une tumeur du corpuscule carotidien par Riegner en 1880, de nombreux termes ont été utilisés pour désigner les tumeurs issues des paraganglions(15):

- **Paragangliome** : c'est le terme le plus adapté car on y retrouve l'analogie avec l'organe d'origine. Les paragangliomes sont des tumeurs dérivées des tissus des ganglions sympathiques et parasympathiques du système nerveux. Ces tumeurs 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 définit une tumeur développée aux dépens du tissu

chromaffine extra surrénal du système nerveux sympathique ou parasympathique. Le terme phéochromocytome est réservé aux paragangliomes fonctionnels développés aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale. Les paragangliomes non sécrétants se situent le plus souvent au niveau de la tête et du cou (glomus carotidien, glomus tympanique, glomus jugulaire, glomus vagal, etc.). Les paragangliomes fonctionnels (ou phéochromocytomes ectopiques) se situent habituellement au niveau thoraco-abdomino-pelvien(médiastin, loge surrénalienne, organe de Zuckerkandl, région périrénale, vessie ,etc.).

- **Chémodectome** : ce terme est créé en 1950 par Mulligan, il semble inadapté car il implique que tous les paraganglions soient des chémorécepteurs, ce qui est inexact en ce qui concerne la médullosurrénale et ce qui n'est pas prouvé pour les autres paraganglions.
- **Tumeur glomique** : cette appellation devrait être réservée aux petites tumeurs vasculaires des extrémités digitales, décrites par Masson, qui n'ont rien à voir avec le système paraganglionnaire.
- **Chromaffinité** : la distinction entre paragangliomes chromaffines et non chromaffines ne présente pas d'intérêt puisque les paragangliomes chromaffines sont appelés phéochromocytomes. Les phéochromocytomes extrasurréaliens dits parfois ectopiques, doivent être appelés paragangliomes fonctionnels.

III. Epidémiologie :

1. Fréquence :

Les paragangliomes sont des tumeurs rares affectant 1 à 5 personnes sur 100000. 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 %. Elle est donc dans le cas de l'hypertendu, fréquemment recherchée mais rarement trouvée(32).

La prévalence des paragangliomes extra-surréniens peut atteindre 20% dont un quart ou même plus sont héréditaires (génétiquement déterminés). Chez 33% des enfants ayant une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire, la tumeur est multifocale et extra-surrénalienne(33).

Sur le plan topographique et par ordre décroissant de fréquence, ces tumeurs sont abdominales dans 85% des cas (para aortique: 46% , organe de Zuckerkandl: 29% et vésicale : 10%) , thoraciques dans 12% des cas (essentiellement au niveau du médiastin antérieur et supérieur, moins fréquemment, de localisation aortico-sympathique dans les gouttières costo-vertébrales, le siège intra cardiaque étant exceptionnel) et enfin cervicales dans 3% des cas (corpuscule carotidien: 40 à 60% , vagal: 11 à 18%, jugulo-tympanique: 11 à 35%, laryngé: 3%, les autres localisations cervicales sont rarissimes)(52).

Zimmerman a publié en 1953 le premier cas de paragangliome vésical, qui représente moins de 1 % de l'ensemble des paragangliomes et moins de 0,06 % des tumeurs vésicales(2,3). Dans le tractus génito-urinaire, la vessie est le site le plus fréquent pour les paragangliomes (79,2%), suivi de l'urètre (12,7 %), du pelvis (4,9%) et l'uretère (3,2%). Il est bénin en règle générale, sauf dans 15 % des cas où il a un caractère malin(52,17).

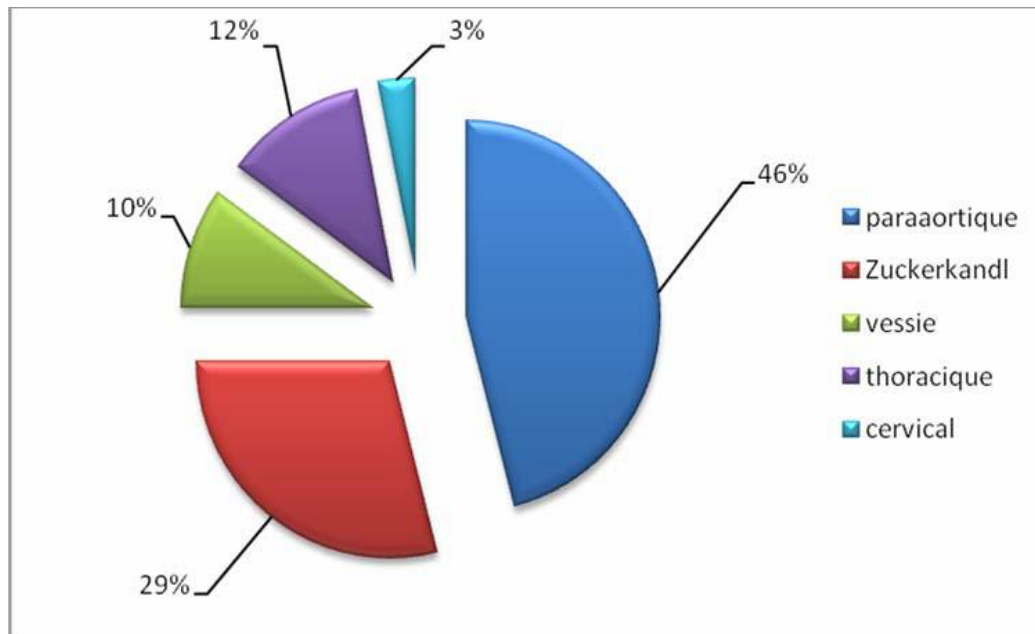


Figure N° 22 : Fréquence des paragangliomes extra surrenaliens selon les localisations(52,17).

2. Age :

Le paragangliome vésical peut se révéler à tout moment de la vie surtout entre 20 et 40 ans(2,3). L'âge moyen de survenue est aux alentours de 40 ans avec des extrêmes allant de 10 ans à 78 ans. Lorsqu'il s'agit d'une forme héréditaire, il s'observe à un âge jeune.

Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est variable entre 3 mois et 20 ans, les formes pédiatriques sont rares(32).

3. Sexe :

Le paragangliome est une tumeur vésicale rarissime, il touche aussi bien l'homme que la femme avec une légère prédominance féminine.

IV. Problématiques des paragangliomes :

1. Paragangliome et malignité :

a. Problème de la définition de la malignité d'un paragangliome :

Ces tumeurs sont généralement bénignes, cependant, environ 10 % ont la capacité d'envahir et sont donc jugées malignes, et ce bien qu'elles ne présentent pas de mitoses ni de dissociations cellulaires qui sont habituellement les critères associés aux tumeurs malignes(33).

Selon Yi-Kai Chang et al(34), Plus de 180 cas de paragangliomes de la vessie ont été rapportés avant 2007, dont moins de 30 étaient malins. Cependant, il n'existe pas de critères pathologiques définis pour la malignité à l'heure actuelle et seulement la clinique peut distinguer les cas bénins de cas malins. Au vu des données cliniques, les tumeurs à large spectre, grandes et les polyploïdes semblent plus susceptibles d'être malignes, tandis que les petites, rondes ou ovoïdes sont plus susceptibles d'être bénignes.

Deng et al(34) ont rapportés que les tumeurs larges, multiples tumeurs avec une surface incomplète et la lymphadénopathie pelvienne sont les principales caractéristiques des paragangliomes vésicaux malins.

Pour le moment, l'affirmation de la malignité d'un paragangliome ne peut se faire que par la découverte de métastases à distance(33).

b. Problème de la malignité locale des paragangliomes :

Le paragangliome est une tumeur infiltrante, qui envahit les structures nerveuses vasculaires et osseuses qui l'entourent, ce qui peut compliquer le geste chirurgical thérapeutique. Cet envahissement où la tumeur n'est plus clivable des éléments nobles vasculo-nerveux, met à terme le pronostic vital du patient et a fait parler certains auteurs de la malignité du paragangliome locale(58).

c. Les localisations métastatiques :

- Métastases ganglionnaires locorégionales : c'est la localisation secondaire la plus fréquente (55 %), elle s'effectue par dissémination lymphatique.
- Localisations viscérales : la dissémination se fait par voie hématogène, les localisations les plus communes sont: os (25%) ; poumon (25%) ; foie (11%) ; myocarde (7%) ; pancréas (4%) ; rein (4%) ; plèvre (4%) ; espace épidural (4%) ; peau (4%) ; thyroïde (3%) ; ganglions médiastinaux (3%) et autres (6%).

2. Les paragangliomes fonctionnels

Le tissu paraganglionnaire faisant partie intégrante du système neuro-endocrinien diffus, il n'est pas étonnant que les paragangliomes possèdent une potentialité endocrine. Ces tumeurs peuvent sécréter les catécholamines en excès, source d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Toutefois, les paragangliomes sécrétants peuvent être asymptomatiques. Une explication communément admise est que le paragangliome secrète une quantité de substance neuroendocrine trop faible pour être à l'origine d'un syndrome d'hypercrinie tumorale(35). De plus, la tumeur élabore des amines biogènes précurseurs qui, faute de temps ou de substrat enzymatique, ne peuvent passer au stade suivant d'hormone active. Ainsi, il est difficile d'estimer le vrai pourcentage des formes sécrétantes.

V. Anatomopathologie :

1. Macroscopie :

Les paragangliomes sont des tumeurs souvent ovoïdes, rondes, circonscrites par une pseudocapsule fibreuse. Les tranches de section montrent une tumeur charnue, parfois lobulée, de couleur rose ou brune.

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

2. Microscopie optique :

Le paragangliome est une tumeur le plus souvent bien limitée par une capsule fine parfois incomplète(36). Le tissu conjonctif avoisinant contient des nerfs myélinisés ou non, des artères, des veines, du tissu lympho-réticulaire, des mastocytes et des cellules ganglionnaires. C'est ce tissu conjonctif qui donne l'architecture en nids (« Zellballen » en allemand) ou groupes cellulaires. La tumeur est constituée de deux types de cellules (36):

- Les cellules dites principales groupées en amas arrondis, de forme cuboïde ou arrondie, à noyau central, régulier, à chromatine fine, à cytoplasme amphophile ou éosinophile granuleux.
- les cellules de type II, ce sont les cellules de soutien ou sustentaculaires, moins nombreuses et de topographie périphérique. Elles présentent un noyau hyperchromatique et un cytoplasme éosinophile qui envoie de longs prolongements entourant les îlots.

Les nids sont de taille et de forme variables, parfois grands avec possibilité de dégénérescence ou nécrose centrale. Rarement, on trouve des remaniements inflammatoires.

La vascularisation de ces tumeurs est très marquée, pouvant donner le change avec une pathologie vasculaire (angiome ou hémangiopéricytome). Il s'agit de vaisseaux de taille variable à paroi plus ou moins limitée. Présence fréquente de remaniements hémorragiques, parfois marqués et de dépôts d'hémosidérine dans les tumeurs bien vascularisées(37).

Trois aspects architecturaux sont individualisable :

- le type adénomateux à composante cellulaire prédominante,
- le type angiomateux à composante vasculaire prédominante,
- et le type mixte.

Le réseau de réticuline souligne l'architecture en nids et alvéoles(38). Parfois, une sclérose généralisée ou hyaline épaisse, ne permet plus de distinguer cette architecture. La réticuline ou le collagène ne pénètrent pas dans les nids cellulaires, qui sont de tailles variables, le plus souvent petits, mais parfois confluent(39).

Les principales anomalies distinguant les paragangliomes du tissu physiologique paraganglionnaire sont(40) :

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

3. Microscopie électronique :

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

Les cellules principales tumorales présentent également des anomalies, les nucléoles sont de grande taille, les organites cytoplasmiques sont abondants, les granules sécrétoires existent en grande quantité et leur répartition au sein du cytoplasme est anarchique(40).

Dans les formes malignes : « les Zellballen » sont de grande taille, se fondant dans des plages de cellules polymorphes, avec une augmentation de mitoses, nécroses focales, voire des perméations vasculaires.

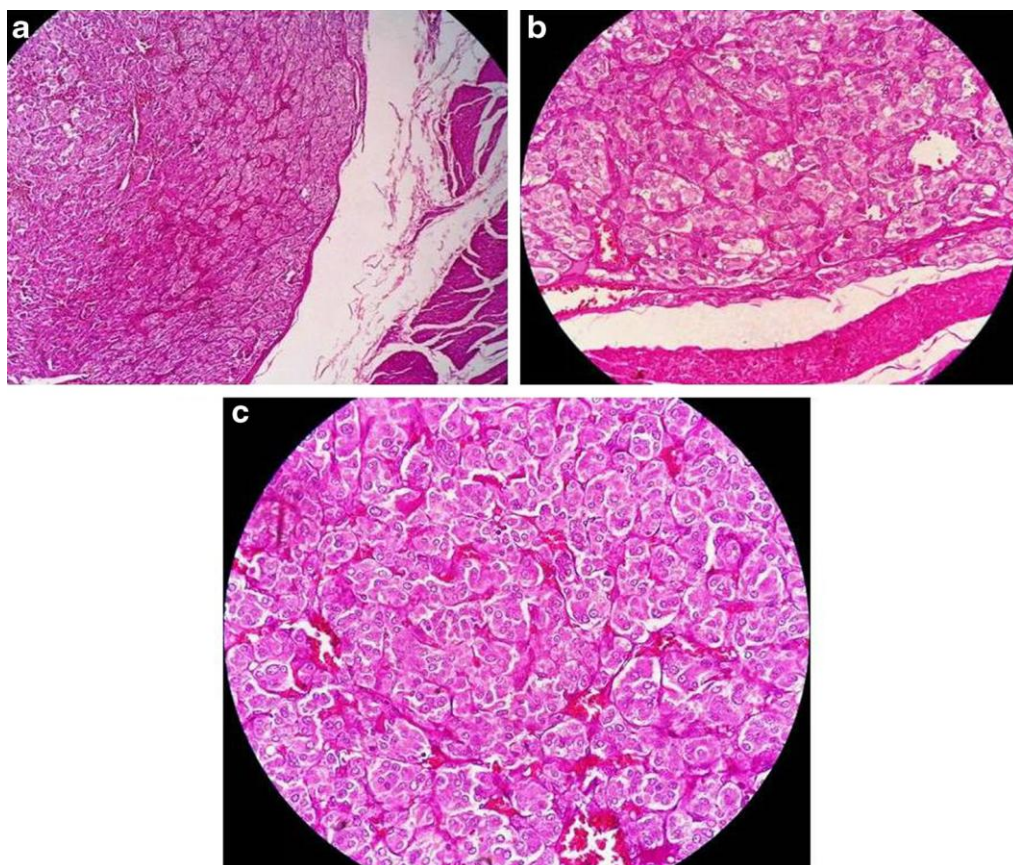


Figure N°23 : Images histopathologiques du paragangliome de la vessie

(Coloration H & E). (41)

Microscope Image (10 ×) de tumeur adjacente à la paroi de la vessie cellules tumorales polygonales Avec le cytoplasme éosinophile avec Des noyaux centralisés (10 ×). Cellules tumorales présentant « Zelballen » Motif (40 ×).

4. Etude immunohistochimique :

Le marquage des cellules avec différentes substances spécifiques des tissus neuroendocrines permet de porter un diagnostic différentiel et de trancher devant une forme peu différenciée(42,44) :

- NSE, PGP9.5, NF, chromogranine et synaptophysine, GATA3 + (55%) identifient les cellules principales.
- La protéine S-100 parfois la protéine fibrillaire gliale acide (GFAP) identifie les cellules sustentaculaires.

VI. Clinique :

1. Délai de diagnostic :

Plus de 100 symptômes ont été rattachés au paragangliome mais aucun d'eux n'est spécifique. Le caractère paroxystique des symptômes ainsi que leur association à l'hypertension artérielle sont évocateurs.

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est variable entre un mois à plusieurs années(43).

2. Circonstances de découverte :

Les paragangliomes sont classiquement révélés par une hypertension artérielle résistante, définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg sous trithérapie hypertensive, une labilité tensionnelle importante ou une symptomatologie liées à la sécrétion de catécholamines (troubles vasomoteurs, hypertension artérielle, diabète, perte de poids,...) (46).

Dans la forme maligne, le diagnostic du paragangliome est parfois posé devant une symptomatologie métastatique (douleurs osseuses, signes de compression, etc..) mais le plus souvent c'est le bilan d'extension de la tumeur révélée par les symptômes classiques du paragangliome qui fait découvrir les métastases(44).

Les nouveaux modes de découverte de la maladie sont la mise en évidence des paragangliomes à l'occasion des examens prescrits chez un apparenté asymptomatique porteur d'une mutation détectée par le dépistage génétique familial ou dans le suivi d'un patient ayant développé une première localisation dans le cadre d'une maladie héréditaire(46).

Dans 25 % des cas, la tumeur est découverte fortuitement durant une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) de

l'abdomen pour une symptomatologie non liée au paragangliome. D'autres sont découverts à l'autopsie(45).

3. Manifestations cliniques :

Les symptômes des paragangliomes liés à la présence d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire, sont extrêmement variables et très peu spécifiques et ils sont dus à l'action directe des catécholamines sécrétées.

Ces tumeurs sont d'évolution lente(47), les symptômes sont au début souvent latents voir même absents. Ils sont la plupart du temps hormono-sécrétants (83 % des cas), mais la quantité de catécholamine sécrétée peut être minime dans cette localisation et n'être libérée que lors de contractions vésicales(50). L'expression clinique est caractérisée par :

- Les accès paroxystiques faits de céphalées, palpitations, hypersudation et d'acouphènes survenant généralement après la miction, en cas de distension vésicale, lors de la palpation abdominale, lors de la défécation ou au cours des rapports sexuels(1,2,3).
- Les poussées d'HTA (retrouvée chez 65% des patients), qui accompagnent les signes précédents, sont liées à l'hypersécrétion de catécholamines due à la distension vésicale(2). Ces accès peuvent être provoqués par un changement de position, un effort physique notamment de défécation, une pression abdominale(48).
- La crise paroxystique débute brutalement et elle peut être marquée par un malaise intense, une anxiété, un refroidissement des extrémités, avec des douleurs vagues ascendantes abdominales puis précordiales et une oppression thoracique (50, 51,52).
- L'hématurie constitue un des signes d'appel dans 50 à 65 % des cas, parfois abondante avec des caillots, elle est due à l'ulcération de la muqueuse

vésicale sus-jacente à la tumeur. C'est un signe tardif, qui motive souvent la consultation. La pollakiurie et la dysurie sont parfois signalées(2).

- D'autres signes moins habituels peuvent se surajouter ; nausées, fièvre et bouffées de chaleur.
- Certains patients présentent également une hypotension orthostatique inexpliquée, 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. Les causes contribuant à l'hypotension (voire 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 (48, 55).
- L'anesthésie et la manipulation de la tumeur sont connues pour déclencher des crises catécholaminergiques. L'alimentation, la miction, ainsi que les composés chimiques variés peuvent également déclencher des phénomènes paroxystiques (glucagon, produits de contraste, tyramine, métoclopramide, antidépresseurs tricycliques)(49). Ces événements sont imprévisibles et leur durée varie de quelques minutes à une heure.

4. Examen physique :

L'examen clinique est pauvre, mais peut découvrir parfois une tumeur hypogastrique de la taille d'une noisette.

VII. Exploration paraclinique :

1. Biologique :

Les examens biochimiques doivent venir avant l'imagerie diagnostique. Ceci du fait qu'elle ne peut à elle seule ni confirmer ni exclure le diagnostic.

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

Pour aboutir à des résultats interprétables, certaines précautions doivent être respectées(54):

- Les antidépresseurs tricycliques, la carbiet, la lévodopa, de même que les sympathicomimétiques systémiques (éphédrine, pseudo-éphédrine, amphétamines), peuvent interférer avec ces dosages et doivent être interrompus avant la prise de sang (en règle générale 2 semaines avant)(55,56).
- Proscrire certains aliments (thé, café, chocolat, vanille, banane) 3 jours avant le dosage.
- La cocaïne peut elle aussi faire nettement augmenter les taux de catécholamines et conduire à un faux diagnostic.

En règle générale, seuls des résultats à plus de trois fois la norme supérieure sont considérés comme clairement pathologiques, la préparation et la prise de sang correctes sont ici encore plus importantes (57) :

- Poser une voie veineuse périphérique et après 15- 30 minutes couché, sortir le tube hépariné de la glace,
- centrifuger l'échantillon dans les 30 minutes à 4°C avant de le congeler (ou de l'analyser directement).

1.1. Dosages plasmatiques :

La méthode fluorométrique a été utilisée en 1955, elle bénéficia des apports de la fluorescence, pour un dosage sélectif de l'adrénaline et de la noradrénaline. Mais cette méthode, exigeait trop de plasma pour être utilisée en routine. En 1975, la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et plus récemment les méthodes radio-isotopiques et radio-enzymatiques ont permis d'obtenir des résultats sur des petits échantillons(58,59).

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

La mesure de la métanéphrine et de la normétanéphrine plasmatique, apparaît hautement sensible et avoir une valeur prédictive négative égale à 100 %(60).

1.2. Dosages urinaires :

Pour un dosage sur les urines de 24heures :

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

Le dosage de l'Acide Vanyl Mandélique (VMA) est le premier dosage urinaire des métabolites des catécholamines, il a été réalisé en 1957 par Armstrong. Ce dosage est de plus en plus écarté à cause d'une mauvaise sensibilité (64%). Il peut s'accompagner d'un taux de faux négatifs allant de 11 à 50 %(61).

Le dosage des méthoxyamines dans les urines est considéré actuellement comme le plus fiable. En effet, Bravo et Gifford(62) avaient rapporté dans leurs études que la sensibilité des métanéphrines urinaires totales atteignait 77 %, celle des métanéphrines urinaires fractionnées 97 %. Quant à la spécificité, elle était de 93 % pour les métanéphrines urinaires totales et de 69 % pour les métanéphrines fractionnées urinaires.

Le calcul du rapport méthoxylamines/créatinine urinaire améliore encore la sensibilité du dosage (100% contre 97% pour les méthoxyamines seules)(63).

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

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(63,64). L'efficacité de la méthode étant malgré tout encore limitée, les métanéphrines urinaires fractionnées sont mesurées en deuxième intention. La 3-orthométyldopamine doit toujours être mesurée, même si d'autres marqueurs sont élevés, afin de ne pas méconnaître une tumeur sécrétrice exclusive de dopamine(65).

1.3. Tests dynamiques des catécholamines :

La place des tests dynamiques est réduite et leur utilisation est exceptionnelle. Ils se divisent en deux catégories : stimulation et freination (66).

- Les tests de stimulation utilisent l'injection de glucagon qui entraîne une franche élévation du taux des catécholamines. Ces tests sont dangereux car ils peuvent entraîner une crise paroxystique d'où leur contre-indication absolue en cas d'hypertension.
- Le test de freination à la clonidine, un antihypertenseur à action centrale qui réduit la libération de noradrénaline à partir des terminaisons sympathiques.

Ce test, réalisé après une nuit de jeûne, en position couchée permet de réduire la noradrénaline plasmatique de 50 %, chez un sujet normal mais pas chez un patient atteint d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire.

La sensibilité et la spécificité du test s'améliorent considérablement lorsqu'on mesure les normétanéphrines plasmatiques qui ne freinent pas sous clonidine chez 96 % des patients souffrant de phéochromocytomes (vs 67 % lorsque l'on dose la noradrénaline) (56,67). Ce test peut être indiqué en présence de valeurs équivoques de métanéphrines pour écarter les faux positifs.

1.4. Place de la chromogranine :

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

En revanche, il est faussé par l'insuffisance rénale et par l'hypergastrinémie (gastrite atrophique, prise d'inhibiteurs de la pompe à protons)(68).

2. Radiologique :

La recherche par imagerie d'un paragangliome n'intervient que dans un second temps, lorsque le diagnostic de certitude a été établi par la clinique et la biologie.

Le but des examens radiologiques est de fournir des renseignements complets et précis des lésions : sur la topographie, le volume, le degré d'extension locale et/ou régionale.

L'imagerie permet aussi d'authentifier les localisations multiples et /ou métastatiques même s'il n'existe pas de critères d'imagerie pour définir l'évolution et le potentiel malin d'un paragangliome.

2.1. Echographie couplée au doppler :

Cet examen retrouve classiquement une lésion d'écho-structure tissulaire, le plus souvent hétérogène contenant des zones liquidiennes, ainsi que certaines calcifications, bien limitée à contours nets(50). Elle est peu performante pour l'exploration des surrénales, aussi elle ne peut à elle seule constituer un bilan lésionnel complet.

Le doppler, couleur et pulsé, améliore la spécificité de la méthode car il met en évidence l'hypervascularisation intrinsèque des paragangliomes. Dans les cas de paragangliomes ayant bénéficié d'une embolisation, une zone périphérique hypervasculaire entourant d'une zone centrale hypo vasculaire a été décrite « aspect en œil de bœuf »(69).

D'après Proye(70), l'échographie ne garde qu'une indication de dépistage car sa sensibilité est médiocre, elle ne détecte que les tumeurs de plus de 3cm de diamètre.

2.2. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM abdominopelvienne permet une analyse non agressive et précise. Elle a un intérêt majeur pour la localisation de la tumeur, sa limite de détection est 1 à 2 cm

pour les tumeurs extrasurréaliennes (sensibilité de 77–90 %). En cas de chirurgie préalable (recherche de récurrence), la sensibilité est réduite.

La tumeur apparaît comme une lésion hyperdense arrondie homogène, avec mise en évidence des zones hypodenses de nécrose, d'hémorragie ou de kystes, se rehaussant après injection du produit de contraste(71,72) , cette prise est homogène sur l'ensemble de la tumeur, plus rarement, la prise de contraste est hétérogène, voire en couronne, en rapport plus probablement à une inhomogénéité de la vascularisation concernant essentiellement les tumeurs volumineuses. Des calcifications intra-lésionnelles peuvent être visibles en fenêtre osseuse.

La TDM détecte mal les tumeurs de taille inférieure à 1 cm de diamètre et les métastases (72).

Les critères tomодensitométriques permettant de prédire la malignité des lésions et donc d'inciter à proposer une surveillance rapprochée et prolongée des patients sont (65,73,74,77):

- La taille de la tumeur dont le grand diamètre est supérieure à 50mm,
- les contours irréguliers traduisant une invasion locorégionale,
- l'hétérogénéité,
- un envahissement veineux ou par contiguïté ;
- et surtout la présence de métastases.

2.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Pour l'European Society for Medical Oncology (ESMO), l'IRM devrait être préférée afin d'éviter tout risque de crise hypertensive lors de l'injection de produit de contraste faite avant un scanner. Elle est toujours réalisée en première intention chez les patients allergiques à l'iode, chez les enfants et chez les femmes enceintes(75).

En IRM, les paragangliomes présentent un hypersignal en T2 avec rehaussement après injection de gadolinium, sauf dans les tumeurs de grande taille avec hémorragie ou nécrose (47).

L'angio-IRM (ARM) permet de visualiser les vaisseaux nourriciers de taille suffisante et les veines de drainage. Les deux techniques principales de l'ARM sont le 3D time of flight (3D TOF) et l'angio-IRM spoiled gradient echo (spgr) avec injection de gadolinium à l'injecteur. Cette dernière technique semble plus performante pour visualiser les artères afférentes, même de petite taille, et le retour veineux précoce(78).

Lorsque ces examens sont négatifs alors que le diagnostic du paragangliome est fortement suggéré, la scintigraphie à la MIBG (méta-iodo-benzyl-guanidine) permet d'apporter des renseignements supplémentaires nécessaires.

2.4. Scintigraphie à la MIBG (Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine) :

La scintigraphie du corps entier à la méta-iodobenzylguanidine(MIBG) à l'iode ¹²³ est classiquement utilisée pour le diagnostic topographique du phéochromocytome, en particulier ceux ectopiques ou de taille inférieure à 1cm ainsi à distinguer un paragangliome d'une autre tumeur(76).

La scintigraphie à la MIBG donne des images de moins bonne qualité, a une sensibilité plus faible et nécessite une exposition plus importante aux radiations. Certains traitements tels les β -bloquants, les inhibiteurs calciques et les antidépresseurs tricycliques interfèrent avec la captation de la MIBG par la tumeur et doivent donc être interrompus avant la réalisation de l'examen. La durée de sevrage doit correspondre à 5 fois la demi-vie de ces médicaments. Elle est réalisée en première partie du cycle chez la femme (48,77,78).

La scintigraphie à la MIBG permet de :

- localiser les tumeurs extra-abdominales,

- détecter d'éventuels paragangliomes associés,
- rechercher les métastases définies par une fixation dans un organe ne contenant pas en théorie de cellules chromaffines(79).
- préciser les formes multiples grâce à un balayage du corps entier.
- détecter précocement les rechutes(80).
- dépister les sujets à risque tumoral élevé

2.5. Autres explorations :

a. Scintigraphie au 111 IN pentetréotide (Octreoscan) :

Elle est d'introduction récente, le pentetréotide est un analogue de la somatostatine dérivé de l'octréotide, présent sur le tissu chromaffine. Sa sensibilité est supérieure à celle de la MIBG pour les formes malignes (87 % vs 57%) et pour les paragangliomes susdiaphragmatiques mais inférieure pour les localisations surrénaliennes.

Lorsque la scintigraphie à la MIBG est négative, une scintigraphie à l'octréotide marqué à l'indium 111 peut être réalisée. Cette technique à une spécificité très faible, étant donné que l'octréotide est capté par toutes les tumeurs neuroendocrines.

b. Tomographie par émission de positrons (TEP) :

Cette technique d'imagerie utilisant des traceurs émetteurs de positons, dont l'accumulation est visualisée par caméra TEP, présente l'avantage de pouvoir détecter des lésions de l'ordre de 5 à 10 mm. Elle a été utilisée avec de nombreux agents ou marqueurs (18 F-fluorodésoxyglucose, 11 C-épinéphrine, 18 Fhydroxyphénylalanine...) (81).

Le seul traceur couramment utilisé, à l'heure actuelle, est le déoxyglucose marqué au fluor 18. La fixation du traceur reflète le métabolisme intra tumoral du glucose, augmenté dans les tumeurs en raison notamment d'une stimulation de l'expression des transporteurs du glucose(82).

Dans les paragangliomes, les résultats sont globalement comparables à ceux de la MIBG, en dehors des formes malignes où sa sensibilité est supérieure. Il faut par ailleurs connaître la possibilité de fixation non spécifique du traceur en cas d'inflammation (81,82).

De nouveaux traceurs plus spécifiques des tumeurs endocrines sont actuellement en développement et leurs résultats sont prometteurs. Il s'agit surtout de la 18F-dihydroxyphénylalanine (18F-DOPA), décarboxylée en dopamine dans les granules sécrétoires de la médullosurrénale. Les études préliminaires ont montré une sensibilité proche de 100 %, supérieure à celle de la MIBG, notamment en cas de localisations multiples. Les résultats des études préliminaires concernant la 18-fluoro-dopamine sont également très prometteurs car la fluorodopamine intervient dans le métabolisme des catécholamines (83, 84,85).

c. Cystoscopie :

Elle doit être réalisée sous anesthésie générale, après préparation médicamenteuse, pour contrôler la pression artérielle. Elle permet de préciser le siège du paragangliome, de même que ses rapports avec le col vésical, les orifices urétéraux et l'uretère proximal.

d. Radiographie thoracique :

Permet la recherche d'une localisation supra-diaphragmatique et aide aussi dans le bilan préopératoire.

e. Urographie intraveineuse (UIV) :

C'est une méthode invasive, insuffisante pour les tumeurs de diamètre inférieur à 3 cm(86). Dans les localisations vésicales, elle révèle classiquement une lacune vésicale homogène et arrondie avec des contours réguliers(4,87).

Depuis l'avènement de l'imagerie médicale moderne, cet examen n'est plus demandé dans le bilan des phéochromocytomes extra-surréaliens.

f. Angiographie :

L'artériographie précise l'état de la vascularisation de la tumeur qui est très vascularisée avec un centre hypo vascularisé. L'angiographie numérisée couplée à l'UIV apporte plus de renseignements.

VIII. Enquête oncogénétique :

30% des paragangliome sont génétiquement déterminées, ce qui fait parler de paragangliomes héréditaires.

Dans ces formes héréditaires, les paragangliomes sont souvent :

- Chez des sujets jeunes
- bilatéraux
- multifocaux, récidivants et/ou malin
- de découverte plus précoce
- associés à des phéochromocytomes et autres tumeurs du SNED

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 antécédent familial ni éléments initial évocateur de syndrome familial (88).

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(82), un test génétique est indiqué pour les patients ayant des antécédents familiaux de paragangliome 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 (89).

On a ainsi identifié des mutations dans la lignée germinale pour 7 gènes, responsables de paragangliomes/phéochromocytomes familiaux(63):

❖ **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 surrénaliens bilatéraux mais occasionnellement multifocaux, abdominaux ou thoraciques.
- On relève moins de 5% de malignité.

❖ **Le gène RET pour la Néoplasie Endocrine Multiple de type 2 :**

La localisation extra-surrénalienne des tumeurs de la chaîne ganglionnaire 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).

❖ **La gène NFI pour la maladie de Recklinghausen ou Neurofibromatose de type 1 :**

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

❖ **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 (47) :

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 .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 les phéochromocytomes héréditaires (63):

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.

L'expressivité de la maladie est variable(90). La pénétrance est incomplète et dépend du gène muté et de la localisation.

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.

c. Le gène hSDH5 pour les paragangliomes et phéochromocytomes

héréditaires :

Une publication(62) récente 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 (68).

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(68,69).

d. Les gènes SDH B, C et D impliqués dans la dyade de Carney :

Une étude 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) (66).

Le 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 .Il sera réalisé sur l'ADN extrait de 20 ccs 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.

Un meilleur dépistage des formes familiales par la pratique du test génétique doit permettre une détection précoce des lésions associées asymptomatiques et des récurrences chez les patients porteurs des mutations, et doit conduire à mener un programme cohérent de dépistage génétique et clinique au sein de leurs familles(62).

IX. Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge des patients porteurs de paragangliome nécessite une équipe médicochirurgicale, multidisciplinaire et experte, par ailleurs, l'exérèse chirurgicale reste est le seul moyen thérapeutique curatif.

Décrits en 1886 par Fränkel, les paragangliomes ont fait l'objet des premières exérèses en 1926 par Mayo et Roux (87). La difficulté et les risques de cette chirurgie tiennent autant compte de la procédure chirurgicale que de la prise en charge préopératoire et de l'anesthésie.

1. Préparation médicale et anesthésique :

La préparation médicale du paragangliome avant l'acte chirurgical, qui est la seule étape curative, est un point tout à fait essentiel.

L'objectif est de maintenir des chiffres tensionnels satisfaisants, mais aussi de permettre le rétablissement d'une volémie correcte afin d'éviter les dramatiques complications per-opératoires (collapsus après clampage de la veine efférente du phéochromocytome si une telle préparation n'est pas effectuée), et de faire une évaluation clinique du système cardiovasculaire (90).

La prémédication contribue, avec la consultation pré-anesthésique, à prévenir l'anxiété préopératoire, source d'hypertension artérielle à l'arrivée au bloc opératoire. Les benzodiazépines sont les médicaments les plus utilisés. Les parasympatholytiques (atropine) doivent être évités.

a. Contrôle de la tension artérielle :

Ce traitement doit être institué 8 à 10 jours avant la date prévue pour l'intervention et peut reposer sur l'utilisation de différentes classes thérapeutiques.

Les α -bloquants en représentent une première catégorie, vu la prépondérance des paragangliomes sécrétant la noradrénaline. La prazosine (Minipress®),

antagoniste $\alpha 1$ -adrénergique, est utilisée à la posologie de 2 à 5 mg trois fois par jour pour contrôler l'hypertension artérielle et rétablir une normo volémie (91).

Le labétalol (Trandate®) possède des activités α - et β -bloquantes, il est utilisé dans le même objectif à la dose de 200 à 600 mg/j deux fois par jour .On peut avoir recours à l'utilisation de β -bloquants à la condition expresse de ne jamais les prescrire sans les associer à un α - bloquant. La prescription isolée de β - bloquants risque en effet d'exacerber la vasoconstriction catécholaminergique en s'opposant à la composante vasodilatatrice médiée par les récepteurs β (91).

Les inhibiteurs des canaux calciques comme la nifédipine (Adalate®) ont été utilisés avec succès pour la préparation préopératoire des phéochromocytomes, en particulier lorsqu'il existe des poussées hypertensives.

Selon Proye (70), le patient bénéficie d'une mesure de la volémie plasmatique le jour de son admission. En cas de normovolémie, les inhibiteurs des canaux calciques sont donnés 1 à 2 jours avant l'intervention seulement, en cas d'hypovolémie, ils sont administrés pendant 8 à 10 jours, associés à un régime riche en sel pour restaurer la normovolémie, permettant ainsi, de conduire les patients en salle d'opération dans un état acceptable de normotension normovolémique(71).

L' α -méthyltyrosine a pu être employée avec satisfaction en préparation préopératoire, soit isolément, soit en association aux α -bloquants. La dose quotidienne est de 1 à 2 g/j. Elle est réservée aux formes non opérables des phéochromocytomes, ou résistantes aux alpha-bloquants (91).

b. L'évaluation du système cardiovasculaire

Cette évaluation objective la recherche des conséquences de la production excessive des catécholamines. Un bilan soigneux clinique et paraclinique nous permet d'apprécier l'atteinte cardiaque et d'estimer le risque cardiovasculaire.

L'examen clinique doit rechercher une dysfonction ventriculaire gauche : un bruit de galop, des signes de congestion ou une hypoperfusion périphérique associée à une hypovolémie.

Les examens complémentaires comprennent:

- une radiographie pulmonaire renseigne sur la forme, la taille du cœur et sur l'existence des signes de congestion pulmonaire.
- un électrocardiogramme à la recherche des troubles de la repolarisation, d'une insuffisance coronarienne, des signes de cardiomyopathie hypertrophique patente au stade d'insuffisance cardiaque.
- une échocardiographie systématique, elle peut mettre en évidence une cardiomyopathie hypertrophique (rarement obstructive) ou, exceptionnellement, une cardiomyopathie dilatée, témoignant de la classique cardiomyopathie adrénergique.

La correction de l'hypovolémie : La mesure du débit cardiaque à l'aide d'une sonde de Swann-Ganz à thermistance, posée le soir la veille de l'intervention est apparue nécessaire à la réanimation cardiovasculaire et au contrôle hémodynamique pré, per et post-opératoire (95). Il est nécessaire de connaître la pression veineuse centrale pour guider le remplissage d'un malade potentiellement hypovolémique (79).

c. Bilan métabolique :

- glycémie : une hyperglycémie doit être recherchée (les épisodes d'hypoglycémie postopératoire seraient plus fréquents quand il existe une hyperglycémie préopératoire.)
- kaliémie : une hypokaliémie doit être corrigée pour prévenir les troubles du rythme.

d. Anesthésie :

Le traitement chirurgical de tout paragangliome nécessite des précautions anesthésiques, vu le risque de décharge des catécholamines lors de l'intervention(91).

Un monitoring invasif (pression artérielle sanglante, cathéter de Swan-Ganz) est justifié pour la plupart des auteurs. L'échocardiographie trans-oesophagienne, du fait de la rapidité de sa mise en oeuvre, a été également recommandée en complément ou en alternance à la sonde de Swan Ganz. Cette technique permet, en plus de l'étude de la fonction ventriculaire gauche et la détection précoce d'ischémie myocardique et la mesure du débit cardiaque grâce à un échodoppler, de différencier, en cas d'hypotension artérielle postexérèse, l'insuffisance myocardique (fraction d'éjection de surface (FES) diminuée) d'une vasoplégie simple (FES normale ou élevée)

De nombreux protocoles d'anesthésie ont pu être proposés, sans qu'il se dégage une technique de référence. L'anesthésie générale semble être largement recommandée sous réserve d'éviter les produits histaminolibérateurs, anticholinergique et sympathomimétiques, elle repose sur des produits puissants et rapidement réversibles.

L'induction de l'anesthésie générale est le plus souvent obtenue par lethiopental ou le propofol bien que l'étomidate ait été préconisé en raison de la discrétion de ses effets cardiovasculaires(92).

2. Incidents per- opératoire :

Dans la période per-opératoire, les poussées hypertensives peuvent survenir à l'induction, lors de l'intubation trachéale, à l'incision chirurgicale et surtout pendant la manipulation de la tumeur. Elles peuvent être contrôlées par augmentation de la fraction alvéolaire de l'agent halogéné utilisé pour l'entretien de l'anesthésie.

En cas de réponse insuffisante, l'administration d'un vasodilatateur d'action brève, tel le nitroprussiate de sodium, est classiquement proposée. De nombreuses

équipes utilisent à l'heure actuelle les inhibiteurs calciques (nicardipine), en bolus ou en perfusion continue mise en place préventivement en début d'intervention. Le sulfate de magnésium a aussi été proposé dans cette indication(96).

Au cours de la manipulation de la tumeur, l'hypersécrétion des catécholamines peut être à l'origine des troubles du rythme qui peuvent prendre différents aspects (la tachycardie sinusale, les extrasystoles ventriculaires polymorphes, la tachycardie ventriculaire pouvant aller jusqu'à la mort subite), qui peuvent être jugulés par l'administration d'un anti-arythmique : lidocaïne.

3. Traitement chirurgical :

Le traitement curatif du paragangliome est chirurgical, une fois le diagnostic est confirmé, le patient doit être confié immédiatement à une équipe de chirurgiens et d'anesthésistes réanimateurs entraînés.

3.1. Chirurgie à ciel ouvert :

Elle a pour objectif de supprimer la totalité de la tumeur. On parle d'exérèse complète et nécessite une voie d'abord adaptée.

a. Voies d'abord :

La voie d'abord antérieure permet une exploration large et la recherche systématique d'autres tumeurs. Elle est réalisée sur un malade en décubitus dorsal par une incision médiane.

Pour Proye(70), la laparotomie médiane est recommandée pour une meilleure exploration de tous les gîtes possibles des tumeurs chromaffines et pour une meilleure évaluation macroscopique d'une éventuelle malignité.

b. Intervention chirurgicale :

L'exérèse d'un paragangliome implique quelques règles, car on peut avoir à tout moment besoin d'interrompre l'intervention à la demande des anesthésistes(92).

On ne doit jamais se mettre dans une situation instable que l'on puisse abandonner instantanément. Précautions à prendre :

- L'hémostase ne devra jamais être obtenue par compression tant que la tumeur est en place d'où l'intérêt des lacs de sécurité permettant d'obtenir un arrêt de flux par traction.
- La manipulation de la tumeur doit être aussi douce que possible et réduite au minimum afin d'éviter une décharge de catécholamines responsables de certaines manifestations adrénergiques (69).

Exérèse chirurgicale : Le geste réalisé est en fonction de la localisation du paragangliome, pour les tumeurs extra-surréaliennes et après vérification des autres territoires chromaffines, une tumorectomie simple est pratiquée, la tumeur étant en général bien limitée et encapsulée mais cette exérèse peut s'étendre aux organes de voisinage s'ils sont atteints(93,94).

En cas de paragangliome vésical, la résection chirurgicale de la tumeur est le traitement de choix. Cependant, une cystectomie partielle reste recommandée à cause de la localisation sous-muqueuse de la tumeur. Une cystectomie radicale est recommandée en cas de présence de métastases ganglionnaires ou à distance(3).

❖ Cystectomie partielle :

Elle consiste à enlever la partie de la vessie sur laquelle est implantée la tumeur. A la fin de l'opération, un ou plusieurs drains sont mis en place, ils permettent de surveiller les écoulements par le site opératoire. Une sonde urinaire est maintenue dans la vessie pendant quelques jours.

❖ Cystectomie radicale :

Elle consiste en l'ablation complète de la vessie, elle est accompagnée d'un curage des ganglions drainant le pelvis. Un système de dérivation des urines est alors nécessaire.

Chez l'homme, cette intervention enlève aussi la prostate et des vésicules séminales et une partie de l'urètre.

Chez la femme, l'utérus, les ovaires, les trompes ainsi que l'urètre et la paroi antérieure du vagin sont enlevés.

La résection transurétrale ne semble pas être fiable. Elle risque d'être incomplète et semble être génératrice de poussées hypertensives plus fortes .

3.2. Chirurgie la paroscopique :

La chirurgie la paroscopique peut être proposée aux patients ayant un paragangliome bénin de moins de 6 cm de diamètre. Elle autorise une tumorectomie et réduit la durée d'hospitalisation en maintenant une bonne sécurité(95).

3.3. Suites post-opératoires :

Consiste une surveillance hémodynamique en salle de réanimation pendant é' heures, ils sont le plus souvent simples. Une hypoglycémie peut survenir pendant les premières 24 heures postopératoires, traduction de la levée de l'effet inhibiteur des catécholamines sur la sécrétion d'insuline. Du soluté glucosé à 10 % est administrée de façon systématique avec contrôle régulier de la glycémie durant cette période.

La pression artérielle se normalise dans les 24 heures qui suivent l'intervention chez une majorité des patients. Toutefois, elle peut rester élevée durant les 2 à 4 premiers jours postopératoires, en raison d'une recapture per-opératoire des catécholamines par les terminaisons nerveuses. Ce phénomène justifie la poursuite temporaire du traitement par les inhibiteurs calciques.

X. Surveillance et évolution :

1. Surveillance :

Une surveillance régulière sera effectuée pendant plusieurs années. Le rythme de cette surveillance sera adapté à chaque patient par le médecin avec son accord. Elle évalue également l'efficacité et les effets secondaires des traitements.

1.1. Clinique :

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

1.2. Biologique :

La répétition des examens biologiques est conseillée une semaine après l'intervention, puis 3 et 6 mois plus tard, puis chaque année pendant au moins 5 ans

1.3. Imagerie

Le rythme de la surveillance par imagerie des paragangliomes n'est pas réellement codifié. Thedinger et coll (97) recommandent, en l'absence de doute clinique, d'effectuer un scanner, 1 an et 2 ans après la chirurgie, puis à 5, 10 et 15 ans.

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

2. Évolution à long terme :

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

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

Dans une série de 98 patients opérés de paragangliome, Van Heerdan (98) avait observé six récides dont trois à distance, deux locales et une à la fois locale et à distance. La récide locale survient en cas d'exérèse incomplète de la tumeur.

En cas de récide tumorale, un traitement chirurgical agressif est nécessaire car la radiothérapie, la chimiothérapie et le traitement par le MIBG n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (4,45).

Certains facteurs augmentent le risque de rechute tels : le site tumoral initial extra-surrénalien, le volume de la tumeur et l'extension loco-régionale (99).

Le délai d'apparition des métastases est parfois très long pouvant atteindre 35ans après une exérèse, même complète (100).

XI. Mortalité et pronostic :

Les thérapeutiques adjuvantes donnent une réponse positive dans environ 50% des cas, mais n'influencent pas le pronostic de manière significative. L'exérèse chirurgicale permettrait une amélioration significative avec un taux de survie sans récurrence de 75% à 5 ans et de 45% à 10 ans. En présence de métastases, la médiane de survie est de l'ordre de 3 ans, et en cas d'exérèse incomplète, de 4 ans(52).

En fait; le pronostic de la maladie va dépendre de la survenue d'éventuelles métastases, l'exérèse chirurgicale complète ou non, du caractère invasif local éventuel, du caractère multiple ou/et familial qui assombrit alors le pronostic, et plus spécifiquement l'identification d'une mutation constitutionnelle sur le gène SDHB et la présence de la protéine S (cellules de type II) serait corrélée à un meilleur pronostic, comme la suggère une étude sur 10 malades. Cette relation n'a pas été mise en évidence pour la chromogranine A, ni l'Enolase Neuronale Spécifique (cellules de type I). Cette constatation incite à proposer un traitement plus agressif lorsque la présence de la protéine S a été détectée(44).

En fin, et malgré l'absence des signes de malignité en préopératoire et surtout histologiques, 20–40% de ces tumeurs évoluent vers la dissémination et se découvrent 20 –30 ans après l'exérèse. Il est donc impératif de soumettre ces malades à des contrôles réguliers suffisamment prolongés avant de déclarer la certitude de la bénignité de la maladie.

XII. Arbre décisionnel récapulatif :

(101,102)

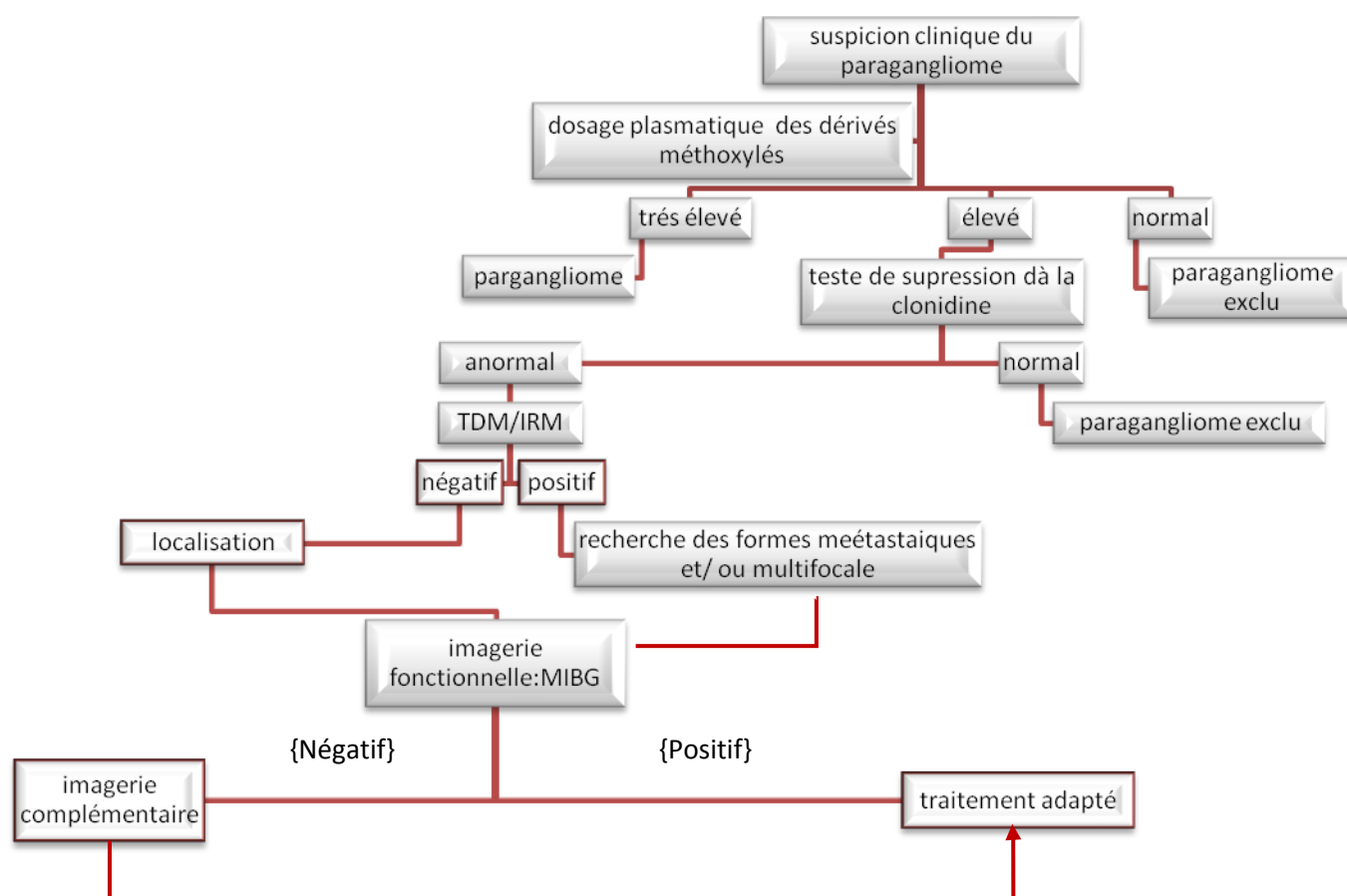


Figure N° 24 : Arbre décisionnel récapulatif

CONCLUSION

Le paragangliome vésical est une tumeur rare et mal connue qui nécessite un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire. La latence diagnostic est un réel problème et une meilleure communication et formation sur cette pathologie pourraient donner de bons résultats. D'ailleurs, la première étape du diagnostic d'un paragangliome, c'est d'abord d'y penser devant la présence de signes d'hypertension artérielle paroxystique ensuite de demander un bilan biologique complet par la radiologie.

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

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

L'exérèse chirurgicale constitue le traitement de choix basé sur la cystectomie partielle ou radicale en cas de malignité.

La nature bénigne ou maligne ne pourra être affirmée que sur un suivi à long terme, reposant sur la tomodensitométrie, IRM et la scintigraphie au MIBG, permettant de détecter des récidives ou des métastases.

RESUMES

RESUME

Les paragangliomes de la vessie sont des tumeurs rares du tissu chromaffine du système nerveux sympathique de la paroi de la vessie.

Nous présentons cinq nouveau cas de paragangliomes vésicaux colligés en service d'urologie du CHU HASSAN II de FES sur une période de cinq ans ayant bénéficié d'une prise en charge.

Selon la littérature, les paragangliomes de la vessie représentent moins de 6% de l'ensemble des paragangliomes et moins de 1% de l'ensemble des tumeurs de vessie. Le diagnostic est fortement suspecté devant le tableau clinique (hypertension artérielle, palpitations, sueurs), et biologique liés à l'hypersécrétion des catécholamines. Cependant, dans certains cas, la tumeur est hormono-inactive et peut passer inaperçue pendant des années. L'apparition per ou post-mictionnelle des symptômes associés à des signes urinaires constitue un argument très important en faveur de la localisation vésicale. La TDM et l'IRM permettent de préciser la localisation et de fournir des renseignements complets et précis des lésions.

Les caractéristiques cytologiques des tumeurs bénignes et malignes se chevauchent et il n'y a donc pas de critères fiables de malignité.

L'exérèse chirurgicale constitue le traitement de choix basé sur la cystectomie partielle ou radicale en cas de malignité. La préparation médicale du paragangaliome avant l'acte chirurgical est un point tout à fait essentiel afin d'éviter les complications.

L'évolution est marquée par le risque de récives tardives. Par conséquent, le suivi à long terme est indispensable.

SUMMARY

The paragangliomas of the bladder are rare tumors of the chromaffin tissue of the sympathetic nervous system of the wall of the bladder.

We present five new cases of bladder paragangliomas collected in the urology department of the CHU HASSAN II of FES over a five-year period undergoing management.

According to the literature, the bladder paragangliomas represent less than 6% of all paragangliomas and less than 1% of all bladder tumors. The diagnosis is strongly suspected in the clinical presentation (arterial hypertension, palpitations, sweating), And biological factors related to the hypersecretion of catecholamines. However, in some cases, the tumor is hormone-inactive and may go unnoticed for years. The appearance of symptoms associated with urinary signs per or post miction is a very important argument in favor of bladder localization. CT and MRI make it possible to specify the location and to provide complete and precise information about the lesions.

The cytological characteristics of benign and malignant tumors overlap and there are therefore no weak criteria for malignancy.

Surgical excision is the treatment of choice based on partial or radical cystectomy in case of malignancy. The medical preparation of the paraganglioma before surgery is a very essential point in order to avoid complications.

Evolution of this disease is marked by the risk of late recurrence. Therefore, long-term follow-up is essential.

خلاصة

أورام المُسْتَقْتِمَاتِ المِثَانِيَةِ هي أورام نادرة لنسجِ أَلِفِّ للكَرُومِ لِلجِهَازِ العَصَبِيِّ الوُدِّيِّ.

سنعرض في هذه الدراسة 5 حالات جديدة لأورام المُسْتَقْتِمَاتِ المِثَانِيَةِ تمت معاينتها بمصلحة جراحة المسالك البولية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس طوال مدة 5 سنوات استفادوا خلالها من العلاجات اللازمة.

حسب ما هو متواجد بالمراجع العلمية فإن أورام المُسْتَقْتِمَاتِ المِثَانِيَةِ تمثل أقل من 6 % من مجموع أورام المُسْتَقْتِمَاتِ و أقل من 1% من مجموع حالات أورام المثانة.

التشخيص يعتمد بشكل كبير على التظاهر السريري للمرض (ارتفاع الضغط الدموي ، الخفقان ، التعرق) بالإضافة إلى نتائج التحاليل المخبرية التي لها علاقة بالإفراط من إفراز هرمونات كاتيكولامين (الغدة الكدرية، الفوق كلوية) إلا أنه و في بعض الحالات يكون الورم غير مفرز للهرمونات مما يؤدي إلى تأخر تشخيص المرض لسنوات ظهور أعراض بولية قبل أو بعد التبول يمثل دليلا مهما على تموضع الورم بالمثانة. التصوير بالمفراس و الرنين المغناطيسي يمكنان من تدقيق موضع الورم و إعطاء معلومات كاملة و دقيقة للآفات.

الخصائص السيتولوجية للأورام الحميدة و الخبيثة تتراكم و بالتالي لا يوجد معيار موثوق علميا لتحديد درجة الخباثة.

الجز الجراحي يمثل العلاج الأمثل لهذا المرض و يتمثل في استئصال الكيسة (المثانة) جزئيا أو كليا في حالة الخباثة.

التحضير العلاجي بالأدوية لورم المُسْتَقْتِمَاتِ قبل العلاج الجراحي مهم جدا لتفادي المضاعفات.

أهم ما يميز تطوّر هذا المرض هو خطر النكاس المتأخر، و لهذا فإن متابعة المرض على المدى البعيد يعد أمرا مهما و ضروريا.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Fethi ATTYAOUI, Yassine NOUIRA, Imed KBAIER, Adib BEN YOUNES, Ali HORCHANI**
Le phéochromocytome vésical
Progrès en Urologie (2000) 10, 95–98
2. **A. Benchekroun, H.A. El Alj *, H. Essayegh, M. Zannoud, A. Lachkar, M. Marzouk, M. Faik**
Paragangliome vésical (phéochromocytome) à propos d'une nouvelle observation
Annales d'urologie 37 (2003) 264–266
3. **S. MELLAS, M. AHSSAINI, Y. AHALLAL, A. KHALLOUK, M.F. TAZI, M.J. EL FASSI, M.H. FARIH**
Le phéochromocytome vésical
J Maroc Urol 2010 ; 19 : 42–44
4. **BERNARDINI S., BITTARD H., CHABANNE E., DEBIERE F., ALLOUC H., BITTARD M.**
A propos d'une observation de phéochromocytome vésical méconnu. J. Urol. (Paris), 1997, 103, 46–48
5. **Kappers MHW, Van Den Meiracker AH, Alwani RA,**
Kats E, Baggen MGA. Paraganglioma of the urinary bladder. Netherlands J Med 2008 ; 66 : 4
6. **Naqiyah I, Rohaizak M, Meah FA, Nazri MJ, Sundram M, Amram AR.** Phaeochromocytoma of the urinary bladder. Singapore Med J 2005 ; 46 : 344–6
7. **Zimmerman IJ, Biron RE, MacMahan HE.**
Pheochromocytoma of the urinary bladder.
N Engl J Med 1953 ; 249 : 25–6

8. Langman J.

Embryologie médicale.

Paris: Masson 1996;23:123–54.

9. Pearse A–G.

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

Med Biol. Jun 2006;55:115–25.

10. Douarin N–L, Teillet M, Couly G.

Chimères embryonnaires et développement du système nerveux.

Méd Sci. 2002;6:228–44.

11. Terracol J, Guerrier Y, Guiber H.

Système neuroendocrinien diffus et le système paraganglionnaire.

Paris: Masson; 2000.

12. Heymans C et Neils E.

Reflexogenic areas of the cardiovascular system.

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

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

Adrenal tumors and pregnancy.

World J Surg 1999;23: 182–6.

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

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

15. Kjaergaard J.

Anatomy of the non-chromaffin paraganglion

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

16. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH.

Extra-adrenal pheochromocytoma.

J Urol 2002;147:1-10

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

Les localisations extrasurréniennes du phéochromocytome : à propos de quatre cas.

Annales d'Urologie 2003 ; 37 : 13-6.

18. Lack EE, Cubilla A, Woodruff JM, Lieberman PH.

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

Am J Surg Pathol 1998;4:109-20.

19. Lawson W.

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

Med Biol 2000;90:120-44.

20. Zuckerkandl E.

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

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

Paragangliomas of the head and neck.

Hum Genet 2005;95:56-62.

22. Dundee P, Clancy B, Wagstaff S, Briggs R.

Paraganglioma: the role of genetic counselling and radiological screening.

J Clin Neurosci 2005;12:464-6.

23. Saldana M, Salem L, Travezan R.

High altitude hypoxia and chemodectomas.

Hum Pathol 2003 ; 4 : 251–263.

24. Lamblin A, Pigny P, Tex G.

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

Ann Surg 2005;130:157–161.

25. McCaffrey TV, Myssiorek D, Marrinan M.

Head and neck paragangliomes:physiology and biochemistry.

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

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

Dopamine-secreting glomus vagale: a case report and histopathologic correlation.

Head Neck.1998;20:753–7.

27. M.leone, F.michel, C.martin

Sympathomimétique : pharmacologie et indication thérapeutique en reanimation

EMC 36–365–A–10

28. gigante

Rein et voies urinaires

UE 4

29. SCLAFANI M, WOODRUFF M, BRENNAN F.

Extraadrenal retroperitoneal paragangliomas : natural history and response to treatment.

Surgery, 1999, 108 : 1124–1130.

30. Tischler AS.

Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: Updates.

Arch Pathol Lab Med 2008;132:1272-1284.

31. Stout A-P.

The malignant tumors of the peripheral nerves.

Am J Cancer 1965;25:1-36

32. L. Amar*, A.P. Gimenez-Roqueplo*, A. Hernigou*, P.F. Plouin*

Épidémiologie et diagnostic des phéochromocytomes

Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (X), n° 2, mars/avril 2006

33. Gimenez-Roqueplo AP.

Paragangliomes et phéochromocytomes.

Ann Endocrinol (Paris) 2006;64:396-7.

34. Yi-Kai Chang, I-Ni Chiang, Chung-Hsin Chen, Shuo-Meng Wang, Yuan-Ju Lee, Yeong-Shiau Pu, Chao-Yuan Huang.

Paragangliomas of the urinary bladder: A report of 6 cases and review of the literature

Urological Science 26 (2015) 111e114

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

Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma.

J Clin Oncol 2005;23:8812-8.

36. Korbi S, Kapanci Y, Widgren S.

Le paragangliome malin du duodénum : Etude immunohistochimique et ultrastructurale d'un cas.

Ann. Pathol ; 2007, 7 : 47-55

37. anabible, laboratoire d'anatomie pathologique

Paragangliome

http://anabible.webethan.org/spip.php?page=print_article&id_article=3357&lang=fr

38. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J.

Malignant pheochromocytoma: clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases.

J Endocrinol Invest 2002;15:631-642.

39. Jago R, Smith P, Heath D.

Electron microscopy of paraganglioma.

Arch Pathol Lab Med 1996;108:717-22.

40. Stevens A, Low J.

The ultrastructure and organization of chromaffin cells in the normal adrenal medulla.

Human histology.1997;2:271-2.

41. Rajendra B. Nerli¹ & Prasad V. Magdum¹ & Amey Y. Patil ¹ & Shishir Devraju¹ & M. B. Hiremath²

Pheochromocytoma of the Urinary Bladder – A Case Report of an Unusual Presentation

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

Immunohistochemical features of paragangliomas.

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

43. BOUZIANI A., ZIDI B., KAMOUN N., TISSAOUI K., BENHAMADI F., BAHRI M., BEN AYED M.

Phéochromocytome vésical et grossesse: une observation.

Rev. Fr. Gynécol. Obstét., 1993, 88, 6, 385-389

44. Montresor E, Iacono C, Nifosi F, Zanza A .

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

Eur J Surg 2004 ;160 : 547–2.

45. MICHEL F., GATTEGNO B., SICARD J.F., ROLAND J., THIBAUT PH.

A propos d'une observation de phéochromocytome vésical malin. Conduite diagnostique et thérapeutique.

Ann Urol, 1990, 24, n°5, 396–399.

46. PLOUIN P.F., LAUNY-MIGNOT P., PICARD C., COUPAYE M.

Phéochromocytomes : progrès dans le diagnostic, la prise en charge et la physiopathologie.

Endocrinologie vol. 3, numéro spécial, Endocrinologie 2001, septembre 2001.

47. GLENN F., GRAY GF.

Functional tumors of the organ of Zuckerkandl.

Ann. Surg., 1976, 183 : 578–586.

48. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K:

Phéochromocytoma.

Lancet 2005;366:665–675

49. S. Laboureau, V. Rohmer

Phéochromocytome et paragangliome

2013 Elsevier Masson SAS, EMC

**50. CHOISNE C., COTTIN Y., ANDRE F., ARNOULD L., COUGARD P., MICHEL F.,
VIARD H., LOUIS P., WOLF J.E.**

Manifestations cardiaques inhabituelles révélatrices du phéochromocytome: à propos de trois observations.

Ann. Cardiol. Angéiol., 1994, 43(6), 331–334.

51. Roman Trepp, Felix Kühn, Christoph Stettler

Phéochromocytomes et paragangliomes fonctionnels

Curriculum

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

Paragangliome rétropéritonéal non fonctionnel

Prog Urol 2001;11:512–6.

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

Paragangliome rétropéritonéal sécrétant, à propos d'un cas.

J Chir. (Paris) 1997; 134 : 248–251

54. Sawa AM, Young WF, Schaff HV.

Cardiac pheochromocytoma presenting with severe hypertension and chest pain.

Clin Endocrinol 2006 ; 54 : 689–692

55. Baxter MA, Hunter P, Thompson GR, London DR.

Pheochromocytomas as a cause of hypotension.

Clin Endocrinol 2002 ; 37 : 304–306

56. Jonathan A Beilan^{1,2}, Adrienne Lawton³, Julio Hajdenberg⁴ and Charles J Rosser^{1,2*}

Pheochromocytoma of the urinary bladder: asystematic review of the contemporary literature

BMC Urology 2013,

57. Eric Baudin

Les paragangliomes et phéochromocytomes malins

Gustave Roussy octobre 2013

58. K. Djè a,*, B.Yao a, N. Coulibaly a, F.A. D'Horpock b, I.S. Sangaré a

Hématurie abondante avec état de choc occasionnée par un phéochromocytome vésical

Annales d'urologie 37 (2003) 275–278

59. Jiuping Liang,1 Hengguo Li,1* Likun Gao,2 Liang Yin,3 Lei Yin,4 Jiawen Zhang5

Bladder Paraganglioma: Clinicopathology and Magnetic Resonance Imaging Study of Five Patients

UROLOGICAL ONCOLOGY Vol 13 No 02 March–April 2016 2608

60. Kozlowski PM, Mihm F,Winfield HN.

Laparoscopic management of bladder pheochromocytoma.

Urology 2001;57:365

61. S. AMINE, Z. DAHAMI, I. SARF

Les paragangliomes

Service d'urologie. Hopital Ibn Tofail. CHU Mohammed VI. Marrakech (2011)

62. Bravo L, Tarazi RC, Gifford RW, Steward BH.

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

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

63. fernando neves

Place de l'imagerie dans la prise en charge des paragangliomes de la tête et du cou, Revue de la littérature et apport de l'angiographie par résonance magnétique et injection de gadolinium

These pour obtenir le grade de docteur en medecine (2007), faculté de médecine Rene Descartes paris 5

64. CHAMOTIN B., SALVADOR M.

Hypertension artérielle secondaire d'origine surrénalienne.

EMC, Cardiologie Angiologie, 1993; 11-301-F-10, 8p

65. GROSSMAN A., PACAK K., SAWKA A., LENDERS J.W.M., HARLANDER D., PEASTON R.T., REZNEK R., SISSON J., AND EISENHOFER G.

Biochemical Diagnosis and Localization of Pheochromocytoma Can We Reach a Consensus

Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006, 1073: 332-347.

66. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemssen JJ, Friberg P, JacobsMCet al.

Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma.

Ann Intern Med 1999 ; 123 :101-109.

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

biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best ?

JAMA. 2002; 287 : 1427-34.

68. Nicolas ZABEL

Démarche diagnostique dans les paragangliomes et les phéochromocytomes.
Revue de la littérature à propos d'une observation.

THESE pour obtenir le grade de docteur en médecine (2010), faculté de médecine de Nancy

69. Herbomez M, Rouaix N, Bauters C, Wémeau JL.

Diagnostic biologique des phéochromocytomes et paragangliomes.

La presse médicale, 2009;38:927–934

70. PROYE C.

Phéochromocytomes.

Monographies de l'association française de chirurgie : chirurgie des glandes

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

La malignité d'un phéochromocytome est-elle prévisible?

Lyon Chir 1997;83:98–102.

72. Illias L, Shulkin B, Pacak K:

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

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

73. OTAL PH., GRENIER N., CHABBERT V., BASSEAU F., JOFFRE F.

Imagerie destumeurs de la surrénale.

J Radiol 2002 ; 83 : 897–909.

74. MIGNON F., MESUROLLE B et LAPLANCHE A.

Phéochromocytomes et tomодensitométrie : la taille est elle un élément prédictif de malignité

J Radiol 2002 ; 83 :1765–8.

75. ERNST O., L'HERMINE C., LEMAITRE L., HENNEQUIN–DELERUE C.

Imagerie de la pathologie surrénalienne de l'adulte.

EMC , Radiodiagnostic–Urologie– Gynécologie, 1998; 34–550–A–10, 14p.

76. FOURNIER P., GOUPIL M., TCHERDAKOFF P. ET AL.

Localisation topographique des phéoxchromocytomes. Intérêt de la MIBG.

Concours Méd, 1989, 111, 1365–1370.

77. DOURTHE L.M., AIT AMEUR A., CHANUDET X., HAUTE-VILLE D., LARROQUE P.

Phéochromocytome : aspect diagnostique actuel.

Sem Hôp Paris 1998 ; 74 : n°33–34, 1263–1268.

78. NEUMAN H.P.H., BERGER D.P., SIGMUND G., BLUM U., SCHMIDT D. ET AL.

Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel–Lindau.

N Engl J Med, 1993, 329, 1531–1538

79. BRUNAUD L., AYAV A., BRESLER L., KLEIN M., BOISSEL P.

Les problèmes diagnostiques du phéochromocytome.

Annales de chirurgie 2005, 130 : 267–272

80. HOFFEL C., FALIP C., OUDJIT A., HÉLÉNON O., AFLALO V., FORNÈS P.

Techniques et imagerie normale des surrénales de l'adulte. Radiodiagnostic – Urologie–Gynécologie EMC 2007 34–530–A–10.

81. BELTRAN S., BORSON-CHAZOT F.

Phéochromocytome.

Encycl. Méd. Chir. Endocrinologie–Nutrition , 10–015–B–50, 2007

82. LENDERS JACQUES WM, GRAEME EISENHOFER, MASSIMO MANNELLI, KAREL

Phaeochromocytoma.

The Lancet, 2005, 366, (9486) : 665–675.

83. CHRISOULIDOU A., KALTSAS G., ILIAS I., and GROSSMAN A. B.

The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma.

Endocr. Relat. Cancer, 2007, 14 (3) : 569 – 585.

84. BENNIS K.

Phéochromocytome à propos de 8 cas.

Thèse Méd, Casablanca , n°17, 1991.

85. JEMNI M., JLIDI R., EL KAMEL R., MOSBAH A., JERBI A., BOUZAKOURA CH.

Le phéochromocytome extra-surrénalien. A propos de deux cas.

Ann Urol, 1990, 24, n°5, 391–395.

86. 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

87. Grise, Y. Daoudi

Traitement chirurgical du phéochromocytome

Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (X), n° 2, mars/avril 2006

88. Grise P, Kuhn JM.

Phéochromocytome.

Encycl Med Chir Néphrologie–Urologie, 18–185–A–10, 11p

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

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

Gastroenterol Clin Biol 2007;31:307–308

surrénales. Ed. Arnette, 1994 : 89–112.

90. ALEXANDRE J.H, FRAIOLI J.P, BOUCHERIE J.C., REGNARD J.F., SAGE M.,

PASSELECQ J.

Phéochromocytomes : diagnostic, anesthésie et traitement. A propos de 17 observations récentes.

Ann. Chir., 1983, 37, n°4, 263–271

91. LACOSTE L.

Préparation et environnement périopératoire dans la chirurgie du phéochromocytome.

EMC Annales de chirurgie 130 (2005) 264–266.

92. CAISSEL J., GIHADDAR Y., LEANDRI P., ROSIGNOL G., SABATIER J.C., SORBARA R.

Phéochromocytome à localisations multiples révélé par une tumeur vésicale hémorragique.

Ann Urol, 1986, 20, n°3, 209–212.

93. KOUAME B.D., LARDY H., MICHALAK S., LACOMBE A., MERCIER C., ROBERT M.

Le paragangliome vésical (Phéochromocytome): tumeur rare de l'enfant. A propos d'un cas.

Ann Urol, 1998, 32, n°6–7, 363–366.

94. MELLIÈRE D., KTORZA TH.

Phéochromocytome de l'organe de Zuckerkandl. Une observation et revue de la littérature.

Sem Hôp Paris 1995 ; 71 : n°27–28, 840–844

95. PLOUIN P.F., LAUNY-MIGNOTP., PICARD C., COUPAYE M.

Phéochromocytomes : progrès dans le diagnostic, la prise en charge et la physiopathologie.

Endocrinologie vol. 3, numéro spécial, Endocrinologie 2001, septembre 2001.

96. DOURTHE L.M., AIT AMEUR A., CHANUDET X., HAUTE-VILLE D., LARROQUE P.

Phéochromocytome : aspect diagnostique actuel.

Sem Hôp Paris 1998 ; 74 : n°33–34, 1263–1268

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

Postoperative radiographic evaluation after malignant phaeochromocytoma and paraganglioma

Fam cancer 2009;102:261–266.

98. VAN HEERDEN J.A., ROLAND C.F., CARNEY A., SHEPS S.G., GRANT C.S.

Long-term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma(s) paraganglioma(s).

World J Surg 1990; 14: 325–329.

99. PEREL Y., SCHLUMBERGER M., MARGUERITE G., CARRÉRE A., REVILLON Y., SOMMELET D., DELUMLEY L., TOURNADE M.F., DYON J.F., LUTZ P., HELOURY Y., LEMERLE J.

Diagnostic et traitement des phéochromocytomes de l'enfant. A propos d'une série rétrospective française.

Ann Pédiatr (Paris), 1998, 45, n°4, 201–209.

100. SWEETSER PM, OHL DA, THOMPSON NW.

Pheochromocytoma of the urinary bladder.

Surgery 1991; volume 109, Number 5: 677–81.

101. GOLDSTEIN D.S., GRAEME EISENHOFER, FLYNN JOHN A., GARY WAND, KAREL PACAK.

Diagnosis and Localization of Pheochromocytoma.

Hypertension 2004 ; 43 : 907–910.

102. BELTRAN S., BORSON-CHAZOT F.

Phéochromocytome.

Encycl. Méd. Chir. Endocrinologie–Nutrition, 10–015–B–50, 2007.