



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 294

Paragangliome vésical : Modalités diagnostiques et prise en charge thérapeutique (À propos de 5 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/10/2022

PAR

Mme. **Hanane ABOUZZAM**

Née Le 25 Octobre 1997 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Paragangliome - Immunohistochimie - Chromaffine - Vessie - Traitement.

JURY

M.	I. SARF Professeur d'urologie	PRESIDENT
M.	Z. DAHAMI Professeur d'urologie	RAPPORTEUR
Mme	H. RAIS Professeur d'anatomie pathologique	JURY

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحاً
تَرْضَاهُ وَأُوخِّلَنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ.

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEURMustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed	Urologie

		Amine	
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabihrabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

Mohammed			
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio- organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



DEDICACES



A mes très chers parents

A ma très chère mère KAMAL Soumaya

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher père ABOUZZAM Khalid

Autant d'expressions aussi éloquents soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mon très cher mari Yasser

Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offerts, je te dédis ce travail qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et confiance. Merci beaucoup d'avoir été là pour moi chaque fois que j'avais besoin de toi. Depuis que je t'ai rencontré, je suis totalement comblée. Notre bonheur et notre amour ne cessent d'évoluer au quotidien, j'espère que cela ne s'arrêtera jamais. Que le Seigneur bénisse nos jours avec santé, joie, et réussite.

A mes futurs enfants

Je ne serai pas forcément la maman dont vous avez toujours rêvé. En revanche, je sais que je ferai de mon mieux. Trouvez dans mon travail, l'exemple d'une passion qui enrichie la vie, le succès d'un rêve accompli et l'inspiration de tout un mode de vie. Rêvez grand, commencez petit et agissez malgré vos peurs pour être la meilleure version de vous-mêmes.

A mes très chères sœurs Imane et Aya

Merci de si bien accomplir votre rôle. Merci de créer des souvenirs et des moments précieux qui sont rien qu'à nous; aussi banals soient-ils, ils sont indispensables à mes yeux. Merci d'être là pour moi et d'être les sœurs que vous êtes; je vous promets de toujours être là pour vous en retour. Merci pour plein de choses, mais pour une en particulier, celle d'avoir toujours cru en moi.

A mon très cher neveu Adam

Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je t'aime tellement, et je prie Dieu de te guider dans ta vie, tu comptes énormément pour moi. Que le Seigneur te bénisse et te garde.

A mon beau-frère Mehdi

Vous êtes aussi un membre de ma famille, car vous avez été extrêmement bien intégré à notre dynastie et en avez apporté une contribution élémentaire. Je souhaite que tous vos rêves deviennent réalité.

A ma chère belle famille

Merci de m'avoir donné le plus cadeau du monde. J'espère trouver en vous ma deuxième famille.

A mes grand-parents

Que Dieu vous préserve et vous offre tout le bonheur et la prospérité du monde.

A la mémoire de mon grand-père paternel

*Puisse ton âme repose en paix. Que Dieu tout puissant, te couvre de sa sainte miséricorde, te procure *AlfirdawsAlaâla*.*

A mes très chères amies Rita et Souraya

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

A ma famille, mes amis et à tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

Cette thèse est pour vous

A Dr. A. AZARG,

*Résident en urologie, Hôpital Arrazi Centre Hospitalier Université
Mohammed VI*

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

A Dr. M. Oubihí,

*Résident en urologie, Hôpital Arrazi Centre Hospitalier Université
Mohammed VI*

*Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que
vous nous avez prodigué. Veuillez trouver ici l'expression de mon immense
gratitude et ma profonde estime.*

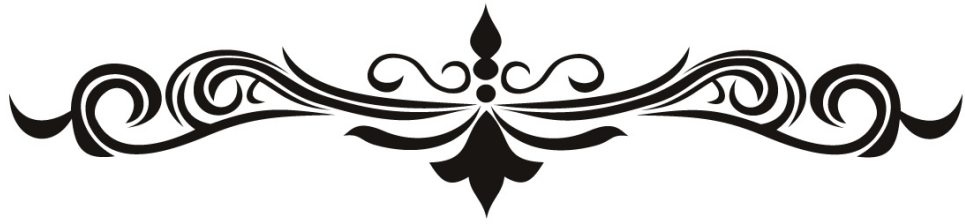
*A tout le personnel du service d'urologie, Hôpital Arrazi Centre Hospitalier
Université Mohammed VI*

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.

*A Dr Zrara, Dr Hamdaoui et Dr Benhamí
Médecins anatomopathologistes*

*Nous vous remercions grandement pour l'aide que vous m'avez
apporté pour finir ce travail. La bienvenue et la simplicité par laquelle vous
nous avez accueilli nous ont beaucoup ému. Veuillez trouver ici l'expression de
nos plus chaleureux remerciements et de notre grande reconnaissance.*

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



REMERCIEMENTS



*A notre maître et rapporteur : Pr. Z. DAHLAMI,
Professeur agrégé d'urologie, Hôpital ArraziCentre Hospitalier
Universitaire Mohammed VI*

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités humaines et scientifiques ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Vous nous avez à chaque fois réservé un accueil aimable et bienveillant. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre respect.

*A notre maître et président de thèse : Pr. I. SARF,
Professeur agrégé, Chef de service d'urologie, Hôpital ArraziCentre Hospitalier
Universitaire Mohammed VI*

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

*A notre maître et juge de thèse Pr. H. RAIS
Professeuse agrégée, Chef de service d'Anatomie Pathologique Hôpital Arrazi
Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI*

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



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ACTH	: Adrénocorticotrophie hormone
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APUD	: Amine precursor uptake and decarboxylation
Batt	: Battements
CgA	: Chromogranine A
COMT	: Catécholoxy-méthyl transférase
ESMO	: L'european society for medical oncology
GAPP	: Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma
GIST	: Tumeurs stromales gastro intestinales
HTA	: Hypertension artérielle.
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
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PASS	: Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring
PDC	: Produit de contraste
PGL	: Paragangliome
PNMT	: Phényléthanolamine N-méthyl transférase
RTUV	: Résection transurétrale de la vessie
SDH	: Succinate déshydrogénase
NSE	: Neuron-specific Enolase
SNED	: Système Neuro-Endocrinien Diffus
TA	: Tension artérielle
TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie par émission de positrons
TP	: Taux de prothrombine
VHL	: Von-hippel-Lindau



PLAN



INTRODUCTION	1
MALADES ET METHODES	3
OBSERVATIONS	5
DISCUSSION	18
I. DEFINITIONS ET TERMINOLOGIE.....	19
II. EPIDEMIOLOGIE.....	20
1. Fréquence.....	20
2. Age.....	21
3. Sexe.....	22
III. CLINIQUE.....	23
1. Circonstances de découverte.....	23
2. Manifestations cliniques.....	23
3. Examen clinique.....	25
IV. BIOLOGIE.....	25
1. Dosages plasmatiques.....	26
2. Dosages urinaires.....	27
3. Autres.....	28
V. IMAGERIE.....	29
1. Echographie abdominale.....	30
2. Tomodensitométrie.....	31
3. Imagerie par résonance magnétique.....	31
4. Scintigraphie à la MIBG (Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine).....	33
5. Autres explorations.....	34
VI. ANATOMOPATHOLOGIE.....	36
1. Macroscopie.....	36
2. Microscopie.....	37
3. Immunohistochimie (IHC).....	38
VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	38
VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	40
1. Traitement médical.....	41
2. Anesthésie.....	44
3. Traitement chirurgical.....	45
4. Traitement adjuvant.....	55
IX. COMPLICATIONS.....	58
1. Complications per-opératoires.....	58
2. Complications post-opératoires.....	59
X. SUIVI.....	60
XI. EVOLUTION.....	61
XII. PRONOSTIC.....	61
XIII. ENQUETE ONCOGENETIQUE.....	65

1. Généralités.....	65
2. Le gène de Von-Hippel-Lindau (VHL).....	66
3. Le gène RET.....	66
4. Le gène NFI.....	67
5. Les gènes de la succinate déshydrogénase SDH.....	67
XIV. PROBLEMATIQUES DES PARAGANGLIOMES.....	70
1. Paragangliomes fonctionnels.....	70
2. Paragangliome et malignité.....	71
3. Paragangliome et grossesse.....	72
4. Paragangliome et fertilité.....	74
5. Paragangliome chez la population pédiatrique.....	75
XV. ARBRE DECISIONNEL RECAPITULATIF.....	77
CONCLUSION.....	78
RESUMES.....	80
ANNEXES.....	84
BIBLIOGRAPHIE.....	108



INTRODUCTION



Les paragangliomes sont des tumeurs neuroendocrines développées au dépend des nids embryonnaires de cellules chromaffines du plexus sympathique ou de cellules non chromaffines du plexus parasympathique. Ce sont des tumeurs habituellement surrenaliennes (90%). La localisation extra-surrénalienne est rare représentant 10%, et l'atteinte de l'organe de ZuckerKandel est de loin la localisation ectopique la plus fréquente. Environ 50 % de ces tumeurs sont héréditaires, généralement associés à la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL), à la maladie de Von Recklinghausen (NF1) ou à la triade de Carney.

Les paragangliomes vésicaux sont extrêmement rares, constituant 10% de l'ensemble des paragangliomes et moins de 0.06 % de toutes les tumeurs vésicales. Ils ont été décrits pour la première fois par Zimmerman et al en 1953. Ils proviennent des cellules chromaffines situées dans la couche musculuse de la paroi vésicale et peuvent être fonctionnels ou non fonctionnels.

Le diagnostic peut être de découverte fortuite, évoqué tardivement par rapport à l'apparition des symptômes, source de morbi-mortalité, ou plus rarement devant un contexte familial. Les signes cliniques sont liés à la sécrétion excessive de catécholamines, tels qu'une hypertension artérielle intermittente ou permanente, une syncope postmictionnelle, des céphalées, des troubles visuels ; et également une hématurie.

Le couple imagerie-biologie permet d'affirmer le diagnostic. Cependant, l'anatomopathologie constitue le seul examen de certitude permettant de confirmer le diagnostic de paragangliome vésical et de le différencier du cancer urothélial. Cette distinction est très importante en raison des différences potentielles non seulement de traitement mais également de pronostic.

La prise en charge thérapeutique est basée sur quatre volets : un traitement médical, un traitement chirurgical, des thérapies adjuvantes, ainsi qu'un suivi à long terme. Ce dernier est toujours recommandé du fait du potentiel évolutif qui est assez compliqué, et qui pose un problème de définition du caractère de malignité de ces tumeurs.

L'objectif de ce travail est de mettre en exergue à travers cinq cas rapportés mais également grâce à une revue de la littérature, les particularités épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques de cette pathologie dans sa forme urologique.



*MALADES
ET
METHODES*



Nous rapportons, à travers notre étude rétrospective, les observations de cinq cas de paragangliomes vésicaux. La collecte des données est basée sur l'exploitation des dossiers complets des patients suivis au sein du département d'urologie à l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech ; ainsi du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 10 ans (Mars 2011 à Juin 2021).

Cette étude est menée en collaboration avec le service d'anatomopathologie du centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech.

Les données recueillies sont les suivantes :

- Les données démographiques : âge, sexe, fécondité, nuptialité, profession
- Les données cliniques : mode de révélation et délai d'apparition du symptôme majeur, signes associés, l'examen clinique,
- Les données morphologiques : aspect, siège de la lésion, imagerie (Échographie abdominale, cystoscopie, TDM abdominale),
- Les données biologiques,
- Les données anatomo-pathologiques,
- Les données thérapeutiques médico-chirurgicales,
- Les données évolutives.



OBSERVATIONS



Observation 1:

Mme A. M âgée de 43ans, originaire et résidente à Elyoussoufia, sans antécédent pathologique particulier, rapporte depuis quatre ans de sa consultation une hématurie terminale intermittente avec caillots sanguins, associée à un syndrome du bas appareil urinaire type remplissage fait d'une pollakiurie nocturne et diurne, impériosités et brûlures mictionnelles, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen général a retrouvé une patiente stable sur le plan hémodynamique avec une TA au repos à 130/80 mmHg, FC à 80 battements/minute, FR à 18 cycles/min, et une légère sensibilité hypogastrique.

Le bilan biologique a objectivé une anémie avec un taux d'hémoglobine à 8,5 g/dl, un taux de plaquettes à 358000/mm³, un TP à 100%, une glycémie à 0,80g/l, une créatinine à 6 mg/l, urée à 0,19 g/l. L'examen cyto bactériologique des urines était stérile, l'électrocardiogramme était sans anomalie.

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

La cystoscopie a montré un processus tumoral de 20 mm au niveau du bas fond vésical, ferme d'allure non urothéliale à distance des méats. La patiente a bénéficié d'une résection transurétrale complète sous anesthésie locorégionale. Au cours de la résection, il n'y a pas eu de trouble de la tension artérielle, ni de troubles électrocardiographiques au monitoring au contact avec le processus. Les suites opératoires étaient simples.

L'examen anatomopathologique a objectivé des cellules polygonales avec un cytoplasme granuleux basophile organisées en îlots et séparées par du tissu conjonctif richement vascularisé, faisant évoquer le diagnostic de paragangliome vésical. On a réalisé par la suite un dosage des dérivés méthoxylés urinaires (méтанéphrine et norméтанéphrine) qui sont revenus normaux.



Figure 1 (Observation 1):Image échographique d'un processus endovésical montrant une lésion de la paroi latérale droite de la vessie mesurant 1,7 × 2,5 cm, hypoéchogène, hétérogène.

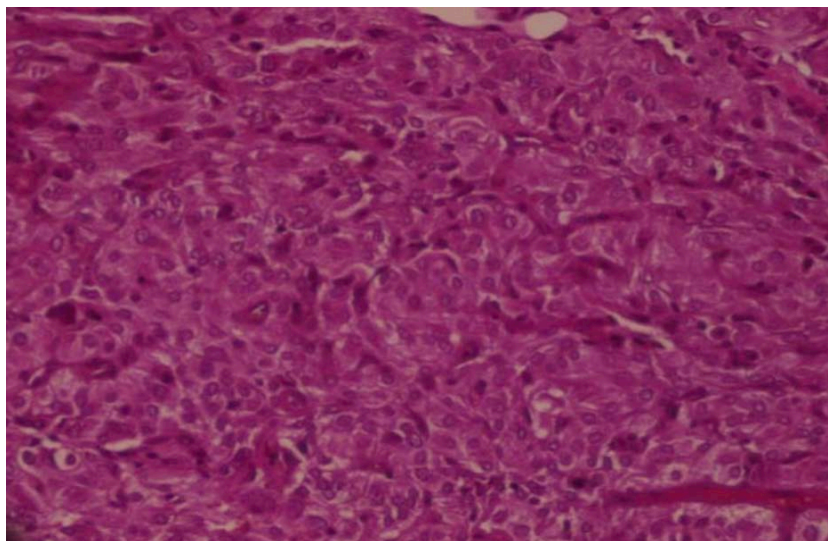


Figure 2 (Observation 1) :Aspect microscopique anatomopathologique des copeaux de résection en faveur d'un paragangliome vésical (x 400).

Observation 2 :

Mme B. H âgée de 29 ans mariée, originaire et résidente à Safi, non mutualiste, ayant comme antécédent une hypertension artérielle paroxystique mal suivie.

La patiente a été hospitalisée pour bilan étiologique de douleurs pelviennes remontant à un an qui s'aggravent au moment des menstruations avec des accès paroxystiques faits de palpitations, céphalées, hypersudation et acouphènes survenant généralement après la miction, associés à des signes urinaires irritatifs (pollakiurie, impériosité et brûlures mictionnelles).

L'examen clinique retrouve une TA au repos à 13/8 mmHg, normocarde à 72 battements/min et eupnéique à 20 cycles/min. L'examen physique est normal en dehors d'une légère sensibilité hypogastrique.

Le bilan biologique a retrouvé une glycémie à 0,77g/l, un taux d'hémoglobine à 13,9g/dl, un taux d'hématocrite à 41,1%, un taux de plaquettes à 446 000 éléments/mm³, un TP à 100%, INR à 1, une urée à 0,19g/l, une créatinine à 7 mg/l, une natrémie à 144 mmol/l, une kaliémie à 4,9mmol/l, l'ECBU est stérile et la radiographie du thorax est normale. Le dosage de l'acide vanyl-mandélique urinaire (VMA) est normal à 2,81mg/24h. Le dosage des métanéphrines et des normétanéphrines urinaires n'a pas été réalisé.

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

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

La cystoscopie en pré-résection a objectivé une tumeur trigonale unique à large base d'implantation. La résection trans-urétrale complète et profonde de cette tumeur de la vessie a ramené des copeaux jaunâtres d'aspect atypique. Au cours de la résection, il n'y a pas eu de trouble de la tension artérielle ou de repolarisation. Les suites opératoires ont été simples. Une amélioration des signes adrénérgiques a été notée.

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

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

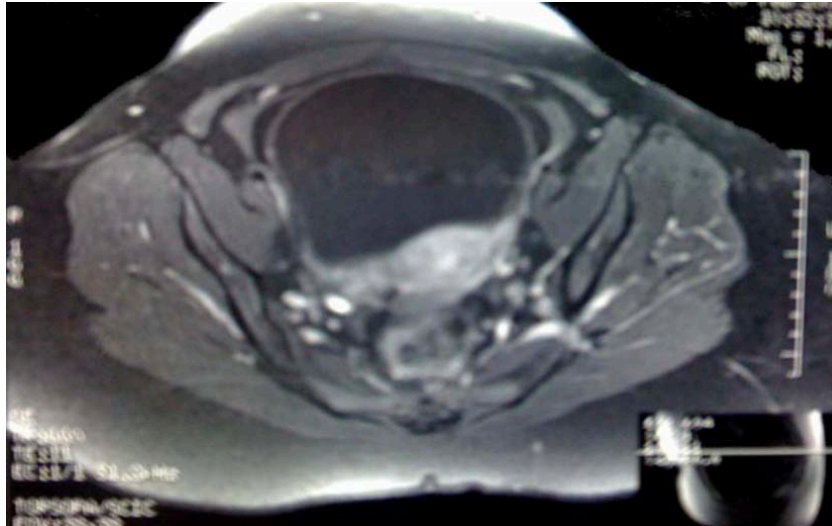


Figure 3 (Observation 2):Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne : processus tumoral trigonal mesurant 20/10 mm, hyperintense en pondération T2.

Observation 3:

M. A. M âgé de 41 ans, originaire et résident à El Kalaa, coiffeur de profession, diabétique sous anti-diabétique oral depuis six mois, ayant une sœur suivie et décédée de cancer de l'estomac. Il accuse depuis un an une hématurie avec caillots sanguins, terminale et intermittente, associée à des signes de remplissage du bas appareil urinaire, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen général a retrouvé une TA au repos à 120/80 mmHg, une FC à 69 battements/minute, une FR à 17 cycles/min, et des conjonctives normocolorées. Au toucher rectal, la prostate est de consistance ferme de taille estimée à 20cc avec une base de vessie mobilisable. Le reste de l'examen clinique était normal en dehors d'une légère sensibilité hypogastrique

Le bilan biologique a montré une anémie avec un taux d'hémoglobine à 8,6 g/dl, des plaquettes à 457000/mm³, des globules blancs à 5200, un TP à 100%, une glycémie à 2.15g/l, une créatinine à 7.5 mg/l, urée à 0,28 g/l. L'examen cyto bactériologique des urines était stérile, l'électrocardiogramme était sans anomalie.

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne a objectivé une lésion bourgeonnante de la paroi postérieure de la vessie plus latéralisée à gauche de 57x52 mm sans envahissement locorégional.

La cystoscopie a montré un processus tumoral de 5 cm d'allure non urothéliale et infiltrant en rétro trigonale gauche, les deux méats urétéraux sont vus, sans envahissement de l'urètre ni du col. Une résection transurétrale complète et profonde avec résection de la base vésicale a été faite sous anesthésie locorégionale. Au cours de la résection, il n'y a pas eu de trouble de la tension artérielle. Les suites opératoires ont été simples.

L'examen anatomopathologique a objectivé une prolifération tumorale largement remaniée et nécrosée. Le profil immunohistochimique était en faveur d'un paragangliome vésical largement remanié score minimum 6 de PASS : Anticorps anti chromogranine A et anticorps

anti-synaptophysine étaient positifs, anticorps anti-cytokératine AE1/AE3 négatifs et anticorps anti Ki67 estimés à 5%. Données montrées sur l'image 5.

Après six mois de l'intervention, l'évolution a été favorable. Le patient est asymptomatique avec des chiffres tensionnels normaux. La cystoscopie de contrôle était normale.



Figure 4(Observation 3):Tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne :
masse bourgeonnante de la paroi postérieure de la vessie de 57*52 mm.

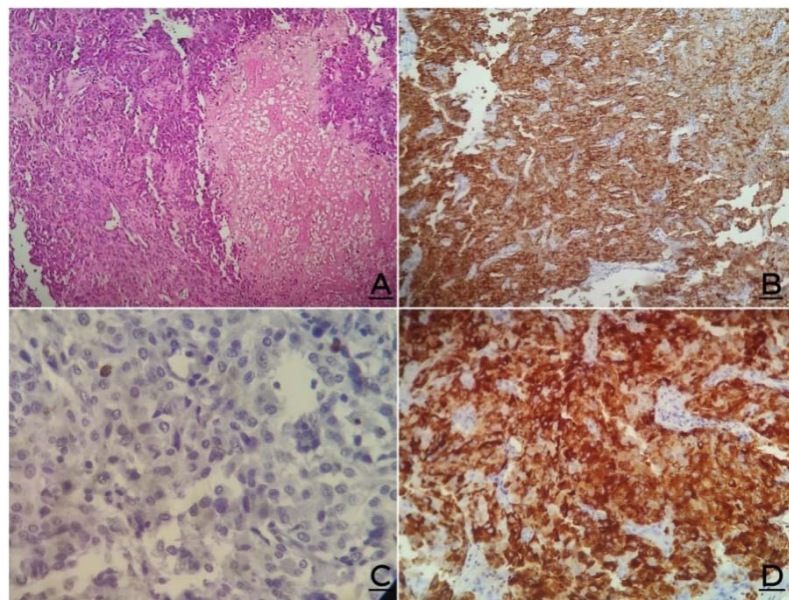


Figure 5 (Observation 3) (Laboratoire Al Fadle) : Aspect microscopique des lames d'étude
anatomopathologique
en faveur d'un paragangliome vésical.

Observation 4 :

Mme L. R âgée de 23ans, originaire et résidente à Marrakech, ayant comme ATCDs des cystites à répétition, rapporte depuis 1an des douleurs pelviennes associées à des céphalées, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen général a retrouvé une patiente normotendue, normocarde, et eupnéique, et une légère sensibilité hypogastrique.

Le bilan biologique était sans anomalie. L'examen cyto bactériologique des urines était stérile, l'électrocardiogramme était normal.

L'échographie pelvienne a montré une lésion tissulaire arrondie latéro-vésicale droite de 3cm, faisant saillie dans la lumière vésicale évoquant une tumeur de vessie.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne a montré une tumeur de 30 mm de diamètre infiltrant la paroi latérale droite hypervascularisée.

La patiente a bénéficié d'une résection transurétrale complète sous anesthésie locorégionale. Au cours de la résection, aucun pic tensionnel n'a été enregistré. Les suites opératoires ont été simples.

L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de paragangliome vésical, avec à l'étude immunohistochimique : Anticorps anti chromogranine A positifs, anticorps anti-synaptophysine négatifs et anticorps anti Ki67 positifs à moins de 1%.

Après un an, une deuxième résection transurétrale complète et profonde avec une résection de la base vésicale ont été réalisées. Au cours de l'intervention, aucun pic tensionnel n'a été marqué.

Après quatre ans de la deuxième résection, le bilan de suivi a objectivé une rechute. Le dosage des cathécolamines a montré un taux de normétanéphrine à 2.31 mg/24h l (Taux normal : 0.07-0.38 mg/24h) et de métanéphrine à 0.23mg/24h (Taux normal : 0.04-0.20 mg/24h). La scintigraphie à la MIBG a retrouvé une hyperfixation paravésicale droite. L'IRM a objectivé une masse latéro-vésicale droite de 3cm.

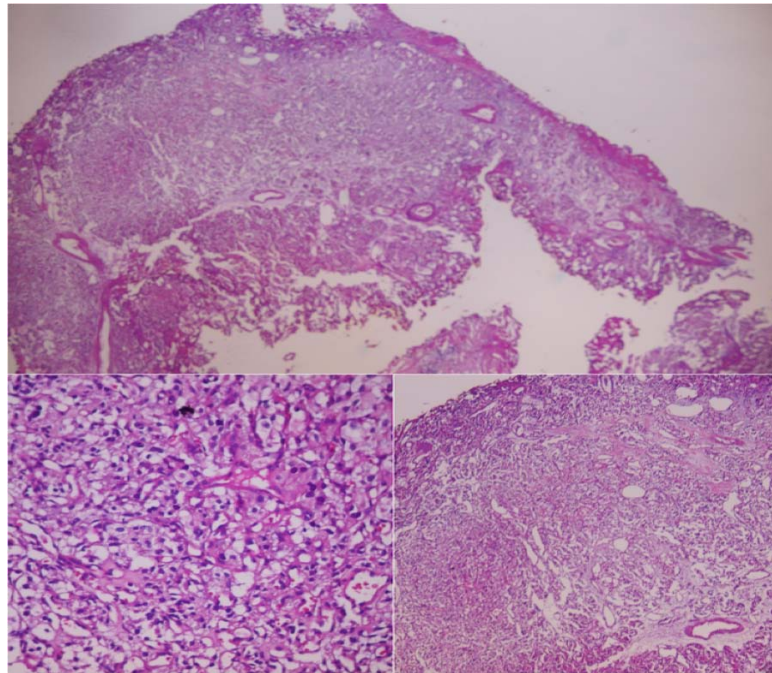


Figure 6 (Observation 4) (Laboratoire Zohour El Hadika El Kobra) :
Aspect microscopique des lames d'étude anatomopathologique en faveur d'un paragangliome vésical.



Figure 7 (Observation 4): Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne :
processus lésionnel paravésical droit mesurant 37/22 mm, hyperintense en pondération T2.

Observation 5 :

Madame B. C, âgée de 38 ans, mariée et mère de 5 enfants, suivie pour HTA et qui consulte pour des céphalées et tachycardies concomitantes aux mictions sans signe urinaire ni hématurie.

L'examen clinique retrouve une HTA isolée sous traitement.

Une échographie abdominale a objectivé un processus arrondi endoluminal de 2 cm de diamètre faisant évoquer une tumeur de la vessie.

Le complément au scanner abdomino-pelvien a mis en évidence une lésion bourgeonnante de la paroi latérale droite de la vessie de 25 mm de diamètre, prenant le contraste et sans retentissement sur le haut appareil urinaire.

Le bilan biologique était sans particularité.

Une intervention par endoscopie faite sous rachianesthésie, a permis de réaliser une résection complète de la tumeur. A noter des chiffres de la tension artérielle élevée au moment de la résection.

Les suites post opératoires étaient simples, et sortie j 2 post opératoire.

L'étude anatomopathologique a mis en évidence une prolifération tumorale faisant évoquer un phéochromocytome de la vessie.

Un bilan fait à j 15 post opératoire par dosage de normetanéphrines et métanéphrines urinaires était strictement normal.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien demandé à la recherche d'autres localisations de paragangliomes était sans particularités.

Aucune récurrence n'a été notée après un suivi de 15ans.

Au total, les résultats de notre étude peuvent être résumés dans les tableaux suivants :

Tableau I : Tableau récapitulatif des données épidémiologiques et cliniques

OBSERVATION	AGE	SEXE	SIGNES CLINIQUES	EXAMEN CLINIQUE
1	43 ans	Féminin	-Hématurie -Syndrome du bas appareil urinaire (pollakiurie, impériosités et brûlures mictionnelles)	-TA normale -Légère sensibilité hypogastrique
2	29 ans	Féminin	-Douleurs pelviennes -Palpitations -Céphalées -Hypersudation -Acouphènes -Signes urinaires irritatifs (pollakiurie, impériosités et brûlures mictionnelles)	-TA normale -Légère sensibilité hypogastrique
3	41 ans	Masculin	-Hématurie -Signes de remplissage de bas appareil urinaire	Sans particularités
4	23 ans	Féminin	-Douleurs pelviennes -Céphalées	-TA normale -Légère sensibilité hypogastrique
5	38 ans	Féminin	Céphalées et tachycardie concomitantes aux mictions	HTA

Tableau II: Tableau récapitulatif des données paracliniques, thérapeutiques et évolutives

OBSERVATION	BIOLOGIE	ECHOGRAPHIE	TDM/IRM	TRAITEMENT	ANATOMIE PATHOLOGIQUE	SUIVI
1	Taux de métanéprine et normétanéprine normaux	Processus lésionnel de la paroi latérale droite de la vessie mesurant 1,7×2,5 cm, hypoéchogène, hétérogène, d'allure tumorale, sans retentissement sur le haut appareil urinaire.	Bilan non retrouvé	Résection transurétrale de la vessie	Cellules polygonales avec un cytoplasme granuleux basophile organisées en îlots et séparées par du tissu conjonctif richement vascularisé	Patiente perdue de vue

Tableau II: Tableau récapitulatif des données paracliniques, thérapeutiques et évolutives « suite »

OBSERVATION	BIOLOGIE	ECHOGRAPHIE	TDM/IRM	TRAITEMENT	ANATOMIE PATHOLOGIQUE	SUIVI
2	Taux de l'acide vanyl-mandélique urinaire (VMA) normal à 2,81 mg/24h.	Lésion tissulaire au fond vésical, faisant saillie dans la lumière vésicale évoquant une tumeur de la vessie.	IRM : Lésion de la paroi vésicale mesurant 20/10 mm, hyperintense en pondération T2	Résection transurétrale de la vessie	Paragangliome vésical.	Évolution favorable avec un recul de 18 mois
3	Non réalisé	Bilan non retrouvé	TDM : Lésion bourgeonnante de la paroi postérieure de la vessie plus latéralisée à gauche de 57×52 mm sans envahissement locorégional.	Résection transurétrale profonde de la vessie avec résection de la base vésicale	Prolifération tumorale largement remaniée et nécrosée. Le profil immunohistochimique était en faveur d'un paragangliome vésical largement remanié score minimum 6 de PASS : Anticorps anti chromogranine A et anticorps anti-synaptophysine étaient positifs, anticorps anti-cytokératine AE1/AE3 négatifs et anticorps anti Ki67 estimés à 5%.	Évolution favorable avec un recul de 6 mois

Tableau II: Tableau récapitulatif des données paracliniques, thérapeutiques et évolutives « suite »

OBSERVATION	BIOLOGIE	ECHOGRAPHIE	TDM/IRM	TRAITEMENT	ANATOMIE PATHOLOGIQUE	SUIVI
4	Non réalisé	Lésion tissulaire arrondie latéro-vésicale droite de 3cm, faisant saillie dans la lumière vésicale	IRM : Une tumeur de 30 mm de diamètre infiltrant la paroi latérale droite hypervascularisée.	Deux résections transurétrales profondes de la vessie avec résection de la base vésicale à 1 an d'intervalle	Anticorps anti chromogranine A positifs, anticorps anti-synaptophysine négatifs et anticorps anti Ki67 positifs à moins de 1%.	Rechute après 4ans de la deuxième résection. IRM : masse latéro-vésicale de 3cm/3. Taux de catécholamines élevé. Scintigraphie à la MIBG : hyperfixation paravésicale droite
5	Taux de normétanéphrines et métanéphrines urinaires strictement normaux.	Processus arrondi endoluminal de 2 cm de diamètre	TDM : Lésion bourgeonnante de la paroi latérale droite de la vessie de 25 mm de diamètre, prenant le contraste et sans retentissement sur le haut appareil urinaire.	Résection transurétrale de la vessie	Paragangliome vésical	Évolution favorable avec un recul de 15 ans



DISCUSSION



I. DEFINITIONS ET TERMINOLOGIE

Une certaine confusion sémantique existe dans la littérature ; de nombreux termes ont été utilisés pour désigner les tumeurs issues des paraganglions (1) :

- **Paragangliome** : c'est le terme le plus adapté car on y retrouve l'analogie avec l'organe primitif. Il désigne toutes les tumeurs développées au détriment du tissu paraganglionnaire normal. Selon la classification publiée en 2017 par la World Health Organization, le terme paragangliome définit une tumeur développée aux dépens du tissu chromaffine extrasurrénal du système nerveux sympathique ou parasympathique.
- **Phéochromocytome** : dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017, le phéochromocytome est une tumeur surrénalienne contrairement au paragangliome qui est une tumeur extrasurrénalienne. Etant donné que les deux types de tumeurs ne peuvent pas être différenciées sur la base des résultats histologiques, la localisation anatomique est utilisée pour les distinguer.(34)
- **Chémoadectome**: ce terme, créé en 1950 par Mulligan, semble inadapté car il implique que tous les paraganglions soient des chémorécepteurs, ce qui est inexact en ce qui concerne la médullosurrénale, et ce qui n'est pas prouvé pour les autres paraganglions.
- **Tumeur glomique**: cette appellation devrait être réservée aux petites tumeurs vasculaires des extrémités digitales, décrites par Masson, qui n'ont rien à voir avec le système paraganglionnaire.
- **Chromaffinité**: la distinction entre paragangliomes chromaffines et non chromaffines ne présente pas d'intérêt parce qu'il existe des tumeurs non chromaffines sécrétantes et des tumeurs chromaffines sécrétantes.

II. EPIDEMIOLOGIE

1. Fréquence

Les paragangliomes sont des tumeurs rares. Ils représentent 0,03% de tous les néoplasmes. Leur incidence varie de 1/30 000 à 1/100 000 cas/habitants/an dans la population caucasienne. Cependant, celle-ci est sous-estimée, les cas recensés n'étant, dans la majorité des études, que symptomatiques. (3)

Au niveau du tractus uro-génital, la vessie est le site le plus fréquent pour les paragangliomes (79,2%), suivi de l'urètre (12,7 %), du pelvis rénal (4,9%) et l'uretère (3,2%). (47)

Les paragangliomes vésicaux représentent moins de 0,05% de toutes les tumeurs vésicales et moins de 1% de l'ensemble des phéochromocytomes-paragangliomes. (5)

Zimmermen et al ont rapporté le premier cas de paragangliome vésical chez une femme de 74 ans en 1953, et depuis, plus que 200 cas de cette entité assez rare ont été notés. (6)

Bien que le paragangliome nait des cellules ganglionnaires situées le plus souvent dans le dôme vésical, le trigone et la paroi postérieure ; cependant, il n'ya pas de distribution typique et codifiée. (4)

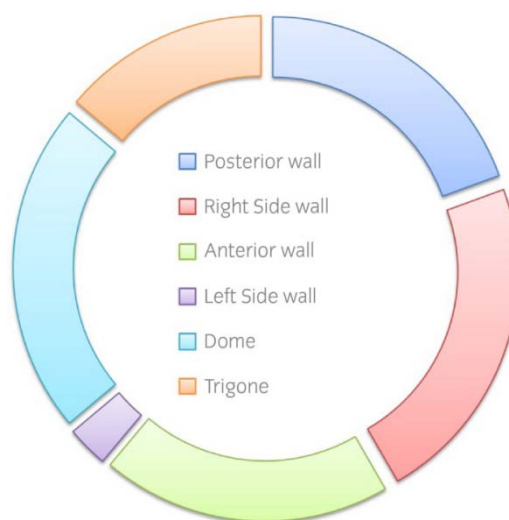


Figure 8 :Distribution des sites rapportés de paragangliomes dans la vessie. (4)

Jing Zhan et al rapportent dans leur étude que les sites de prédilection des paragangliomes vésicaux étaient la paroi postérieure (25%), suivie des parois antérieure et droite (18.7% chacune). (7)

Tableau III : Localisation des paragangliomes dans la vessie selon l'étude de Jing Zhan et al. (7)

LOCALISATION	NOMBRE DE PATIENTS
PAROI ANTERIEURE	3 (18.7%)
PAROI POSTERIEURE	4 (25%)
PAROI GAUCHE	1 (6.3%)
PAROI DROITE	3 (18.7%)
DOMES VESICAL	2 (12.5%)
FOND VESICAL	3 (18.8%)

Dans notre étude le site de prédilection est la paroi vésicale latérale (3 cas), suivie de la paroi vésicale postérieure (2cas).

2. Age

Le paragangliome vésical peut se révéler à tout moment de la vie, avec un âge jeune lorsqu'il s'agit de forme héréditaire. Les enfants sont touchés dans moins de 10% des cas. (8).

Selon une revue de la littérature menée depuis Janvier 1980 à Avril 2012, 80articles qui portaient sur 106patients ont été traités. L'âge moyen de survenue était de 43.3 ans avec une tranche d'âge allant de 11ans à 84ans. (9)

D'après une étude rétrospective menée par HongyunZhai et al depuis Janvier 2006 jusqu'à Juin 2016, sur 22 patients diagnostiqués de paragangliome vésical, l'âge moyen était de 49.8 ans avec une tranche d'âges allant de 16 ans à 76 ans.(8)

Quant à Jing Zhang, son étude rétrospective menée sur 16 patients, étalée sur 9 ans depuis Octobre 2009 jusqu'à Octobre 2017, a objectivé un groupe d'âge allant de 40à 63ans avec un âge moyen de 51 ans. (7)

Dans notre étude, l'âge des patients varient entre 23 et 43ans ; la moyenne étant 35 ans.

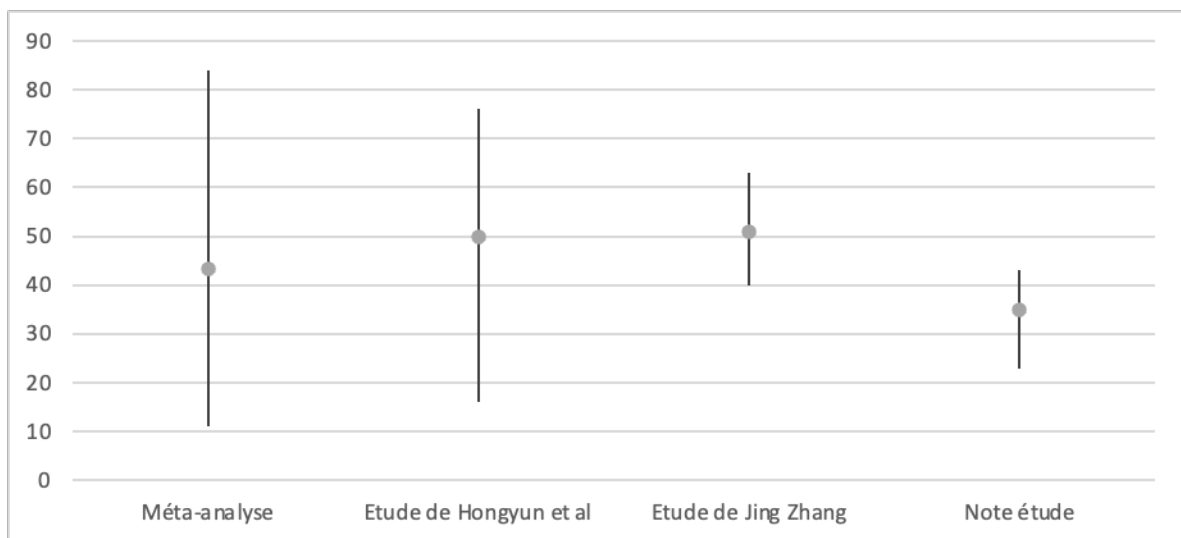


Figure 9 : Répartition des patients selon leur tranche d'âge.

3. Sexe

Le paragangliome est une tumeur vésicale rarissime, il touche aussi bien l'homme que la femme avec une légère prédominance féminine, sexe ratio 1 :3 (10).

Dans notre étude, on note une nette prédominance féminine : quatre femmes contre un seul homme.

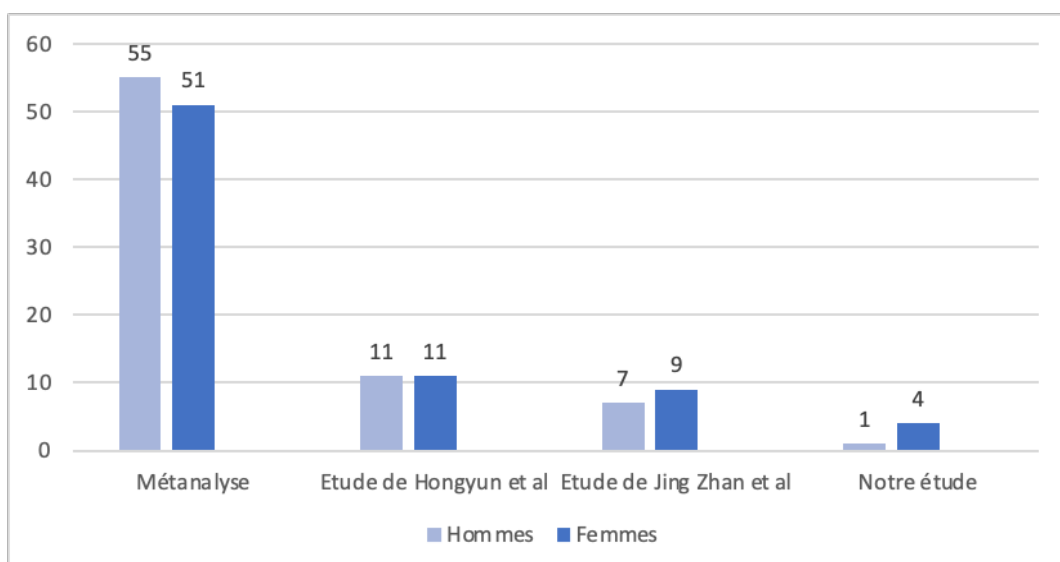


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe.

III. CLINIQUE

1. Circonstances de découverte

Cliniquement, les paragangliomes vésicaux se classent en fonctionnels et non fonctionnels. (5)

Les paragangliomes non fonctionnels représentent 25% des cas; et sont découverts accidentellement sur un moyen d'imagerie (Echographie, TDM, IRM, cystoscopie), lors d'une résection transurétrale de la vessie, ou d'une étude anatomopathologique d'une pièce opératoire, ou encore, lors de dépistage génétique familial. Plusieurs raisons peuvent être responsables de leur caractère non fonctionnel : tumeur à un stade précoce, calcification de la tumeur, ou faible sensibilité de l'organisme. (8)

Quant aux paragangliomes vésicaux fonctionnels, ils sont associés à une HTA dans 1/3 des cas, l'hématurie étant la présentation la plus fréquente. (11)

Ils sont caractérisés et donc révélés par:(8)

- Divers symptômes associés à l'action directe des catécholamines sécrétées
- Une augmentation des taux de catécholamines et de leurs métabolites dans le plasma et/ou dans les urines,
- Une réaction positive à la scintigraphie à la MIBG ou à l'octréotide

Dans la forme maligne, le diagnostic du paragangliome est parfois posé devant une symptomatologie métastatique (douleurs osseuses, signes de compression médullaire, etc...)

2. Manifestations cliniques

Les paragangliomes vésicaux sont des tumeurs à évolution lente, les symptômes sont, initialement, latents voire même absents. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est variable allant d'un mois à plusieurs années.

Les manifestations cliniques les plus retrouvées sont : (5)

- Crises hypertensives,
- Céphalées,
- Palpitations,
- Sueurs,
- Bouffées de chaleur...

Ces signes cliniques sont liés à la sécrétion excessive des catécholamines par la tumeur. Ils se produisent suite à un effort physique important, accouchement, anesthésie, chirurgie, ou miction. La manipulation de la tumeur, notamment lors d'une résection transurétrale de la vessie, peut également déclencher des crises catécholaminergiques, responsable de pics hypertensifs importants nécessitant, parfois, l'arrêt de l'intervention. (4)

Priyadarshi V et al, ont illustré un cas de paragangliome silencieux chez une femme âgée qui s'est présentée avec un seul épisode d'hématurie. La patiente a développé une hypertension artérielle sévère lors de sa résection trans-urétrale, mais a été efficacement contrôlée. (12)

Les symptômes cités précédemment peuvent être accompagnés des signes suivants : (5,13)

- Hématurie non douloureuse,
- Hypotension post mictionnelle
- Syncope most-mictionnelle.

Lu et al. ont suggéré que les tumeurs intramurales (situées dans la couche musculaire) et sous-séreuses (saillant de la séreuse) présentaient souvent des symptômes systémiques causés par la libération de catécholamines. De plus, les tumeurs avec des manifestations typiques étaient plus volumineuses que celles sans manifestations typiques.(14)

Dans notre étude, quelques signes cliniques s'ajoutent aux précédents. En effet, parmi les 5 patients, 4 ont rapporté des signes du bas appareil urinaire (SBAU) à type de pollakiurie, impériosités mictionnelles et brûlures mictionnelles ; et 2 patientes se sont présentées avec des douleurs pelviennes chroniques.

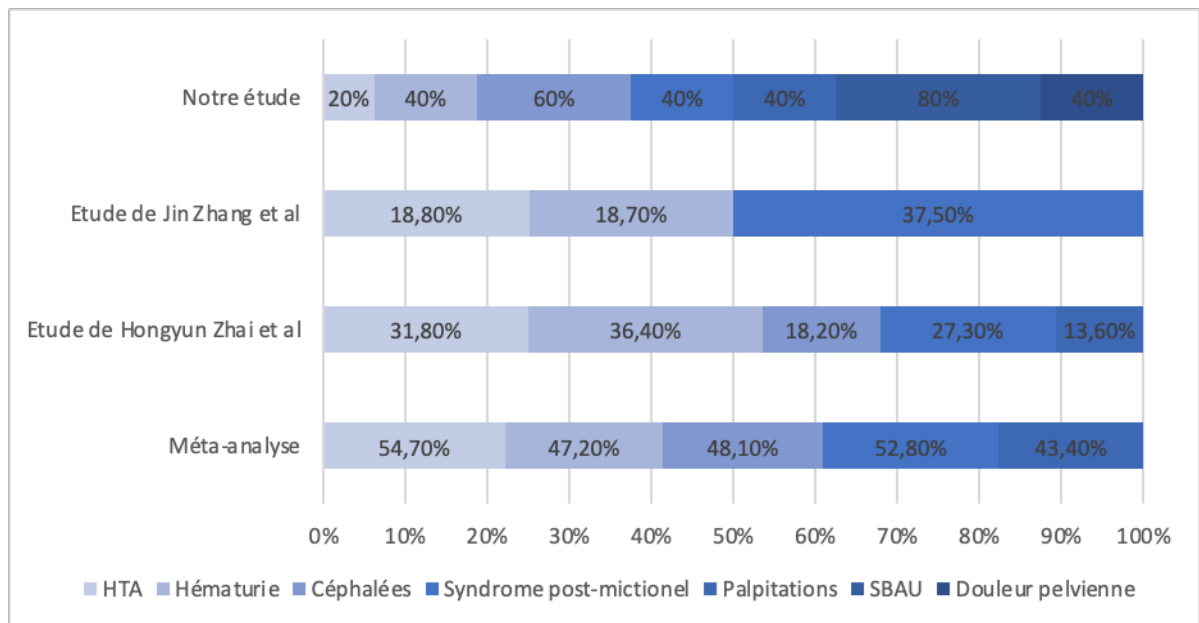


Figure 11 : Caractéristiques cliniques des patients atteints de paragangliome vésical

3. Examen clinique

L'examen clinique est pauvre dans le contexte des paragangliomes, mais peut révéler parfois une hypertension artérielle, des signes de retentissement de l'hématurie si abondante voire sensibilité hypogastrique.

IV. BIOLOGIE

Les examens biochimiques doivent être demandés devant toute forte suspicion clinique d'un paragangliome vésical. Ils consistent en un dosage de catécholamines et/ou de leurs métabolites, et permettent de ce fait d'affirmer ou d'infirmer la présence d'une tumeur sécrétante de la chaîne paraganglionnaire.

Toutefois, un certain nombre de situations physiopathologiques (l'HTA idiopathique, l'insuffisance cardiaque, l'exercice physique, le stress,...) peuvent entraîner une hypersécrétion modérée de ces composés organiques.

D'autre part, certains paragangliomes vésicaux ne présentent aucune anomalie biochimique. Ceci peut être expliqué par une petite taille tumorale, ou une libération transitoire d'hormones pendant la miction.

En conséquence, la mesure isolée des catécholamines plasmatiques et/ou urinaires ne peut être à elle seule un moyen diagnostique.

Dans l'étude de HongyunZhai et al, l'augmentation des catécholamines et leurs métabolites a été observée chez 29.4%. (8)

Tandis que dans la série de cas de Jing Zhang, le taux des catécholamines et VMA urinaires a été élevé dans 6.2% des cas à l'encontre d'un taux normal dans 25%, et chez 68.8% des patients le dosage n'a pas été demandé. (7)

Dans notre étude, le taux de métanéphrine et de normétanéphrine était élevé chez une seule patiente ; et normal chez deux patientes. Cependant le dosage n'a pas été fait dans les deux autres cas.

Pour aboutir à des résultats interprétables, certaines précautions doivent être respectées: (15)

- Les antidépresseurs tricycliques, les anti-psychotiques, la lévodopa, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la norépinéphrine peuvent interférer avec ces dosages et doivent être interrompus avant le prélèvement (en règle générale deux semaines avant).
- Proscrire certains aliments (thé, café, chocolat, vanille, banane) 3 jours avant le dosage.

1. Dosages plasmatiques

En règle générale, le prélèvement sanguin doit répondre aux normes suivantes (16) :

- 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).

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 (17,18).

L'augmentation des métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques a une sensibilité de 97% et spécificité de 93% selon 15 études (15)

Les catécholamines fractionnées : épinéphrine norépinephrine sont moins sensibles mais ont des valeurs nettement élevées (plus de 2 fois la limite supérieure de la normale) (15)

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.
- 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 VanylMandélique (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 % (19).

Le dosage des méthoxyamines dans les urines est considéré actuellement comme le plus fiable. En effet, le dosage de la métanéphrine et la normétanéphrine urinaires a une sensibilité de 96% et une spécificité de 98%. (20)

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.

3. Autres

3.1. 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. (21)

- 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). Ce test peut être indiqué en présence de valeurs équivoques de métanéphrines pour écarter les faux positifs. (22)

3.2. 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). (23)

V. IMAGERIE

L'imagerie joue un rôle important dans le diagnostic des paragangliomes vésicaux, du fait que ces tumeurs sont extrêmement vascularisées contrairement aux autres tumeurs vésicales.

A vrai dire, le diagnostic de ces néoplasmes nécessite à la fois une preuve de sécrétion excessive de catécholamines et une documentation radiologique de la tumeur.(15)

L'imagerie fournit des renseignements complets et précis des lésions : sur la topographie, le nombre, le volume, le degré d'extension locale et/ou régionale. Elle permet d'identifier de multiples tumeurs neuro-endocrines, rechercher des métastases et détecter des récurrences.

Pour l'imagerie médicale du phéochromocytome ou du paragangliome notamment vésical, trois scénarios doivent être envisagés :(15)

- Premièrement, des symptômes typiques associés à des taux de catécholamines nettement élevés. Dans ce cas, la tumeur doit être recherchée par une tomodensitométrie (TDM) injectée ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) pondérée en T2.
- Deuxièmement, la détection fortuite d'une masse. Dans ce cas, il faut réaliser une TDM sans injection du produit de contraste, car lorsque l'atténuation des rayons X

est de 10 unités Hounsfield ou moins, une masse riche en lipides est présente, ce qui exclut le diagnostic de phéochromocytome ou de paragangliome, et les tests biochimiques ne sont pas nécessaires. Pour les masses avec une atténuation de plus de 10 unités Hounsfield, des tests biochimiques doivent être effectués. Lorsque les tests biochimiques sont anormaux, une tomодensitométrie (TDM) injectée ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) pondérée en T2 sera donc demandée.

- Troisièmement, une mutation germinale dans un gène de susceptibilité lors de tests génétiques moléculaires et le syndrome associé. La conduite dans ce cas est assez codifiée est sera détaillée par la suite.

1. Echographie abdominale

Cet examen retrouve classiquement une lésion d'écho-structure tissulaire bien limitée à contours nets., le plus souvent hétérogène contenant des zones liquidiennes, ainsi que certaines calcifications. (24)

Le doppler, couleur et pulsé, améliore la spécificité de la méthode car il met en évidence l'hypervascularisation intrinsèque des paragangliomes. Dans les cas de paragangliomes ayant bénéficié d'une embolisation, une zone périphérique hypervasculaire entourant une zone centrale hypo vasculaire a été décrite « aspect en œil de bœuf ».(25)

D'après Proye, 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. (26)

Néanmoins, dans notre étude, l'échographie a permis de détecter les lésions vésicales moins de 3 cm.

2. Tomodensitométrie

La TDM a une sensibilité élevée (82 %) pour détecter le phéochromocytome extrasurrénalien.(4)

L'aspect du paragangliome vésical est celui d'une masse de tissus mous hétérogène avec une prise de contraste homogène ou hétérogène suivie d'un lavage lent en raison d'un riche réseau vasculaire. Des calcifications intra-lésionnelles peuvent être visibles en fenêtre osseuse. (10)

Jing Zhang et al ont démontré que les paragangliomes vésicaux se présentent généralement sous la forme d'une lésion unique faisant saillie dans ou hors de la cavité vésicale, avec une forme ovale, une densité de tissus mous, une marge bien définie et une fixation à base large sur la paroi de la vessie. La tumeur présente une densité légèrement inférieure et un rehaussement précoce marqué sur le scanner après injection du produit contraste.(7)

La TDM ainsi que l'IRM peuvent détecter les tumeurs primaires et les lésions métastatiques/extra-surréaliennes supérieures à 1 cm avec une sensibilité de 78 à 98 % et une spécificité de 29 à 92 %. (20)

Une radio-intensité de 40 Unité Hounsfield sur une tomodensitométrie est évocatrice de tumeurs chromaffines malignes. (20)

3. Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) joue un rôle important dans le diagnostic préopératoire du paragangliome vésical.

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

Le paragangliome vésical a un aspect rond ou ovale caractéristique, localisée dans la zone sous-muqueuse, avec un léger hypersignal en T1 et un hypersignal d'aspect « poivre et sel » en T2. L'IRM de diffusion(DWI) a indiqué une forte hyperintensité et une amélioration visible sur les scanners injectés. (5)

Jing Zhang et al rapportent qu'en pondération T2, les lésions présentaient un hypersignal homogène (62.5%), supérieur au grand fessier et inférieur aux urines dans la vessie, sans signe typique « poivre et sel ». En raison de la diffusion restreinte, les lésions présentaient une hyperintensité sur DWI et une hypointensité sur les cartes ADC (valeur moyenne ADC \pm écart type, $0,883 \pm 0,126 \times 10^{-3}$ mm²/s). En pondération T1, les lésions montraient une hyperintensité et étaient en moyenne 1,4 fois plus élevées que celles du grand fessier au niveau de la même couche. Après injection du gadolinium, les lésions présentaient toutes un rehaussement évident en phase artérielle (en moyenne 2,5 fois plus élevé que l'intensité du signal tumoral au T1), un rehaussement légèrement diminué en phase veineuse et en phase retardée (en moyenne 2,4 et 2,0 fois plus élevé que l'intensité du signal tumoral sur T1WI, respectivement). (7)

Dans la figure 12, nous rapportons le cas d'une tumeur vésicale paraganglionnaire située dans la paroi postérieure de la vessie, ovale, à marge bien définie, faisant saillie dans la cavité vésicale avec une large base d'attache à la paroi de la vessie (flèche courte). La lésion présentait une légère hypodensité et un rehaussement évident sur les images TDM axiales avant et après injection de contraste (A, B), un léger hypersignal homogène sur les images pondérées en T2 (T2WI) (C), un hypersignal marqué sur les images pondérées en diffusion (DWI) (D), hyposignal sur les cartes du coefficient de diffusion apparent (ADC) (valeur ADC moyenne, $0,870 \times 10^{-3}$ mm²/s) (E), hypersignal par rapport au grand fessier sur les images pondérées en T1 (T1WI) (F) et « entrée rapide et sortie lente » sur l'IRM dynamique à contraste amélioré (G, H).

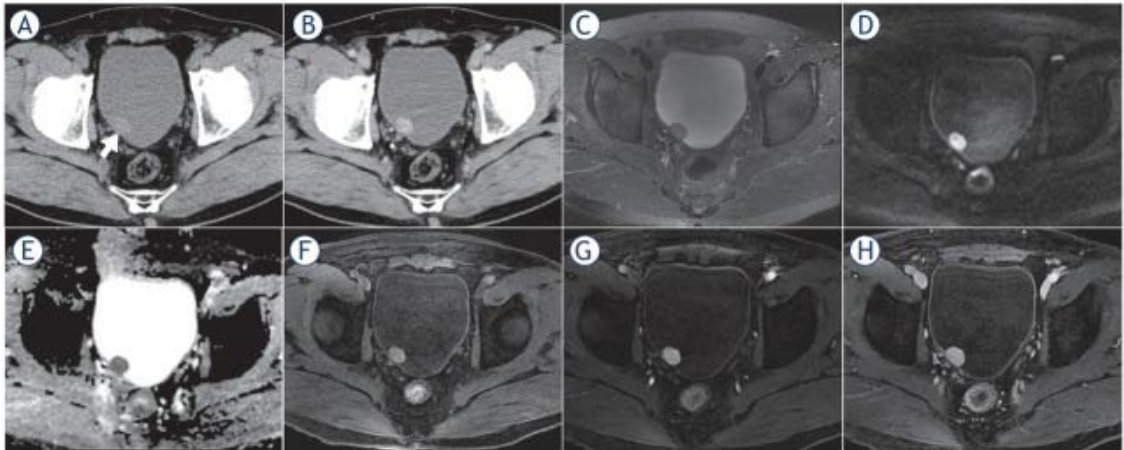


Figure 12 : Images de TDM et IRM d'un patient de 61 ans atteint de paragangliomevésical.(7)

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

Les paragangliomes sont des tumeurs qui absorbent les isotopes radioactifs. De ce fait la scintigraphie à la MIBG permet de localiser ces tumeurs, ainsi que de détecter d'autres localisations dans le cadre de tumeurs multifocales et/ou métastatiques. (5)

La scintigraphie à la MIBG a une sensibilité plus faible, donne des images de moindre qualité, 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 (27).

La scintigraphie à la MIBG permet de : (10,15,28)

- Apporter des renseignements supplémentaires nécessaires lorsque la TDM et l'IRM sont négatives,
- Rechercher des métastases,
- Identifier multiples tumeurs neuro-endocrines,

- Différencier entre un paragangliome fonctionnel et non fonctionnel,
- Détecter précocement les tumeurs résiduelles et les récurrences

Cependant, elle peut être négative dans 15% des cas de paragangliomes bénins et 50% des cas de paragangliomes malins. (20)

5. Autres explorations

5.1.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 a une spécificité très faible, étant donné que l'octréotide est capté par toutes les tumeurs neuroendocrines.

5.2.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...)

Le TEP est plus performant que la TDM et l'IRM dans la détection des métastases. (20)

Il permet également la détection précoce de tumeurs résiduelles, de récurrences ainsi de rechercher les métastases.

5.3. 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 méats urétéraux et l'uretère proximal.

L'aspect du paragangliome vésical est celui d'une lésion sous muqueuse de couleur jaunâtre. Les fluctuations de la pression artérielles lors de l'intervention caractérisent également cette tumeur. (5)

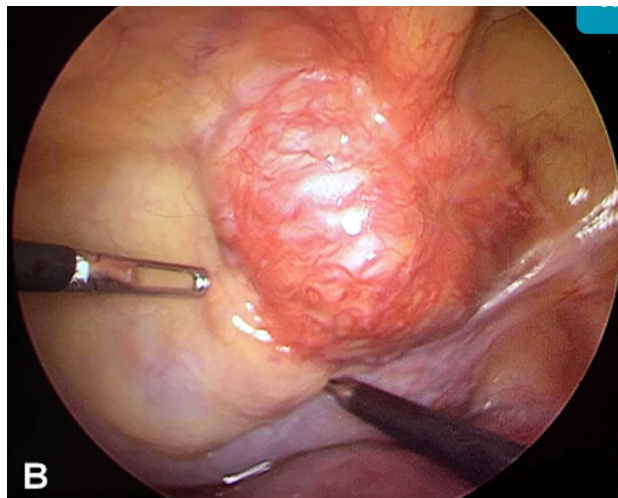


Figure 13 : Image de vue laparoscopique peropératoire, montrant une masse hypervasculaire sur le dôme de la vessie (5)

Hongyun Zhai et al rapporte que :

- 68.2% des tumeurs étaient recouvertes d'une muqueuse vésicale lisse avec un apport sanguin abondant
- 18.2% des tumeurs présentaient une nécrose superficielle
- 9.1% de calcifications
- 9.1% des muqueuses vésicales étaient inflammées

En conclusion; L'échographie couplée ou non au doppler est l'examen le plus accessible et facile à réaliser en première intention pour la localisation initiale d'un paragangliome vésicale.

Cependant, Le scanner ou au mieux l'IRM semblent les examens de choix pour le diagnostic topographique de cette tumeur.

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

A vrai dire, pour les tumeurs fonctionnelles, la scintigraphie à la MIBG est l'examen de choix. Si celui-ci est peu contributif, le TEP utilisant des ligands spécifiques peut être utilisé. Ces deux offrent une meilleure sensibilité et spécificité que l'imagerie anatomique de routine, notamment dans la détection de lésions multiples, métastatiques ou récidivantes. Cependant, en raison de la procédure complexe et du coût élevé de l'imagerie fonctionnelle, elle n'est généralement effectuée que lorsque le diagnostic est ambigu.(8)

La cystoscopie peut aider à poser le diagnostic positif surtout si la biologie et l'imagerie sont non concluantes. La biopsie n'a pas de place en ambulatoire vu les risques: Saignement facile, faux négatifs, HTA labile (5).

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

VI. ANATOMOPATHOLOGIE

1. Macroscopie

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

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(29)

Les cellules tumorales sont disposées en trabéculaires et en filets formant le nid de « Zellballen ». Ces nids sont délimités par de minces cloisons fibrovasculaires et doivent être présents au moins en foyer pour le diagnostic du paragangliome.

Les cellules tumorales se présentent comme des gros épithélioïdes avec un cytoplasme éosinophile/amphophile et granuleux abondant, des noyaux monomorphes réguliers. Une rare atypie est cependant acceptable.

L'atteinte musculaire est caractérisée par des cellules tumorales piégées par des faisceaux musculaires sans desmoplasie, favorisant la formation d'un cancer urothélial plurtard. Une mitose rare, une nécrose et une invasion vasculaire peuvent être observées.

En cas suspect, le maintien de l'échantillon dans le liquide de Zenker, peut montrer une réaction chromaffine, et oriente ainsi le diagnostic.

Les principales anomalies distinguant les paragangliomes du tissu physiologique paraganglionnaire sont: (30)

- 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. Immunohistochimie (IHC) (8)

Le diagnostic dépend des marqueurs IHC. A vrai dire, des marqueurs neuroendocriniens positifs associés à des marqueurs épithéliaux et mésenchymateux négatifs ont une importance diagnostique très significative.

Les marqueurs immunohistochimiques fréquemment utilisés : Chromogranine A et Synaptophysine, CD56, la protéine S-100, CK, Melan A.

La NeuronSpecificEnolase (NSE), la chromogranine, la synaptophysine, les catécholamines identifient les cellules tumorales principales.

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

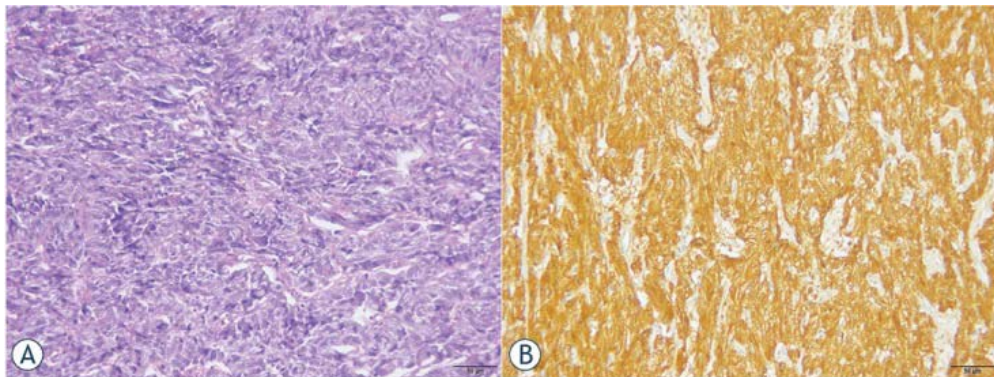


Figure 14 :Etude anatomopathologique du paragangliome. (A) Les cellules tumorales polygonales ou ovales riches en cytoplasme granulaire basophile et disposées en feuille ou en organoïde. (Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, × 400).
(B) La coloration immunohistochimique des cellules tumorales était positive pour la chromogranine A (CgA) (En Vision × 200).

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (29)

Le principal diagnostic différentiel du paragangliome vésical est le carcinome urothélial infiltrant à type de nids (Nested variant carcinoma). Cette variante est pronostiquement agressive.

Ce type de carcinome urothélial se caractérise par des petits nids confluents et une croissance tubulaire avortée. Les cellules tumorales individuelles sont légèrement atypiques avec une interface tumeur–stroma infiltrante irrégulière.

Tableau IV: Caractères immunohistochimiques des tumeurs vésicales

Tumeur	Carcinome urothélial	Paragangliome vésical
Immunohistochimie	Cytokératine et d'autres marqueurs épithéliaux	Marqueurs neuroendocriniens : synaptophysine, chromogranine, protéine S100

Les raisons pour lesquelles le paragangliome vésical peut être diagnostiqué comme un carcinome urothélial sont :

- Il atteint fréquemment le muscle détroisor,
- Sa morphologie rappelle celle du carcinome urothélial sur les spécimens de RTUV surtout s'il existe des changements artéfactuels induits par la cautérisation chirurgicale,
- Il est non pris en compte dans le diagnostic différentiel histologique des tumeurs vésicales,
- Son caractère non fonctionnel

En outre, le carcinome urothélial touche le plus souvent des patients âgés, de sexe masculin, tabagiques ; se révèle par une hématurie et des signes du bas appareil urinaire (dysurie progressive) et montre principalement une hypointensité sur T1W1 par rapport à l'apparence du muscle et sans prise de contraste précoce.(7)

Autres diagnostics différentiels :

- Carcinome rénal métastatique
- Carcinome prostatique infiltrant la vessie
- Mélanome métastatique
- Carcinoïde
- Tumeurs à cellules glandulaires

VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le traitement des paragangliomes vésicaux présente un réel déficit pour les praticiens, du fait que ce sont des tumeurs rares et très hétérogènes dans leurs caractéristiques, évolution et pronostic. Ceci implique une prise en charge par une équipe médicochirurgicale, multidisciplinaire et experte.

Avant toute décision thérapeutique, ces tumeurs doivent être caractérisées selon des critères standardisés: (31)

- Âge et sexe
- Statut de performance et comorbidités
- Localisation de la tumeur primaire (si plusieurs tumeurs sont présentes, la tumeur qui est > 5 cm et/ou associée à une propagation locale ou à des ganglions lymphatiques régionaux positifs est considérée comme la tumeur primaire.)
- Symptômes liés aux hormones et aux tumeurs, y compris l'hypertension artérielle, la constipation et la douleur
- Taux sériques de chromogranine A et taux urinaires et/ou plasmatiques de métanéphrine, normétanéphrine et méthoxytyramine indexés sur les taux de créatinine urinaire
- Syndrome génétique
- Imagerie par la tomographie par émission de positrons au F-fluorodésoxyglucose, la scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine et/ou la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine
- Charge tumorale osseuse, pulmonaire, hépatique et ganglionnaire déterminée par tomодensitométrie cervico-faciale, thoracique, abdominale et pelvienne et/ou imagerie par résonance magnétique en phase artérielle précoce et tomодensitométrie guidée et/ou imagerie par résonance magnétique
- Progression morphologique de la tumeur à 3 mois, sans traitement si possible

- Acquisition de tissu tumoral congelé ou inclus en paraffine à des fins de recherche.

Par ailleurs, l'exérèse chirurgicale, précédée d'une préparation pré-opératoire et succédée d'un suivi à long terme, représente la pierre angulaire du traitement du paragangliome vésical et reste le seul moyen thérapeutique curatif. Toutefois, les questions majeures concernent le moment de la chirurgie et l'abord chirurgical. (15)

Les paragangliomes métastatiques ou récurrents nécessitent un traitement supplémentaire après la chirurgie. La thérapie palliative qui peut être sélectionnée après l'ablation de toutes les tumeurs visibles, peut être envisagée par la chimiothérapie, la thérapie ciblée ou la radiothérapie. (13)

1. Traitement médical (31)

Parmi les complications qui affectent fortement les résultats cliniques et les décisions thérapeutiques chez les patients atteints de paragangliome: les maladies cardiovasculaires et les dysfonctionnements gastro-intestinaux.

L'objectif du traitement médical est non seulement de maintenir des chiffres tensionnels satisfaisants, mais également d'accompagner les patients ainsi que d'éviter les complications dramatiques en per et post-opératoires.

1.1. Maladie cardio-vasculaire

Les patients atteints de tumeurs sécrétantes de catécholamines sont fréquemment hypertendus et à risque d'événements cardiovasculaires aigus(collapsus) et chroniques (cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive).De plus, la chimiothérapie, les thérapies moléculaires ciblées et les agents radiopharmaceutiques détruisent les cellules cancéreuses et

prédisposent les patients à des crises hypertensives. Par conséquent, ces patients nécessitent un blocage α - et β -adrénergique adéquat.

Le blocage alpha-adrénergique est généralement commencé au moins sept jours avant la chirurgie. Après normalisation de la pression artérielle, un blocage bêta-adrénergique doit être administré. En fait, le blocage β -adrénergique seul, peut causer une hypertension artérielle sévère, et une stimulation α -adrénergique sans opposition peut engendrer une décompensation cardio-pulmonaire.

La phénoxybenzamine, un bloqueur α -adrénergique non sélectif à longue durée d'action, est l'agent le plus couramment utilisé. La dose initiale est de 10mg par mois par prise oral deux fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à 30mg trois fois par jour, avec contrôle de la pression artérielle. La cible étant une pression artérielle normale à basse selon l'âge. (15)

Les α -1-bloquants sélectifs tels que la doxazosine et la térazosine entraînent un antagonisme compétitif des récepteurs α -1. Ces médicaments facilement disponibles ont des demi-vies plus courtes et sont moins chers que la phénoxybenzamine. La doxazosine est débutée à une dose de 1 mg par jour par voie orale et augmentée jusqu'à 10 mg deux fois par jour selon les besoins pour une même cible tensionnelle.

Le blocage β -adrénergique doit être institué après que le blocage α -adrénergique a été optimisé (c'est-à-dire une fois que le patient développe une tachycardie réflexe ou une hypotension orthostatique). Ce blocage peut être réalisé par l'administration de métoprolol à libération prolongée à une dose initiale de 25 mg une fois par jour par voie orale. La dose est, par la suite, augmentée jusqu'à 100 mg deux fois par jour selon les besoins. La fréquence cardiaque moyenne cible est de 80 battements par minute.

Les alternatives comprennent les antagonistes des canaux calciques (ex. la nifédipine et l'amlodipine), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Selon Proye l'administration des inhibiteurs calciques se fait comme suit: (26)

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,
- En cas d'hypovolémie, ils sont administrés pendant 8 à 10 jours, associés à un régime riche en sel pour restaurer la normovolémie

L' α -méthyl-para-tyrosine inhibe la synthèse des catécholamines. Ce médicament est fréquemment associé à des effets secondaires accablants tels que l'anxiété, la dépression, la fatigue et la diarrhée ; de plus, il est coûteux et difficile à obtenir. Ainsi, ce médicament n'est recommandé qu'en cas de résistance aux alpha-bloquants.

Bien qu'hypertendus, ces patients sont également hypovolémiques et nécessitent un régime riche en sodium (5000 mg par jour), une restauration hydrique (2,5 litres par jour) et un équilibre électrolytique.

1.2. Dysfonctionnement gastro-intestinal

L'activation des récepteurs α par les catécholamines provoque la contraction du muscle lisse vasculaire splanchnique et des sphincters pylorique et iléo-colique.

D'autre part, la stimulation des récepteurs β -2 par leur ligand primaire, l'adrénaline, provoque une relaxation des muscles lisses intestinaux.

Ainsi, les matières fécales sont retenues dans le tractus gastro-intestinal et la réabsorption progressive de l'eau entraîne des selles sèches et dures pouvant entraîner une constipation sévère, une obstruction, une ulcération, une perforation et/ou une translocation bactérienne.

Certains médicaments, comme les opioïdes et la vincristine, peuvent exacerber ces symptômes. Des saignements gastro-intestinaux et des perforations ont également été décrits chez des patients traités avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Le traitement de la constipation peut inclure des suppléments de fibres orales, des agents osmotiques (p. ex., lactulose et polyéthylène glycol), des lubrifiants et des émoullients (p.

ex., huile minérale et docusate), des stimulants gastro-intestinaux (p. ex., bisacodyl), des α -bloquants, de l' α -méthyl-para-tyrosine et/ou lavements.

Si la constipation persiste malgré ces mesures, une iléostomie peut être indiquée.

Bien que le métoclopramide soit un prokinétique efficace, son utilisation est contre-indiquée chez les patients atteints de paragangliomes vésicaux sécrétant des catécholamines. Chez ces patients, le métoclopramide et les agonistes de la sérotonine peuvent précipiter une crise des catécholamines.

1.3. Préparation psychique

L'anxiété préopératoire est une source d'hypertension artérielle à l'arrivée au bloc opératoire.

Les benzodiazépines sont les médicaments les plus utilisés.

Les parasympatholytiques (atropine) doivent être évités.

2. Anesthésie

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

L'anesthésie générale et le monitoring invasif de la pression artérielle assurent une meilleure gestion hémodynamique peropératoire. (28)

De nombreux protocoles d'anesthésie ont pu être proposés, sans qu'il se dégage une technique de référence. Le protocole d'induction doit privilégier des molécules ayant peu d'effets cardiovasculaires. De même, les drogues histaminolibératrices sont contre-indiquées pour ne pas provoquer une libération des catécholamines à partir des granules chromaffines. (19)

Dans la période peropératoire, les poussées hypertensives peuvent survenir à l'induction, lors de l'intubation trachéale, à l'incision chirurgicale et surtout pendant la manipulation de la tumeur.

Les poussées hypertensives peuvent être contrôlées par augmentation de la fraction alvéolaire de l'agent halogène 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 et la nitroglycérine, 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. L'esmalol peut être aussi utilisé pour gérer les épisodes d'hypertension artérielle peropératoires. (19,28,32)

3. Traitement chirurgical

Chez les patients atteints de paragangliome vésical, la résection totale de la tumeur est souvent curative en raison du faible risque de malignité.

Actuellement, il n'existe toujours pas d'instructions précises sur la prise en charge chirurgicale des paragangliomes vésicaux. Cependant de nombreux chercheurs se sont approfondis sur le vif du sujet.

Le traitement chirurgical dépend de la fonctionnalité, la taille, la localisation et l'invasion de la tumeur. Il doit tenir compte aussi du terrain, des antécédents pathologiques du patient et de l'histoire de la maladie. (5,9)

En se basant sur les revues de la littérature, Beilan et al ont découvert que la modalité du traitement de choix était la cystectomie partielle dans 69% des cas. (28)

D'autre part, certaines études suggèrent que la résection cystoscopique pourrait être suffisante si la geste est effectué par un chirurgien expérimenté en s'assurant que la base de la tumeur soit entièrement retirée. (33)

3.1. Résection transurétrale de la vessie (RTUV)

Effectuée sous anesthésie, cette intervention vise à réséquer la tumeur endoscopiquement progressivement à travers la lumière urétrale, tout en conservant l'intégrité de la vessie. Elle dure en moyenne une heure.

La résection transurétrale de la vessie a été reportée dans quelques cas de paragangliomes vésicaux diagnostiqués en per-opératoire. Dans la majorité des cas, le diagnostic était posé fortuitement après étude anatomopathologique des copeaux de résection. (28)

Les facteurs de risque potentiels de RTUV comprennent la libération dangereuse de catécholamines, le saignement, la sous-stadification pathologique et la récurrence. (34)

La RTUTV peut être une option intéressante si les conditions suivantes sont présentes : (5,28,35)

- Tumeur unique primitive
- Petite taille tumorale <3cm
- Lésion bien localisée
- Lésion près de l'ostium urétéral sur la paroi postérieure de la vessie
- Absence de métastases et d'invasion tumorale à l'imagerie
- Tumeur non sécrétante
- Gestion anesthésique périopératoire efficace

La coagulation précoce des vaisseaux nourriciers de la tumeur permet de limiter le temps opératoire et les fluctuations de la pression artérielle.

La résection doit être faite à la profondeur de la graisse prévésicale, ceci diminue le risque des récurrences. (28)

Après RTUV, un suivi par imagerie et biologie est indispensable.

3.2. Cystectomie partielle

La cystectomie partielle est considérée comme le traitement le plus efficace pour les tumeurs non urothéliales, du fait qu'elle a montré des résultats oncologiques satisfaisants. De nombreux chirurgiens préconisent des opérations à ciel ouvert, laparoscopiques ou robotiques.

Comparée à la chirurgie ouverte, la laparoscopie offre l'avantage d'une incision plus petite, une procédure peu invasive, moins de douleur postopératoire à court terme, moins de saignement et de complications ainsi qu'une convalescence plus rapide. (36;37)

Quant à la chirurgie robotique, elle offre plusieurs bénéfices tels qu'une vision tridimensionnelle, des instruments articulés, une affinité supérieure et une plate-forme chirurgicale stable. Elle permet également aux chirurgiens de se sentir plus à l'aise grâce à un design ergonomique. (36)

a. Cystectomie partielle à ciel ouvert

La voie d'abord antérieure sus pubienne permet une exploration large et la recherche systématique d'autres tumeurs. Elle est réalisée sur un malade en décubitus dorsal par une incision médiane. (27)

Pour Proye, la laparotomie médiane est recommandée pour une meilleure exploration de tous les sites possibles des tumeurs chromaffines et pour une meilleure évaluation macroscopique d'une éventuelle infiltration ou extension locorégionale. (38)

b. Cystectomie partielle laparoscopique (37)

La cystectomie partielle laparoscopique a été décrite la première fois par Nezhat et al en 1993 pour le traitement de l'endométriose vésicale. Par la suite, certains chercheurs ont rapporté l'application de cette technique dans d'autres pathologies vésicales.

Ye Lei et al expliquent que la préparation chirurgicale est similaire à celle de la laparotomie ouverte, y compris l'utilisation de laxatifs pour la préparation colique. Sous anesthésie générale, les patients ont été placés en position de lithotomie modifiée avec inclinaison Trendelenburg 15–30°. En fonction de la latéralité des lésions, l'un ou les deux uretères ont été cathétérisés pour prévenir toute lésion accidentelle pendant l'opération. La voie d'abord a dépendu de la situation de la lésion.

b.1. Voie d'abord extrapéritonéale/sous péritonéale

Pour les patients présentant une tumeur située sur la paroi vésicale antérieure ou antérolatérale, la cystectomie partielle est réalisée par voie extrapéritonéale/sous péritonéale.

L'espace sous-péritonéal est préparé avec un ballon de dissection sous-péritonéale. Un trocart de 10 mm est placé par voie percutanée au-dessus de l'ombilic pour établir un pneumopéritoine (fig. 15 a). Un laparoscope à 30° est placé à travers le port de 10 mm. Sous la direction de la caméra laparoscopique, un trocart de 10 mm est placé en percutané dans le bord externe du muscle grand droit de l'abdomen au même niveau à mi-distance de l'os pubien et de l'ombilic. En position symétrique, un trocart de 5 mm est placé. La dissection est poursuivie pour libérer complètement la face postérieure du muscle droit du péritoine de chaque côté. Le côté droit de la vessie est complètement mobilisé, et la zone tumorale à réséquer est complètement exposée (fig. 15 b). La tumeur est excisée au-delà de son col (fig. 15 c). Une fois la pièce opératoire retirée, la cystorrhaphie est réalisée avec un surjet à l'aide de poliglecaprone 2/0, et l'incision est fermée de façon standard (fig. 15 d). La distension liquidienne de la vessie après réparation chirurgicale n'a montré aucune fuite anastomotique (fig. 15 e).

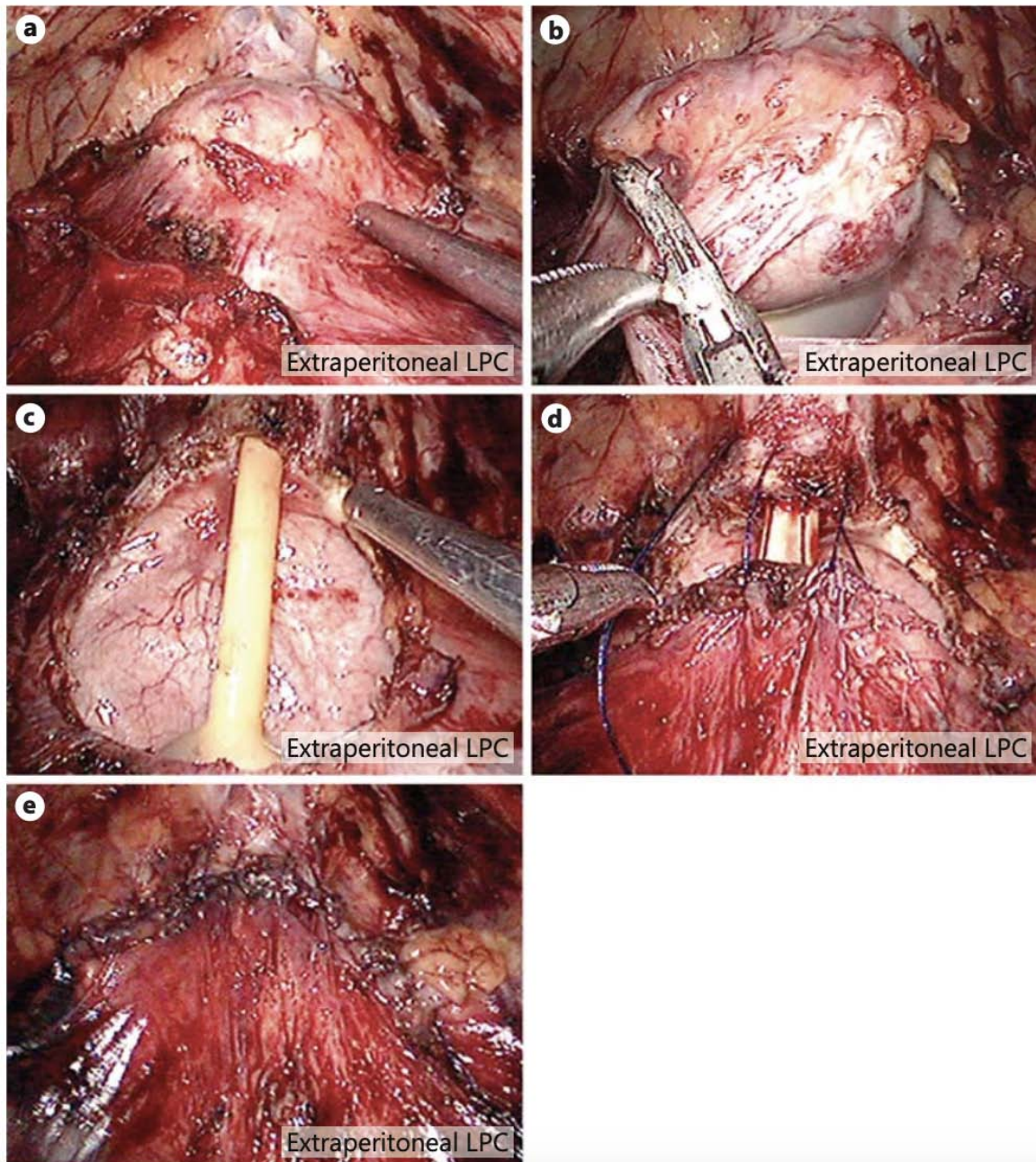


Figure 15: Cystectomie partielle extrapéritonéale. a. Vue laparoscopique de la zone tumorale à résecter. b. Vue laparoscopique de la résection tumorale. c. Vue laparoscopique de la région résectuée. d. La zone résectuée a été fermée par une suture continue transversale intracorporelle. e. Aspect final de la fermeture de la cystotomie. (39)

b.2. Voie d'abord transpéritonéale

Pour les patients présentant des tumeurs situées sur la paroi postérieure, la paroi postéro-latérale ou le dôme de la vessie, la cystectomie partielle est procédée par voie transpéritonéale avec le même arrangement à trois orifices que la voie d'abord extrapéritonéale.

Un trocart de 10 mm est placé au niveau ombilical pour établir un pneumopéritoine (fig.16 a), et deux autres trocarts de 10 et 5 mm sont systématiquement placés. Des ciseaux à ultrasons laparoscopiques sont utilisés pour commencer la dissection. Les limites de dissection inclues l'ombilic se connectant caudalement à l'ouraque céphalique, les ligaments ombilicaux médiaux bilatéralement, les fibres musculaires postérieures du muscle droit en avant et le dôme de la vessie, y compris la tumeur caudalement. À l'aide d'une dissection contondante et tranchante et d'une électrocoagulation, la réflexion péritonéale est incisée sur la masse en avant, latéralement et postérieurement. Le dôme vésical est mobilisé. La masse est localisée et l'excision est complétée par un ciseaux à ultrasons laparoscopiques (fig. 16 b). En fonction de la latéralité des lésions, l'un ou les deux uretères sont cathétérisés pour prévenir toute lésion accidentelle pendant l'opération. (fig.16 c, d). La paroi de la vessie est fermée en utilisant le poliglecaprone 2/0 par voie intracorporelle ou à l'aide de Quill TM Knotless Tissue-ClosureDevice (fig. 16 e). Après fermeture, la vessie est remplie de solution saline normale pour confirmer une fermeture étanche. Le péritoine est refermé par surjet (fig. 16 f). L'incision médiane est élargie pour enlever la masse, ensuite la paroi abdominale est fermée (fig. 16 g).

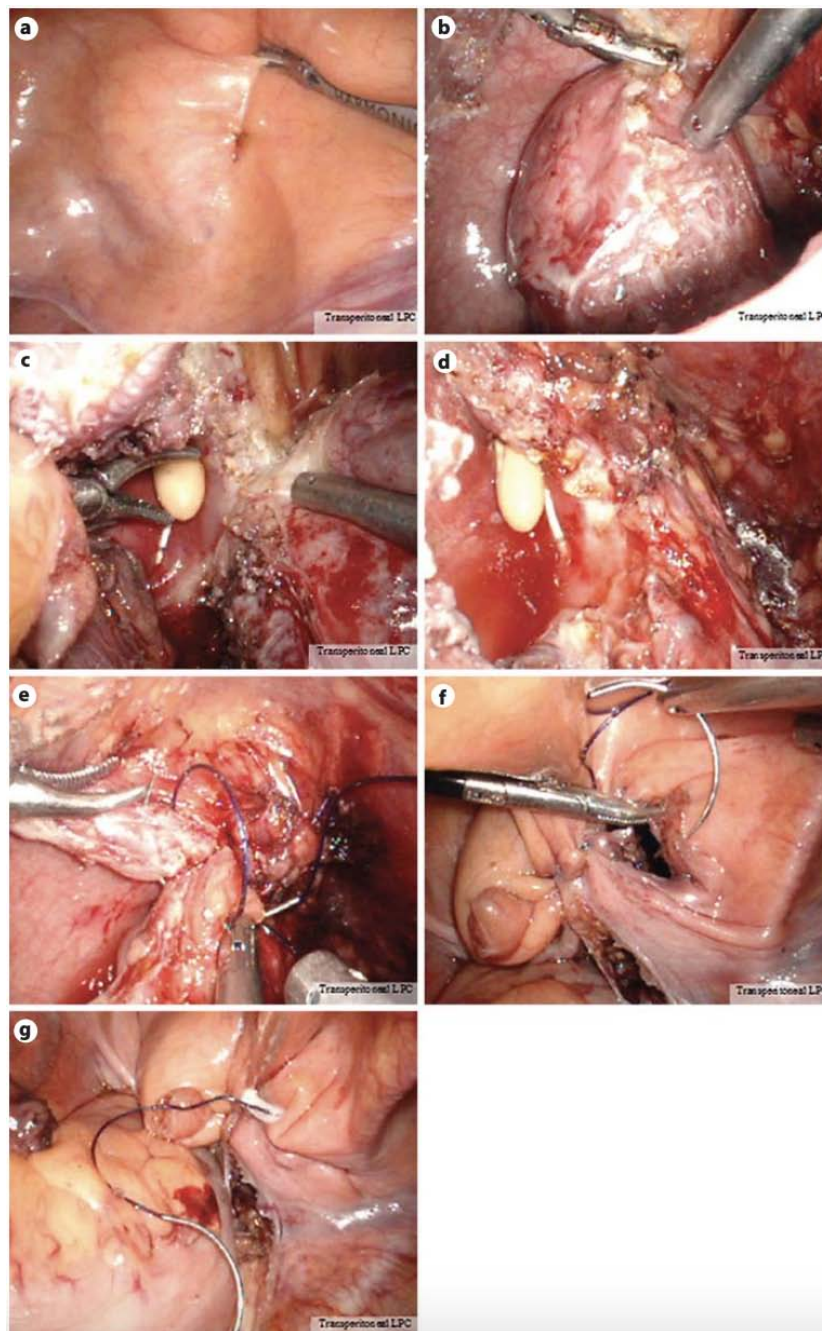


Figure 16 :Cystectomie partielle laparoscopique transpéritonéale. **a.**Visualisation laparoscopique initiale de la vessie après ponction ombilicale (optique 30°). **b.** Vue laparoscopique de la résection tumorale. **c.**Cathétérisation urétérale aide à prévenir les lésions de l'uretère.**d.**Vue laparoscopique de la zone réséquée. **e.** Fermeture de la zone réséquée par suture continue en utilisant une Quill TM Knotless Tissue-Closure Dispositif. **f.** Fermeture du péritoine avec suture continue. **g.** Finition de la fermeture péritonéale par suture continue à l'aide d'un hemolock au lieu de nouer (lorsque les sutures restantes sont trop courtes). (39)

L'étude de Ye Lei et al ont inclus 11 patients atteints de tumeurs vésicales non urothéliales dont 5 diagnostiqués de paragangliome vésical, ils ont bénéficié d'une cystectomie partielle laparoscopique. Les données périopératoires de ces patients sont répertoriées dans le tableau si-dessous.

Tableau V : Les données périopératoires des patients opérés par cystectomie partielle laparoscopique

Patient	Localisation	Voie d'abord	Durée de l'acte chirurgical en minutes	Perte de sang estimée en ml	Jour d'hospitalisation	Foley cathéter	Complications
1	Paroi antérieure	Extrapéritonéale	120	30	5	10	Rien à signaler
2	Paroi antérolatérale	Extrapéritonéale	160	30	7	12	Rien à signaler
3	Paroi postérieure	Transpéritonéale	200	50	8	14	Rien à signaler
4	Paroi postérolatérale	Transpéritonéale	190	70	9	13	Rien à signaler
5	Paroi postérolatérale	Transpéritonéale	140	50	8	12	Rien à signaler

Au total, la voie d'abord transpéritonéale peut être plus adaptée à la dissection des lésions autour du dôme de la vessie ou sur la paroi postérieure de la vessie, car il est difficile d'établir une cavité entre la vessie et le péritoine et puisque l'accès transpéritonéal permet une approche plus facile avec une vision plus large et un plus grand espace de travail. En revanche, la voie d'abord extrapéritonéale est préférée pour les lésions situées sur la paroi antéro-latérale de la vessie et imite la technique ouverte conventionnelle qui est plus familière à la plupart des chirurgiens urologues. De plus, la voie d'abord extrapéritonéale minimise les complications

intra-abdominales (par exemple, brèche intestinale ou hernie du site de l'orifice) et limite la portée d'une éventuelle extravasation urinaire postopératoire par rapport à la voie d'abord transpéritonéale.

Ye Lei et al recommandent que:

- Avant la chirurgie, un ou deux uretères doivent être cathétérisés pour éviter les blessures accidentelles de l'uretère pendant la résection et la suture de l'incision,
- L'utilisation de cette technique dépend de la localisation de la ou des lésions impliquées, en particulier pour celles autour du méat urétéral,
- La vessie doit être mobilisée en avant et en arrière pour une fermeture facile et sans tension.
- Après la résection de la lésion, l'incision verticale est généralement suturée par surjet longitudinal ; cependant, une suture transversale continue est recommandée lorsque la lésion est située trop près du méat du col vésical afin d'éviter une obstruction postopératoire des voies urinaires. Certains chirurgiens préfèrent fermer la vessie avec une suture continuemucosale et musculaire en deux couches.

c. Cystectomie partielle robotique

Avec le développement de la chirurgie robot-assistée, quelques témoignages ont montré des résultats cliniques satisfaisants de cette technique; cependant, sa nécessité a été remise en question. (37)

Dans le cadre du syndrome paragangliome/phéochromocytome, la technique robotique à double amarrage est sûre pour le patient et évite une chirurgie en deux temps.

Chen-Yueh et al rapportent un cas de paragangliome vésical associé à un phéochromocytome surrénalien chez une femme de 32ans. La patiente a été programmée pour une cystectomie partielle robotisée associée simultanément à une surrénalectomie droite. (36)

Le déroulement de l'opération a été comme suite:

- Le système chirurgical Da Vinci Si® (Intuitive Surgical Sunnyvale, CA, USA) a été utilisé avec une approche transpéritonéale,
- Le patient a été placé en position de lithotomie modifiée avec une inclinaison de Trendelenburg raide pour effectuer une cystectomie partielle,
- L'espace de Retzius a été abordé et la vessie a été disséquée de la paroi abdominale antérieure sectionnant l'ouraque,
- Le péritoine recouvrant la masse tumorale a été incisé par électrocoagulation monopolaire,
- La masse a été soigneusement disséquée des structures rétropéritonéales et réséquée circonférentiellement de la vessie,
- Le défaut a été fermé avec des sutures 2-0 V-Loc.
- Ensuite, la patiente a été placée en décubitus latéral modifié pour subir une surrénalectomie droite.

Les temps d'amarrage pour les deux procédures étaient de 145 minutes et 80 minutes, respectivement. La perte de sang totale était de 50 ml. Aucune complication peropératoire immédiate n'a été notée. La convalescence après chirurgie robotique a été rapide et la durée d'hospitalisation a été de quatre jours.

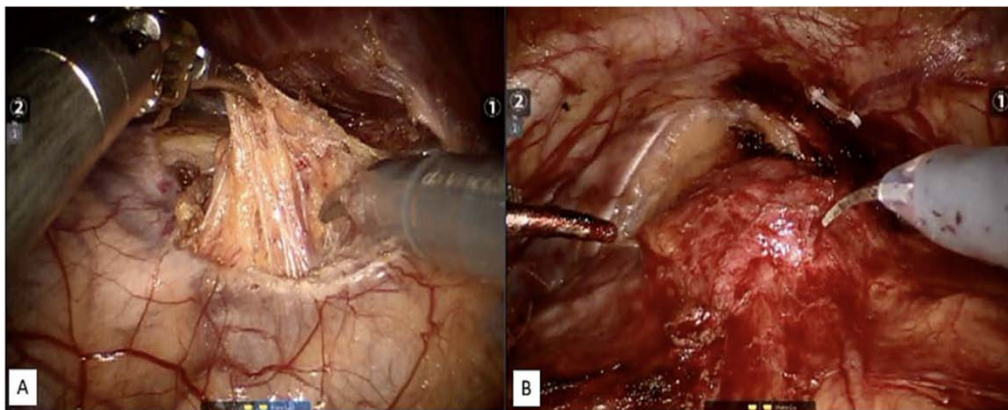


Figure 17 : Images opératoires prises lors de la chirurgie robotique. (A) Tumeur surrénale droite avec pôle supérieur du rein droit exposé et de la veine surrénale. (B) Tumeur de la vessie

d. Cystectomie totale(27)

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 implique une exérèse de la prostate, des vésicules séminales et de l'urètre prostatique.

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

4. Traitement adjuvant

Bien que la résection chirurgicale soit le traitement de choix des paragangliomes vésicaux, elle est rarement curative si présence de métastases. Elle sert plutôt, dans ce cas, à prolonger la survie, diminuer la masse tumorale et limiter les comorbidités telles que l'hypertension artérielle.

Chez les patients atteints de paragangliome, pour lesquels la résection chirurgicale n'est pas une option thérapeutique curative, une chimiothérapie systémique, une radiothérapie et un traitement par I-MIBG peuvent être utilisés pour obtenir un soulagement symptomatique. (39)

4.1. Chimiothérapie

Actuellement, le pilier du traitement des paragangliomes métastatiques est la chimiothérapie.

Selon le NCCN (National Comprehensive Cancer Network), le choix des molécules est détaillé selon le tableau suivant :

Tableau VI : Choix des molécules de la chimiothérapie selon le NCCN

Tumeur	Indication	Molécules
Composante à petites cellules ou caractéristiques neuroendocrines	Néoadjuvant ou métastatique	Ifosfamide/DOXOrubicine en alternance avec CISplatine/Etoposide
Pheochromocytome/Paragangliome	Métastases locorégionales non résecables ou à distance	Lanréotide ou Octréotide
	Métastases à distance	Temozolomide ou Cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine

4.2. Radiothérapie

Pendant longtemps, la radiothérapie externe (RTE) a été considérée, comme pour les paragangliomes, comme un traitement palliatif réservé aux tumeurs trop étendues et inaccessibles chirurgicalement, et aux patients inopérables en raison de leur état général ou refusant la chirurgie ou si marges carcinologiques positives.

Les doses sont comprises entre 45 et 55 grays en 20 à 30 séances sur 5 semaines (79). Une dose supérieure expose à un risque plus élevé de complications et compromet un éventuel geste chirurgical. Une dose inférieure à 40 grays expose à un risque majoré de récurrence, évalué à 25% (21 récurrences sur 83 patients irradiés avec moins de 40 Gy). (19)

Les preuves de l'efficacité de ces traitements sont limitées dans la majorité des cas. Des études antérieures considéraient que la radiothérapie était inefficace en tant que traitement primaire et n'empêchait pas la récurrence locale. Cependant la radiothérapie a permis de contrôler les métastases lymphatiques et osseuses. (39)

Ses indications semblent pouvoir être ainsi schématisées : (19)

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

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

Dong You et al rapportent le cas d'un patient de 23ans diagnostiqué de paragangliome vésical associé à une invasion prostatique et chez qui une cystectomie radicale a été indiquée. Le patient a refusé la chirurgie et a opté pour la radiothérapie. Il a reçu un total de 6 600 centigray (cGy), en utilisant des faisceaux de photons de 6 MV. Le traitement a été délivré en 30 fractions, 2,2 Gy/fraction, sur 6 semaines. Le patient a terminé le traitement sans complications graves ni effets secondaires. Une IRM réalisée, un an après la radiothérapie, a révélé que la taille de la tumeur était nettement réduite. (39)

Dong you et al affirment que quoique le paragangliome malin soit considéré comme résistant aux radiations et que la radiothérapie ne soit pas considérée comme une modalité de traitement primaire, chez leur patient, la radiothérapie a été efficace dans une certaine mesure. Par conséquent, la radiothérapie peut être une option thérapeutique lorsque la chirurgie n'est pas possible. (39)

4.3. Thérapies moléculaires ciblées (31)

Peu d'études ont étudié l'utilisation de thérapies moléculaires ciblées chez les patients atteints de phéochromocytomes et paragangliomes malins .

Dans trois séries différentes, 11 patients traités par évérolimus (40, 41) et deux patients recevant de l'imatinib (42) n'ont présenté aucune réponse au traitement ciblé.

Une autre étude a rapporté qu'un patient sur trois présentait une réponse objective à la thalidomide, un agent anti-angiogénique, associée à la dacarbazine orale. L'expérience préliminaire de plusieurs autres centres de cancérologie indique que la thérapie anti-angiogénique est prometteuse ; cependant, les événements indésirables sont fréquents et

parfois graves, entraînant l'arrêt du médicament ou une réduction de la dose. Chez certains patients, les effets toxiques sont gérables. (43)

Des rapports de cas ont décrit des réponses objectives au sunitinib avec une toxicité gérable chez un groupe de patients (44,45).

Plus important encore, l'expérience combinée de deux grands centres de référence en oncologie dans le traitement de 17 patients qui présentaient des phéochromocytomes-paragangliomes à progression rapide avec le sunitinib ont révélé que 21 et 54 % de ces patients présentaient des réponses favorables basées respectivement sur les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides ou sur les résultats du PET-scanner. De plus, 43 % des patients avaient une tension artérielle contrôlée, et certains de ces patients ont pu arrêter les médicaments antihypertenseurs. Trois patients ont arrêté prématurément le traitement par sunitinib en raison de problèmes de sécurité liés à l'exacerbation de l'hypertension, à des douleurs osseuses et à l'accentuation des symptômes constitutionnels (la fatigue). L'analyse en intention de traiter a révélé une durée de survie sans progression de 4,1 mois. Ces observations indiquent que le meilleur contrôle possible des symptômes liés aux hormones et/ou aux tumeurs doit être obtenu avant le début de cette thérapie systémique. (46)

IX. COMPLICATIONS

1. Complications per-opératoires(27)

Dans la période per-opératoire, les pics hypertensifs 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 que 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, mises en place préventivement en début d'intervention. Le sulfate de magnésium a aussi été proposé pour cette fin.

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.

2. Complications post-opératoires

Les suites opératoires consistent en une surveillance hémodynamique en salle de réanimation pendant 24 heures, elles sont le plus souvent simples. Néanmoins, l'hospitalisation en unité de soins intensives est recommandée avec analgésie par fentanyl associée à un soutien cardiaque par des agents inotropes. (32)

Une hypoglycémie peut survenir pendant les premières 24 heures postopératoires, et traduit la levée de l'effet inhibiteur des catécholamines sur la sécrétion d'insuline. Du soluté glucosé à 10 % est administré de façon systématique avec contrôle régulier de la glycémie durant cette période. (27)

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. (27)

Une hypotension soutenue postopératoire peut être une complication du blocage adrénergique préopératoire. Pourtant, les directives de 2014 émises sur le phéochromocytome

par l'Endocrine Society, ainsi que de nombreux experts, continuent de recommander le blocage adrénergique préopératoire chez tous les patients. (15)

X. SUIVI

Les paragangliomes sont habituellement bénins, mais requièrent un long suivi, vu le caractère imprédictible du potentiel de malignité. Cependant, une référence précise sur la durée de suivi n'a pas encore été suggérée. (8)

Beilan et al ont suggéré qu'un suivi n'est pas nécessaire chez les patients atteints de paragangliome vésical bénin et localisé. Par contre, ils recommandent un suivi pour les tumeurs fonctionnelles quel que soit leurs stades. Ils proposent pour ce fait : (38)

- VMA, métanéphrine et catécholamines de contrôle, 1 mois en post-opératoire, puis chaque 6mois pendant 2ans,
- Si métastase ou atteinte régionale, une TDM abdomino-pelvienne sera demandée chaque 3mois pendant 1an, puis chaque 6mois pendant 1an puis annuellement pendant 3ans,
- Pet-scanner si suspicion d'une tumeur résiduelle ou si récurrence.

Katiyar et al recommandent que même les cas non fonctionnels soient suivis pendant une longue période (47).

HongyunZhai et al recommandent que tous les patients soient suivis à long terme par des tests périodiques de catécholamines urinaires et leurs métabolites ainsi que par des examens radiologiques.

Ye Lei et al, à leur tour, recommandent un suivi chez tous les patients atteints de paragangliome vésical. Ils suggèrent une consultation post-opératoire tous les 6mois pendant la première année puis annuellement à vie. Chaque consultation comprend un examen physique et un test sanguin.

XI. EVOLUTION

En règle générale, les paragangliomes se développent de façon lente, mais peuvent se manifester tardivement 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 il a été rapporté que des métastases pouvaient survenir 20 à 40 ans après cure chirurgicale.

En général, les patients atteints de tumeurs localisées ont une bonne évolution comparés à ceux diagnostiqués de tumeurs localement avancées ou métastatiques.

La série de cas de HongyunZhai et al a intéressé 22cas de paragangliomes vésicaux. Parmi les 20 cas suivis, 16 patients (80%) ont été déclaré guéris après chirurgie, 1 (5%) patient est décédé d'une mort naturelle et 3 (15%) cas ont récidivé. (8)

La revue de la littérature de Jonathan A Beilan et al a permis d'étudier le suivi de 75 patients. Parmi lesquels 60 patients (56.6%) ont été guéris, 50 patients (14.2%) ont développé une récurrence, 10 patients (9.4%) ont présenté des métastases et 10 patients (9.4%) ont décédé suite à une métastase ou récurrence. Parmi ces derniers, quatre cas avaient des tumeurs localement avancées ou métastatiques lors du diagnostic initial. (9)

XII. PRONOSTIC

La plupart des paragangliomes se développent lentement et ont un bon pronostic. Cependant ils ont tendance à rechuter et certains d'entre eux (3 à 8 %) ont un profil malin. (13)

Plusieurs savants ont cherché à caractériser la récurrence et la progression du paragangliome, et ont conclu à quelques facteurs de mauvais pronostic : (9,13)

- Taille tumorale augmentée,
- Tumeur multifocale,

- Récurrences
- Nombre accru de mitoses,
- Nécrose tumorale étendue,
- Aneuploïdie de l'ADN
- Expression génomique CgA,
- Score de PASS supérieur ou égal à 4,
- Stade > T3

Selon Turchini et al, tout phéochromocytome/paragangliome présente un potentiel de malignité, et la preuve de malignité est la présence de métastases au niveau du foie, os, poumon ou ganglions. Le risque de métastases est augmenté si : (48)

- Taille tumorale > 5cm
- Nécrose
- Paragangliome abdominal ou thoracique
- Mitoses > 3 / 10 High-Power Field (HPF)
- Infiltration des tissus adjacents
- Emboles vasculaires
- Hypercellularité
- Architecture en larges nids
- Marqueur Ki-67 > 3-5%

Plusieurs classifications sont utilisées pour juger le potentiel de malignité des paragangliomes :

❖ Scores histopronostic : score PASS et Score GAPP

Le risque de récurrence et de progression est élevé si PASS > 4 et si GAPP > 3.

La figure 16 illustre un schéma des algorithmes PASS (Pheochromocytoma of the Surrenal gland Scaled Score) et GAPP (Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma).

Les paramètres sont répertoriés, ainsi que les points individuels donnés pour chaque critère rempli. La rangée du bas illustre la valeur prédictive négative élevée des deux algorithmes, indiquant que des scores PASS/GAPP faibles sont fortement associés à des évolutions cliniques bénignes, tandis que des scores PASS/GAPP élevés sont signalés de manière récurrente dans les PPGL sans métastases.

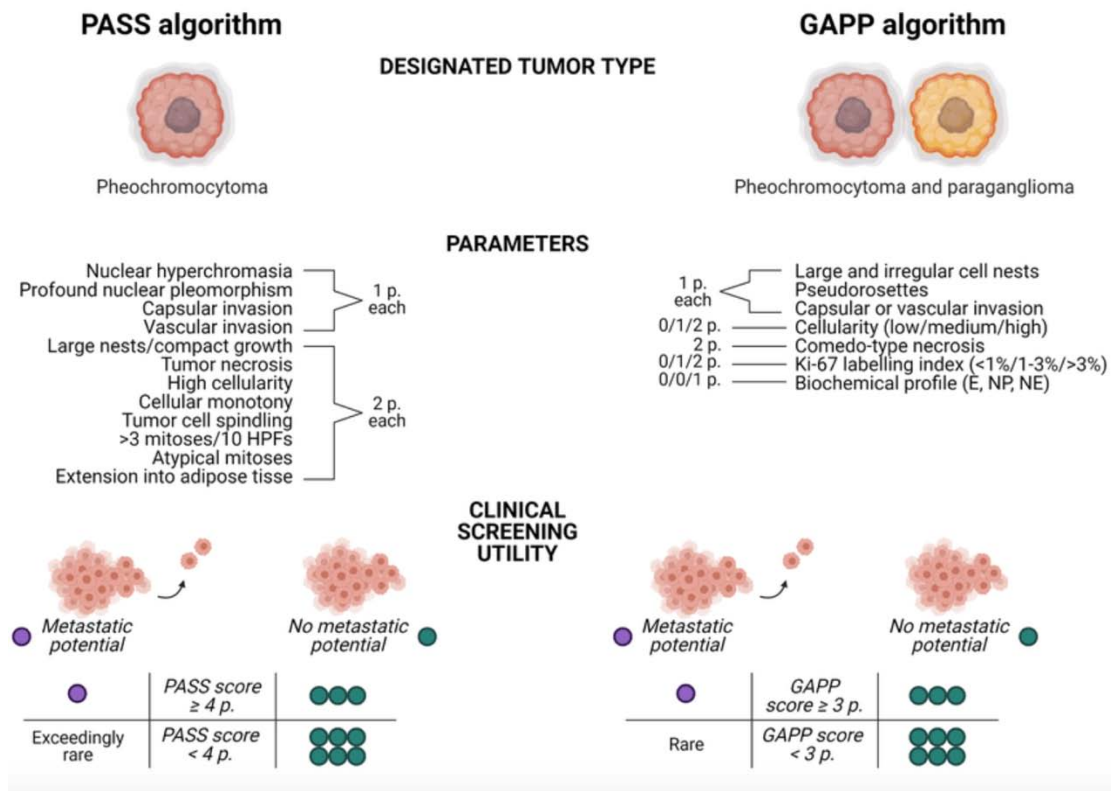


Figure 18 : Présentation schématique des algorithmes PASS et GAP.(49)

❖ Classification pTNM : (50)

Tous les phéochromocytomes et les paragangliomes sympathiques (fonctionnels) sont couverts par ce système de stadification, sur pièce opératoire, copeaux de résection, ou curage ganglionnaire.

Tumeur primaire (pT)

- **pTX** : tumeur primitive non évaluable
- **pT1** : phéochromocytome < 5 cm
- **pT2** : phéochromocytome de 5 cm ou plus OU paragangliome sympathique
- **pT3** : envahissement des tissus environnants (dont adipeux extra-surrénalien)

Ganglions lymphatiques régionaux (pN)

- **pNX** : les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
- **pN0** : pas de métastase ganglionnaire régionale
- **pN1** : métastase ganglionnaire régionale

Remarques :

- Comprend les ganglions aortiques et rétropéritonéaux pour les tumeurs abdominales et pelviennes

Métastase à distance (pM)

- **pM1a** : métastase osseuse
- **pM1b** : métastase au ganglion lymphatique non régional, au foie ou au poumon
- **pM1c** : métastases osseuses et multiples autres sites

Tableau VII : Groupes de stades pronostiques de l'American Joint Committee on Cancer(AJCC)

Phase groupe I :	T1	N0	M0
Phase groupe II :	T2	N0	M0
Groupe de stade III :	T1 - 2	N1	M0
	T3	N0 - 1	M0
Phase groupe IV :	T1 - 3	N0 - 1	M1

XIII. ENQUETE ONCOGENETIQUE

1. Généralités

30% des paragangliomes sont génétiquement déterminés, appelés paragangliomes héréditaires. Les mutations peuvent être germinales ou sporadiques. (51)

Les preuves à ce jour montrent que plus de 40% des patients présentant un phéochromocytome ou un paragangliome, quels que soient leur âge d'apparition et leurs antécédents familiaux, sont porteurs de mutations germinales.

Plus que 50% de tous les paragangliomes et 35% des cas sporadiques surviennent dans le cadre de mutations héréditaires impliquées dans plusieurs syndromes tels que le syndrome de Von-Hippel-Lindau (VHL), la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2), la neurofibromatose type 1, les syndromes héréditaires de paragangliome-phéochromocytome et le syndrome de succinate déshydrogène (SDH). SDH a de nombreuses sous-unités (A, B, C et D) dont la sous-unité de gène commun associé aux syndromes héréditaires de paragangliome-phéochromocytome est le gène SDHB.

Le concept de prédisposition génétique peut prêter à confusion pour les patients et leurs familles. La transmission est autosomique dominante pour les mutations germinales prédisposantes au phéochromocytome-paragangliome. Cela signifie que la progéniture d'un porteur a 50% de chances d'hériter de la mutation du parent. Cependant, *SDHD* et *SDHAF2* ont une empreinte maternelle (le gène n'est pas exprimé à partir de l'allèle maternel). Cela signifie qu'hériter d'une mutation de la mère n'entraîne que rarement le développement d'une tumeur, ce qui explique pourquoi une ou plusieurs générations semblent être sautées. (15)

Dans les formes héréditaires, les paragangliomes sont souvent : (27)

- Chez des sujets jeunes
- Bilatéraux

- Multifocaux, récidivants et/ou malins
- De découverte plus précoce
- Associés à des phéochromocytomes et autres tumeurs du SNED

Le paragangliome survenant dans un endroit inhabituel, tel que l'organe de zuckerkind, le thorax ou la vessie, devrait suggérer la possibilité que le patient ait un syndrome associé à la tumeur. Ceci explique la nécessité d'une enquête génétique chez tout patient atteint de paragangliome vésical. (15)

2. Le gène de Von-Hippel-Lindau (VHL)

Codant 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. Ces derniers sont globalement présents dans 10 à 20% des cas, apparaissant en moyenne à l'âge de 30 ans.

Ils sont souvent associés à des mutations dans les codons 98, 161 et 167.

Ils produisent de la norépinéphrine mais pas d'épinéphrine.

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

On relève moins de 5% de malignité.(15,27)

3. Le gène RET

Codant 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%.

Elle constitue la première manifestation clinique du syndrome dans 10 à 30% des cas et apparaît finalement dans 50% des cas.

Elle produit simultanément la norépinéphrine et l'épinéphrine (épinéphrine parfois prédominante).

Une fois la mutation est identifiée, les cliniciens doivent être conscients que tous les porteurs de la mutation auront pratiquement un carcinome médullaire de la thyroïde, alors que 20 % des patients atteints de MEN-2A, et non pas de MEN-2B, auront une hyperparathyroïdie. Il serait rare qu'un patient atteint de MEN-2B (caractérisé principalement par la mutation RET p.M918T) présente pour la première fois un phéochromocytome, car les composants typiques se manifestent relativement tôt, même dans la petite enfance.(15,27)

4. Le gène NFI(15,27)

Codant pour la maladie de Recklinghausen ou Neurofibromatose de type 1.

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

La neurofibromatose 1 se caractérise par des neurofibromes, des taches café au lait, des taches de rousseur axillaires, des hamartomes de l'iris (nodules de Lisch), des anomalies osseuses, des gliomes du SNC, une macrocéphalie et des déficits cognitifs. Par contre, les phéochromocytomes et les paragangliomes ne sont présents que chez 1 à 3 % des personnes atteintes.

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

5. Les gènes de la succinate déshydrogénase SDH

Codant pour les syndromes de paragangliome 1 à 5.

Les sous-unités de l'enzyme SDH (SDHA, SDHB, SDHC et SDHD) sont assemblées en association avec les protéines SDHAF1 et SDHF2 pour former le complexe II de la chaîne de

transport d'électrons, localisé au niveau de la membrane mitochondriale, et jouent un rôle important dans le cycle de Krebs (52).

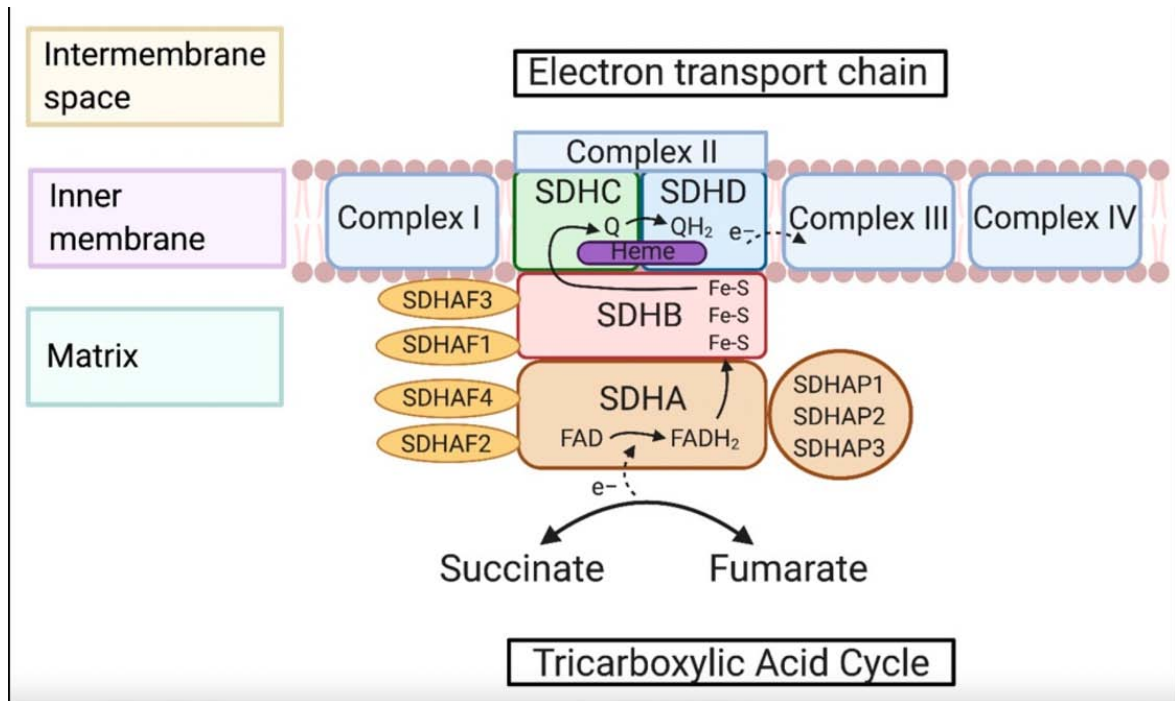


Figure 19 :Structure, maturation et assemblage du complexe succinate déshydrogénase (SDH). (34)

Les mutations somatiques à double impact de n'importe quel composant du SDH complexe enzymatique, en présence d'une mutation germinale préalable, entraîne donc une perte de fonction. Ces gènes agissent comme des suppresseurs tumoraux, et le déficit en enzyme SDH se manifeste en offrant un avantage prolifératif grâce à l'effet Warburgen conduisant à des taux élevés de glycolyse aérobie (53).

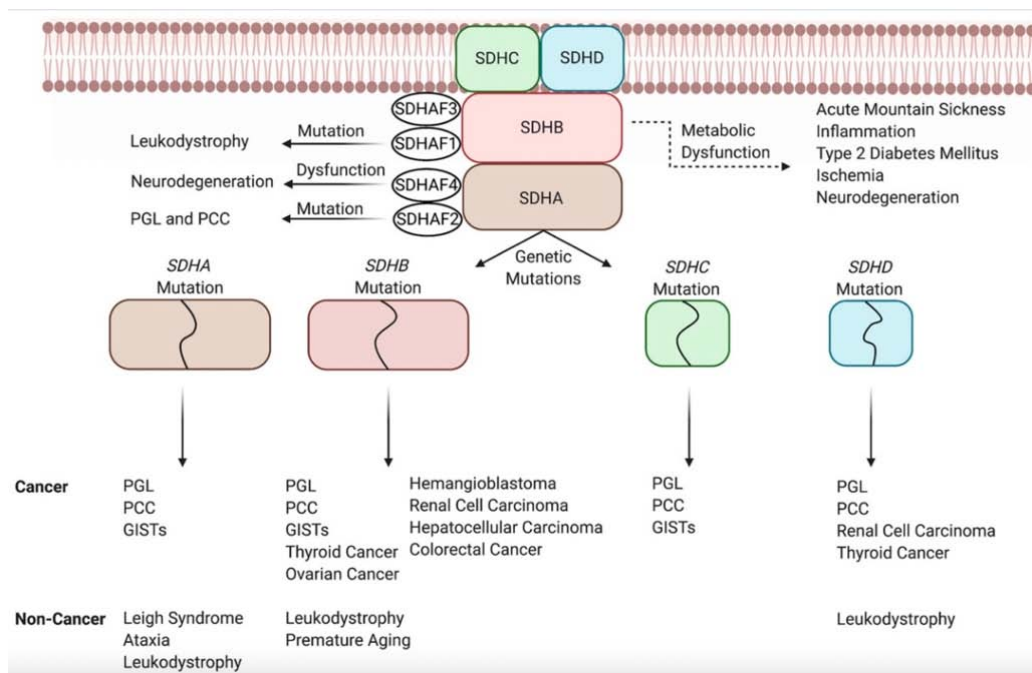


Figure 20 : Dysfonctionnement génétique et métabolique du complexe SDH et son lien avec les maladies. (34)

Des mutations dans des sous-unités spécifiques ont été liées à des sites. Par exemple, les mutations SDHD ont une incidence élevée dans les paragangliomes de la tête et du cou, tandis que les mutations SDHB sont fréquemment observées au niveau des paragangliomes sympathiques extrasurrénaux (54,55).

L'identification de mutations spécifiques de SDH joue un rôle dans la prédiction du comportement métastatique et dans l'identification d'éventuels syndromes de paragangliome et autres syndromes pouvant inclure des paragangliomes tels que la triade de Carney, le syndrome de Carney-Stratakis et les carcinomes à cellules rénales.

Le déficit SDH peut être recherché par l'absence de détection immunohistochimique de SDHB.

Au total, le dépistage des formes familiales par la pratique du test génétique, grâce aux techniques de biologie moléculaire, 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. S'il s'avère qu'un patient est porteur d'une mutation, tous les parents du premier degré doivent se voir proposer des tests spécifiques à la mutation. Bien que la surveillance basée sur les gènes, avec détection précoce et traitement, soit un triomphe des soins de précision, il serait beaucoup plus souhaitable de fournir une thérapie préventive ciblée afin d'éviter les risques de doses de rayonnement cumulées et de produit de contraste associés aux stratégies de surveillance des tumeurs.

XIV. PROBLEMATIQUES DES PARAGANGLIOMES

1. Paragangliomes fonctionnels

Les paragangliomes possèdent une potentialité endocrine du fait que le tissu paraganglionnaire fait partie intégrante du système neuro endocrinien diffus. Ces néoplasmes peuvent sécréter des catécholamines, source d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Les tumeurs fonctionnelles sécrètent dans la majorité des cas une amine biogène (la norépinéphrine), beaucoup plus rarement, d'autres substances (ACTH, sérotonine, calcitonine, dopamine) (56).

Toutefois, les paragangliomes sécrétants ne sont pas toujours symptomatiques (hypertension artérielle, céphalées, palpitations, tachycardie). Une explication communément admise est que le paragangliome secrète une quantité de substance neuroendocrine trop faible pour être à l'origine d'un syndrome d'hypercrinie tumorale. De plus, la tumeur élabore des amines biogènes précurseurs qui, faute de temps ou de substrats enzymatiques, ne peuvent passer au stade suivant d'hormone active. Ainsi, il est difficile d'estimer le vrai pourcentage des formes sécrétantes. (57)

Hongyun et al rapportent que 63,6% des paragangliomes vésicaux étaient fonctionnels, et l'intervalle entre les symptômes et le traitement chirurgical était de $29,8 \pm 26,9$ mois. (8)

La revue de la littérature de Jonathan A Beilan et al a inclus 65 patients (61,3%) atteints de paragangliomes vésicaux fonctionnels. (9)

2. Paragangliome et malignité

Les paragangliomes sont généralement bénins, cependant, le taux de malignité est estimé à 10–15 %, avec un taux de mortalité à 5 ans chez les patients atteints de paragangliome malin est supérieur à 50 %. (7,20)

Une revue de la littérature a démontré que dans les formes malignes, on note: (8)

- Une prédilection masculine (24 hommes parmi 38 patients),
- Une apparition à un âge plus précoce que dans les paragangliomes bénins

Selon l'OMS, les paragangliomes malins sont les métastatiques. Les métastases sont présentes soit au moment du diagnostic ou après résection chirurgicale.

En effet, il n'existe pas de marqueur biochimique ou histopathologique définitif disponible jusqu'à présent pour conclure la malignité de ces tumeurs. Les cas malins sont diagnostiqués à condition que la lésion primaire se métastase dans un tissu ou un organe non chromaffine, tel qu'un ganglion lymphatique, le foie, la rate et l'os. (8)

D'autre part, l'invasion directe des tissus adjacents peut être considérée comme preuve de malignité. À l'heure actuelle, l'IRM dynamique à contraste amélioré est la méthode d'imagerie préférée pour la reconnaissance d'éventuelles tumeurs malignes. (7)

D'autres moyens d'imagerie peuvent être utilisés pour détecter les tumeurs multifocales et métastatiques, et fournir une plus grande spécificité diagnostique, tels que la tomodensitométrie, le PET-scanner, la scintigraphie à la MIBG. (7)

La forme germinale a un comportement agressif, associée à la mutation de l'isoforme B de la succinate séhydrogénase SDHB. Cette dernière a été suggérée comme marqueur prédictif. Ainsi, les 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.(27,29,5)

Sounak Gupta et al suggèrent que la perte de SDH est évocatrice d'un comportement métastatique en plus d'un âge plus jeune au moment du diagnostic, d'une taille tumorale plus grande et de taux de prolifération de Ki67 et de catécholamines élevés. En effet, les patients atteints de paragangliome vésical métastatique avaient tendance à être plus jeunes (âge moyen 43 ans contre 49 ans), à avoir des lésions plus grandes (5,8 contre 1,5 cm) et à présenter un excès de catécholamines (4/4 contre 2/6 patients avec des lésions non métastatiques). Les patients avaient un taux moyen de prolifération de Ki67 (4,9 vs 1,3 %) et un score GAPP (moyenne de 5,8 vs 3,8) plus élevés ($p = 0,01$). L'immunohistochimie pour l'expression de SDHB a révélé une perte d'expression dans 2/6 cas de paragangliomes non métastatiques, par rapport à 4/5 patients atteints de paragangliomes métastatiques. Fait intéressant, sur ces quatre patients, deux avaient une mutation documentée de SDHB, un patient avait une mutation SDHC et un autre patient avait des antécédents de maladie familiale sans qu'une analyse de mutation n'ait été effectuée. (58)

3. Paragangliome et grossesse

Les paragangliomes tous comme les phéochromocytomes sont considérés pendant la grossesse comme l'un des grands défis de la médecine. La coopération interdisciplinaire des obstétriciens, endocrinologues et chirurgiens est d'une importance primordiale. Leur prévalence est de cinq par million.(59)

Le diagnostic est souvent manqué, car le tableau clinique imite celui de la pré-éclampsie, entraînant des complications potentiellement mortelles pour la mère et le fœtus. Néanmoins, les patientes enceintes présentent, en général, le même tableau clinique des patientes non enceintes, et les tumeurs peuvent devenir symptomatiques à n'importe quelle période de gestation.

Le diagnostic doit être suspecté cliniquement et confirmé biochimiquement. Pour l'imagerie, une échographie et une IRM sans produit de contraste sont recommandées. Toute imagerie de médecine nucléaire est contre-indiquée.

Le traitement pharmacologique, principalement le blocage α -adrénergique, est un défi, car la circulation utéroplacentaire doit être adéquatement préservée. La molécule de choix reste la phénoxybenzamine.(59)

L'ablation endoscopique de la tumeur est l'option de choix. Elle a été réalisée à plusieurs reprises avec de bons résultats pour la mère et l'enfant ; le moment privilégié est le deuxième trimestre de la grossesse.

KajeYogeshDattartrya et al décrivent le cas d'une femme enceinte de 25 ans, qui s'est présentée avec une hématurie macroscopique caillotante au cours du premier trimestre. L'IRM pelvienne a montré une lésion antéro-inférieure au niveau de la vessie. La biopsie de résection transurétrale a révélé un paragangliome vésical. Le taux plasmatique de normétanéphrine libre était normal. La patiente a subi une cystectomie partielle au cours du deuxième trimestre. À terme, le nouveau-né était en bonne santé. (59)

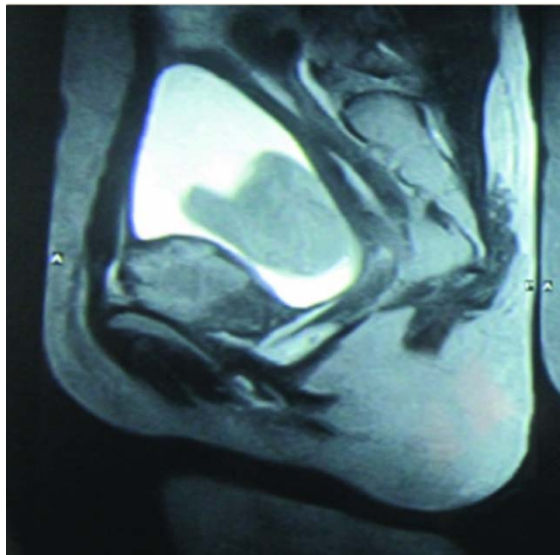


Figure 21 : IRM pelvienne montrant un important processus tissulaire au niveau de la paroi vésicale antéro-inférieure. Présence d'un caillot sanguin de 10 x 5 cm dans la lumière de la vessie. (59)

D'autres décisions chirurgicales ont été décrites dans la littérature. Ryan S Hsi et al rapportent le premier cas connu de cystectomie partielle concomitante à un accouchement par césarienne chez une femme enceinte atteinte d'un paragangliome vésical. La patiente G4P2 de 28 ans s'est présentée à 28 semaines de gestation avec une tension artérielle labile nécessitant trois médicaments antihypertenseurs. Les catécholamines urinaires étaient élevées et l'IRM pelvienne a montré une lésion tissulaire de la paroi vésicale de 2,6 cm x 3,2 cm. Elle a subi une césarienne combinée et une cystectomie partielle à 37 semaines. (60)

Une approche alternative est la prise en charge médicale pendant la grossesse et la résection du phéochromocytome plusieurs semaines après l'accouchement.

Toutefois, idéalement, ces tumeurs devraient être détectées bien avant qu'une grossesse ne soit planifiée. Dans ce contexte, la génétique moléculaire est un outil idéal.

4. Paragangliome et fertilité(5)

Fouad Hajji et al. décrivent un cas inhabituel d'un paragangliome fonctionnel du dôme vésical sous diagnostiqué, qui a été détecté fortuitement chez une femme de 21 ans lors d'un bilan de fertilité.

En raison de sa nature hypervasculaire et de sa localisation sous-muqueuse, le paragangliome vésical a été suspecté à l'échographie et au scanner, et diagnostiqué avec succès avant la chirurgie par confirmation biochimique.

Il a été géré par cystectomie partielle laparoscopique guidée par cystoscopie avec de bons résultats oncologiques et urinaires, sans répercussion sur son potentiel de fertilité.

Il s'agit du premier cas détecté fortuitement par échographie transvaginale lors d'un bilan d'infertilité.

Fouad Hajji et al soulignent, à travers ce cas, l'importance de considérer le paragangliome dans le diagnostic différentiel des tumeurs atypiques de la vessie, ainsi que la prise en charge

conservatrice par laparoscopie et cystoscopie simultanées, lors de l'approche de jeunes patients atteints de paragangliomes fonctionnels volumineux.

5. Paragangliome chez la population pédiatrique

Bien que les paragangliomes de la vessie soient extrêmement rares dans le groupe d'âge pédiatrique, Shoaib Muhammad et al. suggèrent d'évoquer les paragangliomes parmi les diagnostics différentiels lors de l'examen d'un patient présentant une masse vésicale.

Il rapporte le cas d'une patiente de 13 ans, qui s'est présentée avec une hématurie évoluant depuis un an, associée à des douleurs lombaires inférieures gauches. Les examens d'imagerie ont montré un processus de la vessie qui provoquait un effet de masse sur le méat urétéral gauche et un reflux dans le rein gauche. La patiente a subi une résection transurétrale de la tumeur vésicale et l'histopathologie a confirmé la présence d'un paragangliome. Les suites opératoires étaient normales et la patiente n'a présenté aucune récurrence. (10)

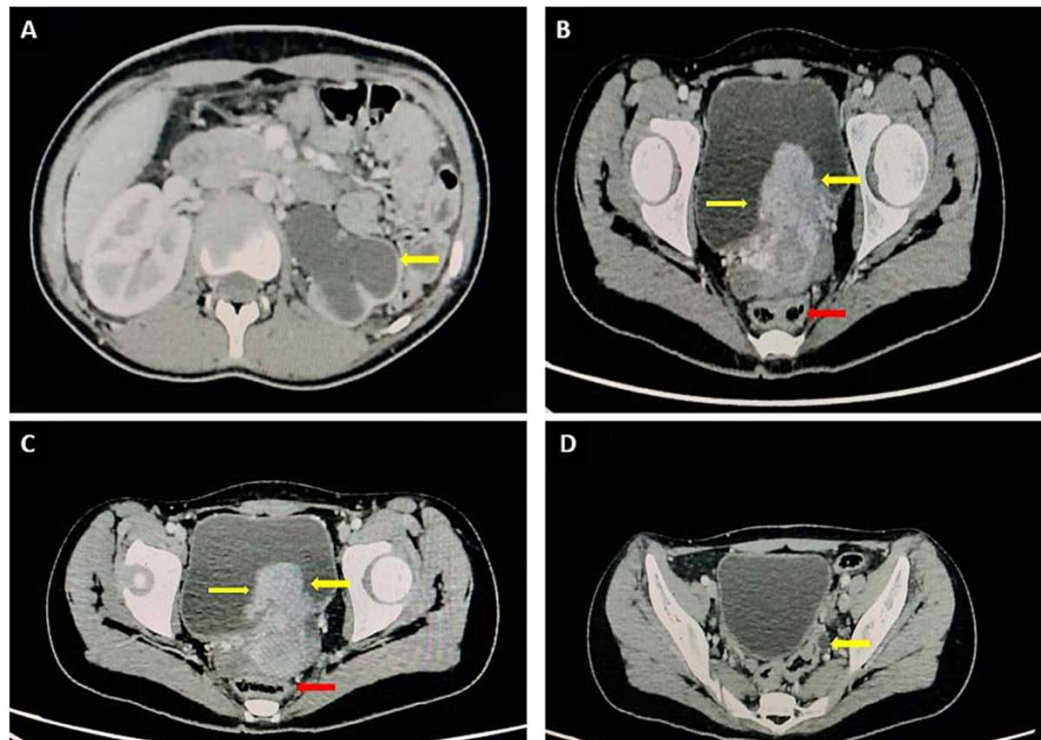
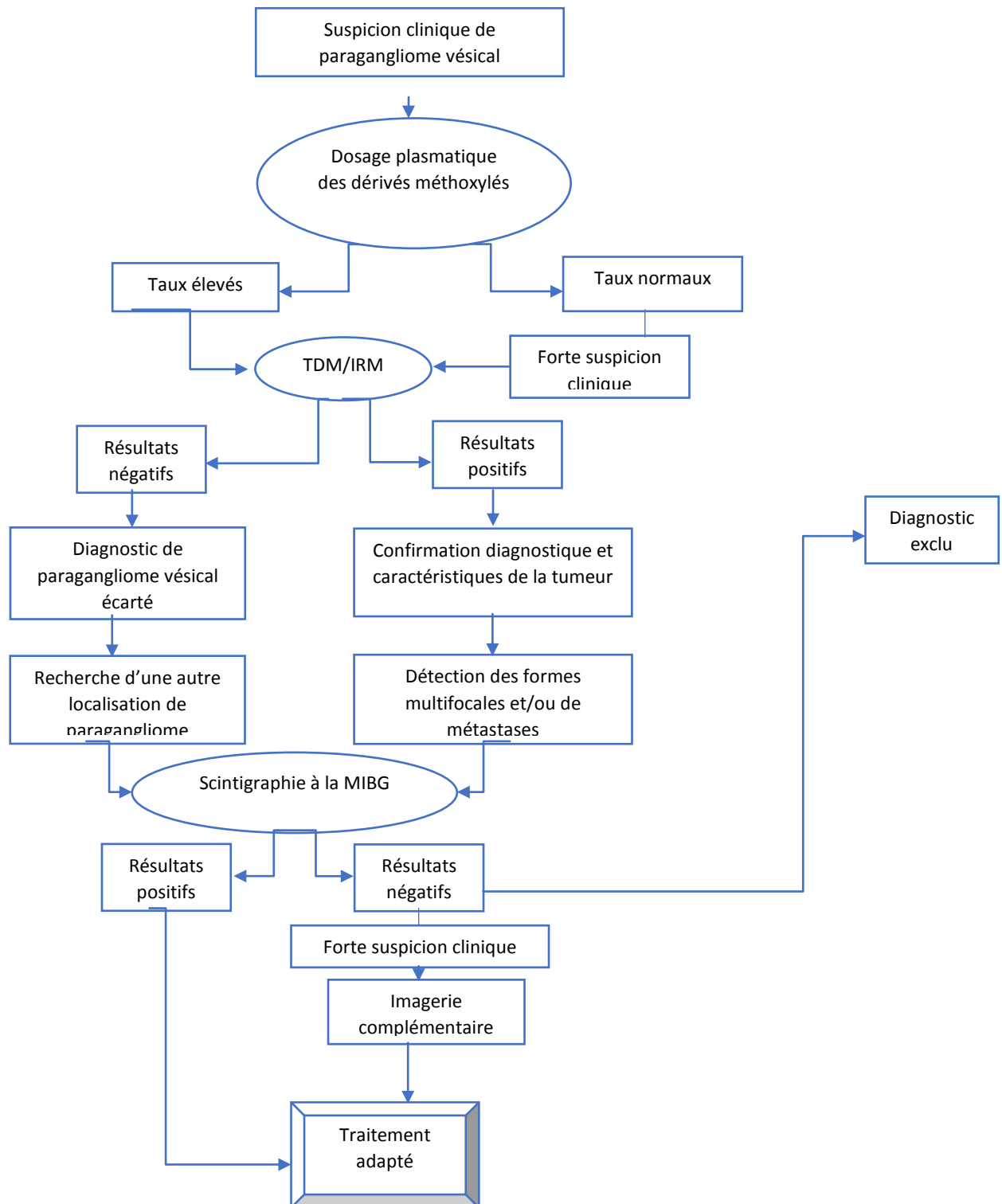


Figure 22: Tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne injectée. (A) :Coupe axiale au niveau des reins, démontrant la dilatation de la cavité pyélocalicielle gauche avec amincissement du cortex (hydronéphrose). (B & C) Images axiales masse avec prise de contraste hétérogène (flèches jaunes) implantée dans la paroi postérieure gauche de la vessie sans infiltration rectale évidente (flèches rouges). (D) Uretère pelvien gauche dilaté (flèche).(10)

ARBRE DECISIONNEL RECAPITULATIF





CONCLUSION



Les paragangliomes vésicaux sont des tumeurs rares et mal connues qui nécessitent un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire.

Il est important que les cliniciens restent vigilants et suspectent, confirment, localisent et traitent ces tumeurs pour éviter toute latence diagnostique qui pourrait compromettre le pronostic fonctionnel ou même vital des patients.

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

L'exérèse chirurgicale constitue le traitement de choix basée essentiellement sur la cystectomie partielle ou encore la cystectomie radicale, encore moins sur la résection transurétrale de la vessie.

Les thérapies adjuvantes ont toujours des indications assez restreintes et sont le plus souvent indiquées dans un but d'alléger les signes cliniques et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les paragangliomes se caractérisent par un potentiel malin incertain et un comportement imprévisible. Un suivi à long terme, reposant sur la clinique et l'imagerie permet alors de détecter précocement des récives ou des métastases.

Idéalement, toutes les personnes présentant ces néoplasmes devraient subir un test génétique dans le cadre d'un conseil génétique, afin qu'une prise en charge prospective spécifique au gène puisse être initiée de manière proactive.



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 rapportons, à travers une étude rétrospective, une série de cinq cas cliniques de paragangliomes vésicaux, colligés au sein du département d'urologie du CHU Mohamed VI, sur une durée de 10 ans (de Mars 2011 à Juin 2021).

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 évoqué devant le tableau clinique (hypertension artérielle, palpitations, sueurs), et une hypersécrétion des catécholamines au bilan paraclinique. 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 une cartographie 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 paragangliome avant l'acte chirurgical est un point tout à fait essentiel afin d'éviter les complications.

L'évolution est marquée par le risque de récurrences tardives. Par conséquent, le suivi à long terme et la prévention par étude génétique en cas de formes héréditaires sont indispensables.

SUMMARY

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

We report, through a retrospective study, a series of five clinical cases of bladder paragangliomas, collected within the urology department of the CHU Mohamed VI, over a period of 10 years (from March 2011 to June 2021).

According to the literature, bladder paragangliomas represent less than 6% of all paragangliomas and less than 1% of all bladder tumors.

The diagnosis is strongly raised in front of the clinical signs (arterial hypertension, palpitations, sweats), and hyperproduction of catecholamines in the paraclinical assessment. However, in some cases, the tumor is hormone-inactive and may go undetected for many years. The per or post-bladder voiding appearance of symptoms associated with urinary signs is a very important argument in favor of bladder localization.

CT and MRI make it possible to specify the location and provide complete information and a cartography of the lesions.

Cytological features of benign and malignant tumors overlap and therefore there are no reliable criteria for malignancy.

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

The evolution is marked by the risk of late recurrences. Consequently, long-term follow-up and prevention by genetic study in the event of hereditary forms are essential.

خلاصة

أورام المستقدمات في المثانة هي أورام نادرة تصيب نسيج الكروم في الجهاز العصبي الودي لجدار المثانة.

أبلغنا ، من خلال دراسة بأثر رجعي ، عن سلسلة من خمس حالات سريرية لأورام المستقدمات في المثانة ، تم جمعها في قسم المسالك البولية في CHU محمد السادس ، على مدى 10 سنوات (من مارس 2011 إلى يونيو 2021).

وفقاً للأدبيات العلمية ، تمثل ورم المستقدمات في المثانة أقل من 6% من جميع أورام المستقدمات وأقل من 1% من جميع أورام المثانة.

يتم إثارة التشخيص بقوة أمام الصورة السريرية (ارتفاع ضغط الدم الشرياني ، خفقان القلب ، التعرق) ، وفرط إفراز الكاتيكولامينات في التقييم السريري. ومع ذلك ، في بعض الحالات ، يكون الورم خاملاً للهرمون وقد يستمر دون اكتشافه لسنوات. يعد ظهور الأعراض المصاحبة للعلامات البولية في فترة التبول أو بعد التبول حجة مهمة جداً لصالح توطين المثانة. يتيح التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي تحديد الموقع وتقديم معلومات كاملة وخريطة للأفات.

تتداخل السمات الخلوية للأورام الحميدة والخبیثة ، وبالتالي لا توجد معايير موثوقة للأورام الخبيثة. الاستئصال الجراحي هو العلاج المفضل على أساس الاستئصال الجزئي أو الجذري للمثانة في حالات الأورام الخبيثة. يعد التحضير الطبي لورم المستقدمات قبل العملية الجراحية نقطة أساسية للغاية لتجنب المضاعفات.

يتميز التطور بخطر التكرار المتأخر. وبالتالي ، فإن المتابعة طويلة الأمد والوقاية من خلال الدراسة الجينية في حالة الأشكال الوراثية ضرورية.



ANNEXES



I. RAPPEL ANATOMIQUE DE LA VESSIE

La vessie est un organe musculo-membraneux, intermédiaire aux uretères et à l'urètre, et dans laquelle l'urine, sécrétée de façon continue par les reins, s'accumule et séjourne dans l'intervalle des mictions, jouant ainsi le rôle d'un réservoir.

1. Situation

La vessie, à l'état de vacuité, est située entièrement dans la cavité pelvienne appliquée sur la face postérieure de la symphyse pubienne et sur la partie antéro supérieure du plancher pelvien. Quand elle est distendue, elle est de forme ovoïde et fait saillie dans l'abdomen.

Chez l'homme elle est en avant des vésicules séminales et du rectum et au-dessus de la prostate.

Chez la femme : elle est en avant de l'utérus et du vagin, et au-dessus du diaphragme pelvien.

La vessie pleine présente une paroi supérieure qui ascensionne et déborde le bord supérieur de la symphyse pubienne, devenant abdomino-pelvienne.

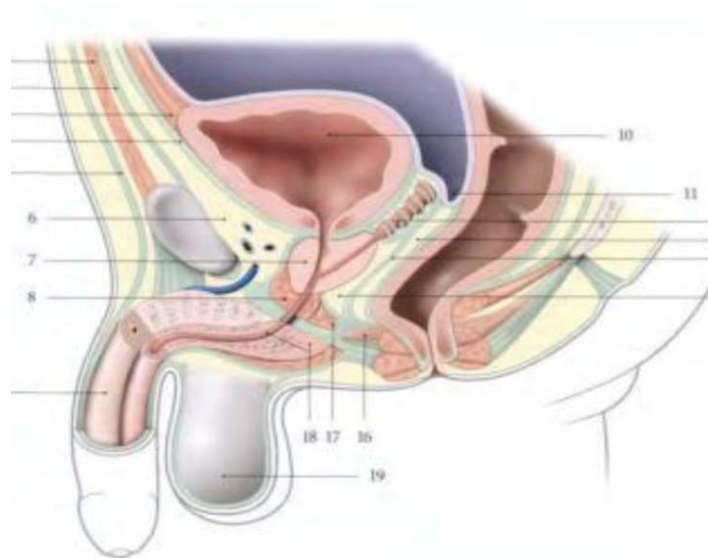


Figure 23 : Situation de la vessie chez l'homme (coupe sagittale médiane). (87)

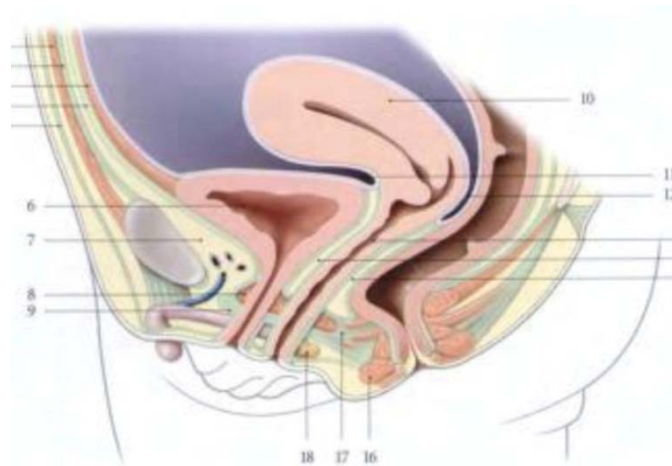


Figure 24 : Situation de la vessie chez la femme (coupe sagittale médiane). (87)

2. Configuration interne

A la cystoscopie, sur un fond jaune brillant transparaît le réseau vasculaire, très ténu et irrégulièrement disposé ; autour du col, les vaisseaux prennent une disposition radiée.

Régulière et lisse chez l'enfant, la paroi inférieure présente chez l'adulte des saillies qui s'accroissent avec l'âge, pour donner chez le sujet âgé des colonnes qui s'anastomosent entre-elles.

Le fundus vésical (ou base de la vessie) est subdivisé en deux régions, le trigone vésical et la fosse rétrotrigonale.

2.1. Le trigone vésical :

Il revêt la forme d'un triangle limité par les ostiums interne de l'urètre et urétériques.

- Les ostiums urétériques, postérieurs et latéraux, ont l'aspect de petites fentes rouges. Ils sont situés à 2.5cm environ l'un de l'autre et à 2 à 3 cm en arrière de l'ostium urétral interne. Entre ces deux orifices s'étend un bourrelet transversal peu accusé chez la femme, le pli interurétérique.

- L'ostium interne de l'urètre est situé en avant et en bas. Point le plus déclive de la vessie, il a la forme d'une fente transversale. Chez l'homme, la lèvre postérieure présente parfois un replis muqueux, l'uvule vésicale, qui disparaît lorsque la vessie est distendue.

2.2. La fosse rétrotrigonale :

Située en arrière du bourrelet interurétral, sa profondeur s'accroît avec l'âge.



Figure 25 : Muqueuse vésicale vue en cystoscopie (88).

3. Structure interne

La vessie est formée de 3 tuniques : externe, moyenne et interne.

a. La tunique externe :

Elle comprend une tunique adventice et une séreuse.

- **L'adventice ou fascia vésical :** Couche conjonctive qui est inexistante sur la face supérieure recouverte du péritoine. Elle est riche en petits amas ganglionnaires autonomes.
- **La séreuse :** Dépendante du péritoine pelvien, adhère à la face supérieure d'autant plus intimement qu'on se rapproche de l'apex vésical.

b. La tunique moyenne ou detrusorurinae :

Elle est constituée de myocytes lisses formant dans leur ensemble un muscle plexiforme et de tissu conjonctif représentant 57% de sa structure.

Elle contient des ganglions intra muraux autonomes.

La stratification en trois couches n'est apparente que près du col.

- Couche externe : prédominance des faisceaux longitudinaux,
- Couche moyenne : prédominance des faisceaux circulaires,
- Couche interne : prédominance des faisceaux longitudinaux.

c. La tunique interne :

Elle représente des plis de vacuité qui s'effacent par la distension Elle est constituée d'un épithélium, l'urothélium, reposant sur une lamina propria. L'urothélium est un épithélium polymorphe.

Dans le trigone urinaire, sont localisées de petites glandes mucoïdes, les glandes trigonales.

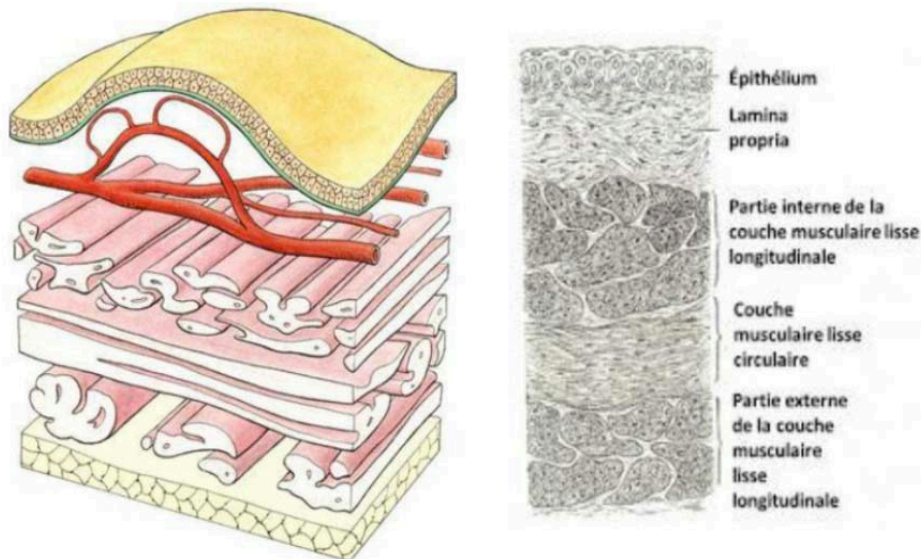


Figure 26 : Coupe histologique de la paroi de la vessie : disposition particulière des fibres musculaires (89).

II. SYSTEME PARAGANGLIONNAIRE NORMAL

1. Système paraganglionnaire et système neuroendocrinien diffus

Le système paraganglionnaire fait partie d'un vaste ensemble anatomo-fonctionnel appelé, le Système Neuro-Endocrinien Diffus (SNED) anciennement dénommé système Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD). Le système APUD, décrit par Pearse (61), englobait l'ensemble des cellules capables de capter dans la circulation sanguine des précurseurs d'amines et de les décarboxyler. Ces unités fonctionnelles ont pu être séparées en deux groupes :

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

L'abondance du système APUD au profit de celui, plus large, de SNED provient des contestations sur l'origine embryologique des cellules APUD. En effet, les expérimentations de Douarin, tout en confirmant la même origine neuroectodermique des cellules paraganglionnaires et cellules C de la thyroïde, ont démontré l'origine distincte endodermique des tumeurs carcinoïdes du tube digestif, remettant en cause l'unicité du groupe APUD (62).

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

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

- Tumeurs neurales (neuroblastomes, phéochromocytomes, paragangliomes),
- Tumeurs épithéliales (tumeurs carcinoïdes, tumeurs neuroendocrines éparées) (63).

Tableau VI : Cellules du Système Neuro-Endocrinien Diffus (SNED) (63)

Cellules dérivées de :		
Tube neural	Crête neurale (Neuroectoderme)	Endoderme
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cellules endocrines de l'épiphyse ▪ Cellules endocrines de l'hypothalamus ▪ Cellules endocrines de l'antéhypophyse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phéochromocytes de la médullosurrénale ▪ Cellules principales des paraganglionsextrasurrénaliens ▪ Neuroblastes cervico-faciaux et somatiques ▪ Cellules C de la thyroïde ▪ Cellules SIF (Small I intensely Fluorescent) ▪ Mélanocytes ▪ Cellules principales des parathyroïdes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cellules endocrines du pancréas ▪ Cellules endocrines du tube digestif

2. EMBRYOLOGIE

Les paraganglions, dérivant du neuroblaste, sont développés à partir de cellules d'origine ectodermique, issues de la crête neurale (64).

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 pour constituer la crête neurale.

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

- D'une part en **sympathoblastes**, à l'origine des neurones sympathiques périphériques :
 - Certains migrent peu et forment les neurones des ganglions sympathiques latérovértébraux.
 - D'autres migrent plus loin pour donner les neurones des ganglions sympathiques préviscéraux (plexus intrathoraciques, ganglions coeliaques, mésentériques, plexus hypogastrique) et les neurones intra-viscéaux (plexus de Meissner et d'Auerbach du tube digestif).
- D'autre part en **phéochromoblastes** qui ont acquis des propriétés sécrétoires en devenant des cellules neuro-glandulaires généralement satellites des ganglions sympathiques d'où le nom de paraganglions.

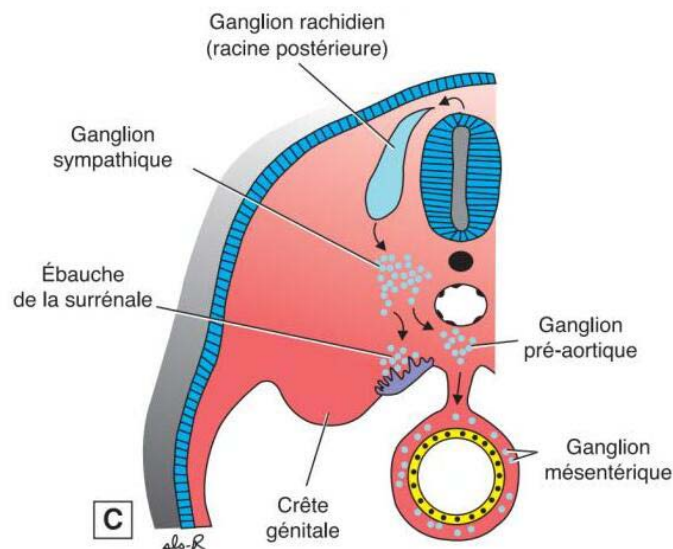


Figure27 : Migration des cellules des crêtes neurales contribuant à un ensemble de structures parmi lesquelles les neurones des ganglions spinaux, les chaînes ganglionnaires sympathiques, la médullosurrénale. (64)

Au niveau du plexus coeliaque et vers la 7ème semaine de la vie intra-utérine, certains des paraganglions entrent en contact avec l'ébauche de la corticosurrénale et sous la protection de celle-ci, échappent à la dégénérescence post-natale pour former la médullosurrénale. Ces cellules paraganglionnaires migrent durant la vie embryonnaire (cinquième semaine) le long des axes vasculo-nerveux, qui facilitent ou limitent leur migration.

Il existe deux types de paraganglions :

➤ **Les paraganglions branchiomériques :**

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

Ils ont en commun leur :

- Siège cervico-médiastinal supérieur,
- Structure histologique semblable à celle du corpuscule carotidien,
- Innervation par les nerfs IX et X.

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

➤ **Les paraganglions métamériques :**

Ils relèvent de la métamérisation thoracique et abdominale et sont satellites des ganglions de la chaîne sympathique jusqu'en région lombo-sacrée. Le paraganglion le plus volumineux est la médullosurrénale, mais il en existe également au niveau de l'aorte, des ostiums des artères rénales, à la bifurcation iliaque, comprenant l'organe de Zuckerkandl, de topographie paraaortique, 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 se subsister à l'âge adulte sous la forme de groupes cellulaires microscopiques, à l'exception des localisations carotidiennes et para-aortiques. Ce tissu est fonctionnel dès la fin du quatrième mois de la vie embryonnaire, sécrétant une série d'hormones (adrénaline, noradrénaline, sérotonine,...) puis régresse ensuite lors de la mise en fonction de la médullosurrénale.

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. Il comprend les cellules :
 - De la chaîne parasympathique,
 - De la chaîne sympathique,
 - Du système viscéral autonome.

3.1. Les cellules de la chaîne parasympathique

a. Les paraganglions du système branchiomérique

a.1. Paraganglion jugulotympanique :

Il s'agit en fait de deux localisations différentes mais non différenciables macroscopiquement l'une de l'autre, développées à l'intérieur de l'os temporal (63)

a.2. Paraganglion intercarotidien ou corpuscule carotidien :

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

a.3. Paraganglion orbitaire :

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

a.4. Paraganglion sous-clavier :

Il est constitué de plusieurs groupes cellulaires situés :

- Au niveau de la division du tronc artériel brachio-céphalique à droite,
- En dedans de l'artère sous clavière à gauche,
- Sur la face antérieure de la crosse aortique, juste après la naissance de l'artère sous-clavière gauche. Son innervation dépend du pneumogastrique (65).

a.5. Paraganglions laryngés :

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

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

Les paraganglions inférieurs se situent soit en regard de l'articulation cricothyroïdienne, soit entre le cartilage cricoïde et le premier anneau trachéal (66).

a.6. Paraganglions aortico-pulmonaires :

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

a.7. Paraganglion coronaire :

Tels que définis par BECKER, ces paraganglions sont localisés au niveau des tissus conjonctifs situés entre l'aorte ascendante et le tronc pulmonaire, selon les positions ventrales ou dorsales.(67)

a.8. Paraganglion pulmonaire :

Il se trouve dans l'adventice de l'artère pulmonaire, BLESSING et HORA ont illustré une très large distribution des paraganglions dans le poumon du fœtus; ceci peut représenter une source de paragangliomes pulmonaires. La mise en évidence physiologique de chémorécepteurs pulmonaires a aussi été rapportée.(68)

b. Les paraganglions du système vagal

Ce sont des amas cellulaires épars, au nombre de 1 à 6 de chaque côté, mesurant entre 0,3 et 0,6 mm. On peut les retrouver tout au long du trajet du nerf vague. Cependant, leurs sites de prédilection restent la bifurcation carotidienne et le ganglion plexiforme.(69,70).

Ces cellules sont retrouvées :

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

Leur innervation est d'origine vagale.

3.2. Les cellules de la chaîne sympathique

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

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

L'organe de Zuckerkandl représente le groupe le plus volumineux, parfois individualisable macroscopiquement à l'état physiologique chez l'adulte, sous forme d'un reliquat fibreux (71).

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

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

3.3. Les cellules du système viscéral autonome (68)

Ces tissus paraganglionnaires se situent à proximité ou au sein même des organes des cavités : thoracique, abdominale ou pelvienne, au niveau des parois myocardiques, des tissus bronchiques, du hile hépatique, du tube digestif, des plexus prostatiques, utéro vaginaux ou encore vésico-urétraux.

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

Les paragangliomes vésicaux sont souvent localisés sur le dôme, le trigone (41 % des cas), ou les orifices urétéraux (34 % des cas) (72).

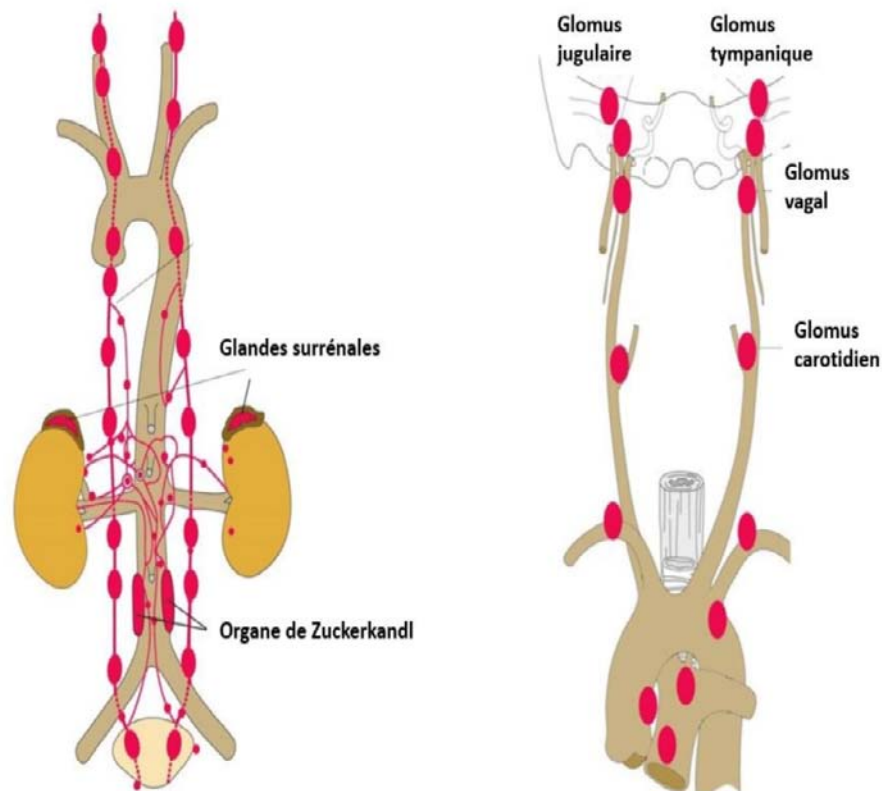


Figure 28 :Localisations possibles des phéochromocytomes et paragangliomes (73)

4. PHYSIOLOGIE

La fonction précise des paraganglions est longtemps restée méconnue.

Leur localisation préférentielle le long des axes vasculo-nerveux (gros vaisseaux du cou, aorte thoracique et abdominale) explique leur rôle physiologique d'homéostasie, avec possibilité de réponse rapide (proximité vasculaire) sous la dépendance d'une régulation neurologique (proximité d'éléments nerveux) (74).

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

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

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

- Une plus forte prévalence de paragangliomes carotidiens a été rapportée chez des populations soumises à une hypoxie chronique: sujet vivant à haute altitude (>2000 m), insuffisants respiratoires chroniques (75,76,77).
- Un dysfonctionnement des paraganglions a été avancé pour expliquer les troubles hémodynamiques des sujets souffrant du syndrome d'apnées de sommeil (77).
- D'autres auteurs ont rapporté des désordres cardiovasculaires (accès d'hypertension labile, hypotension orthostatique sévère, tachycardie) secondaires à l'exérèse bilatérale de paragangliomes carotidiens (75,76). Les auteurs expliquent ces complications par la perte bilatérale de la fonction baroréceptrice du sinus carotidien secondaire à une dénervation chirurgicale.

Ceci est en faveur du rôle régulateur du paraganglion carotidien au sein du complexe « sinus carotidien-paraganglion carotidien » : le paraganglion carotidien fonctionne comme un stimulateur du système cardiovasculaire (via la sécrétion de catécholamines) et le sinus carotidien contrebalance ces effets par une action de type vagal (bradycardie, vasodilatation, hypotension artérielle).

5. BIOCHIMIE

Les structures appartenant au système neuro-endocrinien diffus peuvent transformer les amines en neurotransmetteurs.

La synthèse des catécholamines se fait principalement dans les cellules des paraganglions (médullosurrénales, corpuscules carotidiens, etc).

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

Chez l'humain, il en existe trois principales subsatnaces :

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

5.1. Synthèse des catécholamines (78)

La biosynthèse des catécholamines se fait en quatre étapes à partir d'un précurseur qui est la tyrosine (78,79), 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 bêta hydroxylase.

- La méthylation de la noradrénaline en adrénaline: cette méthylation se fait sous l'influence de la phényl-éthanolamine -N-méthyl transférase qui est une enzyme spécifique de la médullosurrénale.

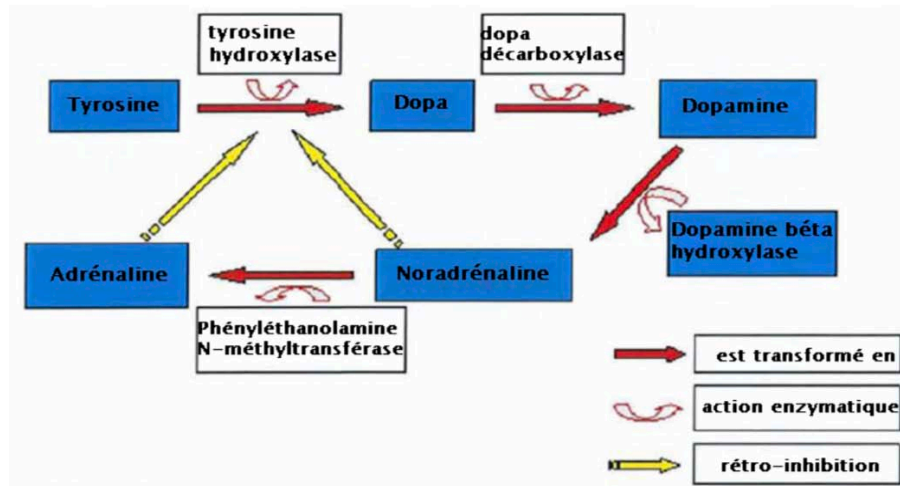


Figure 29 : Biosynthèse des catécholamines. (78)

5.2. Catabolisme des catécholamines

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

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

- COMT:catécholoxy-méthyl transférase.
- MAO: monoamine oxydase.
- ❖ **La méthylation** : Elle se fait sous l'effet de la COMT qui agit sur l'adrénaline ou la noradrénaline et les transforment respectivement en métanéphrine et normétanéphrine. Ce bloc méta-normétanéphrine représente 20 à 40% des catécholamines.
- ❖ **La désamination oxydative de la chaîne latérale**: Elle se produit sous l'effet de la MAO et donne l'acide dihydroxy-mandélique à partir de l'adrénaline et de la

Noradrénaline et l'Acide Vanyl-Mandélique (VMA) à partir de la métanéphrine et de la norméтанéphrine.

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

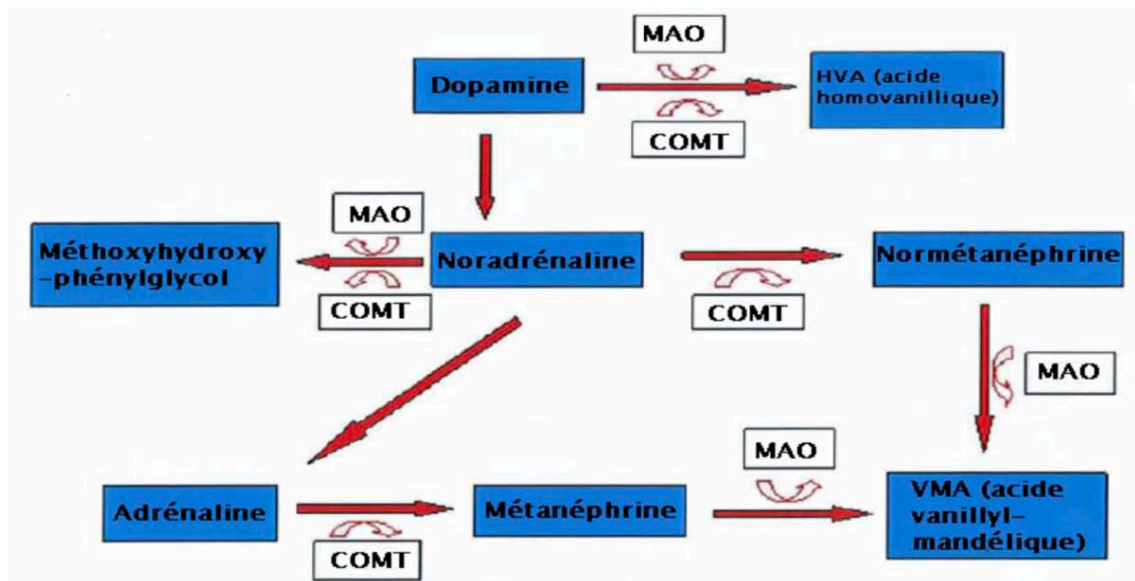


Figure 30 : Catabolisme des catécholamines. (78)

5.3. Élimination 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 VanylMandélique).
- HVA (Acide homovanillique).
- Très peu d'adrénaline, noradrénaline, dopamine.
- Bloc méта-norméтанéphrine.
- Autres métabolites sous formes de traces tels que : MHPG (3Méthoxy-4-hydroxyphényl-glycol).

5.4. Régulation des catécholamines :

a. Inhibition par rétrocontrôle :

Elle s'exerce par l'intermédiaire 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.

b. 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 (81) :

- 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.

c. Inactivation physiologique des catécholamines :

Pour les catécholamines circulantes, il s'agit du captage au niveau des terminaisons nerveuses des tissus cibles. Pour celles de la synapse, il s'agit du recaptage dans la terminaison synaptique. Cette inactivation physiologique est un mécanisme qui permet d'épargner les catécholamines libérées en excès. (82,83)

5.5. Effets 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 » (80) :

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

La stimulation :

- Alpha-adrénergique déclenche une vasoconstriction artériolaire, excepté au niveau cardiaque.
- Béta-adrénergique entraîne la dilatation des vaisseaux, des muscles squelettiques et du cerveau. Elle provoque également le relâchement des muscles bronchiques et augmente surtout le rythme et la force de contraction 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. (81)

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.

6. HISTOLOGIE

6.1. Microscopie optique

L'aspect histologique du paraganglion est celui de plusieurs lobules ronds, ovoïdes ou polygonaux, de 400 µm de diamètre. Ils sont composés de petits amas cellulaires (=nids de Zellballen = "balles de cellules"), cernés par un liseré réticulinique, et entourés par du tissu

conjonctif parcouru de vaisseaux et de nerfs. Les fibres nerveuses, myélinisées dans les plans péri-lobulaires, perdent leurs gaines de myéline lorsqu'elles pénètrent dans ces nids cellulaires. Ces nids alvéolaires, d'environ 80 µm de diamètre, représentent l'unité architecturale des paraganglions, et renferment 3 à 6 cellules en moyenne. Ces structures sont disposées en cordons dits endocrinoides. (84)

On observe deux types de cellules :

- Les cellules principales (chiefcells) ou de type I (paraganglionnaire) polygonales sont les plus nombreuses. Ces cellules principales ont un cytoplasme amphophile finement granuleux (ces granulations contenant des catécholamines). Les noyaux sont ronds ou ovoïdes, à chromatine finement granuleuse, avec de petits nucléoles. Deux types de cellules principales ont été décrites : cellules "claires" et cellules "sombres". Il n'a pas été mis en évidence de correspondance entre l'aspect cellulaire et le caractère fonctionnel.
- Les cellules sus-tentaculaires ou de type II, ce sont des cellules de soutien aplaties, ces cellules représentant 35 à 45% des cellules des paraganglions, ont un noyau allongé, fusiforme, hyperchromatique et un cytoplasme pâle aux limites mal visibles. Localisées en périphérie des amas de cellules neuroendocrines, elles ressemblent beaucoup aux cellules de Schwann tant en microscopie optique qu'électronique; elles émettent des prolongements cytoplasmiques dans les amas des cellules neuroendocrines et autour des axones.

6.2. Microscopie électronique

Les études ultra-microscopiques des paraganglions sont peu nombreuses en raison de la dégradation post-mortem des prélèvements. (85)

Les cellules principales (ou de type I) présentent un noyau rond ou ovalaire avec une chromatine dense uniformément répartie, contenant parfois un ou deux nucléoles de grande

taille et de forme arrondie. Dans le cytoplasme finement granuleux les organites sont abondants, l'appareil de synthèse bien développé, les ribosomes libres en faible quantité. Il peut être retrouvé des filaments, des cils et des corps lipidiques. On note une interdigitation en mosaïque du cytoplasme cellulaire, parfois avec encerclement partiel d'une cellule par une autre. Les cellules sombres ont souvent une abondante concentration de granules neurosécrétoires. Ces granules ont un noyau dense avec un étroit halo symétrique avant la membrane limitante. Les diamètres des granules sont de 50 à 200 nm.

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

- Les cellules claires avec des granules sphériques à contours réguliers, le cytoplasme réagit fortement à l'haematoxyline, contient des vacuoles à contours irréguliers formant un syncytium avec les cellules adjacentes. Leur noyau est rond ou ovoïde, d'environ 7 µm de diamètre qui a une apparence caractéristique de vésicule ouverte.
- Les cellules sombres ont de nombreuses petites mottes de chromatine qui lui donne une apparence grossièrement granulaire avec des grains irréguliers polyédriques. Le cytoplasme a une bordure mieux définie et contient des vésicules cytoplasmiques denses typiques des cellules du SNED.

Le halo clair qui cerce le noyau dense du granule, contient des amines biogènes comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. Ces amines sont supposées être associées à la fonction chémoréceptrice, mais les mécanismes impliqués ne sont pas encore clairs. La forme, la largeur du halo clair et la densité électronique du centre, dépendent de la nature de l'amine ou du peptide secrété. (85)

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

Les cellules sustentaculaires (de type II) ont un noyau de petite taille, de forme irrégulière avec une chromatine disposée en motte et un nucléole proéminent. Le cytoplasme contient des organelles clairsemées de petites quantités, de réticulum endoplasmique et des filaments fins (action-like). Les cellules sustentaculaires en contact avec les cellules principales ont de longs prolongements cytoplasmiques de type axonal. (85)

6.3. Caractérisations immunohistochimiques

La présence des catécholamines dans les paraganglions est recherchée par colorations spécifiques sur des coupes paraffinées ou parfois cryopréservées (80) :

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

Les techniques immunohistochimiques sont actuellement les plus utilisées :

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

Des réactions plus anciennes étaient utilisées dans le passé : la réaction chromaffine ou réaction de Henlé (qui pigmentait en brun les catécholamines par le bichromate de potassium),

dépendait de la quantité de catécholamines intra-cellulaire, et était peu sensible avec des résultats capricieux. Elle met en évidence la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine mais n'est pas spécifique de ces substances. Elle a été la base de la classification des paraganglions chromaffines et non chromaffines ; cette dernière est désuète.

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

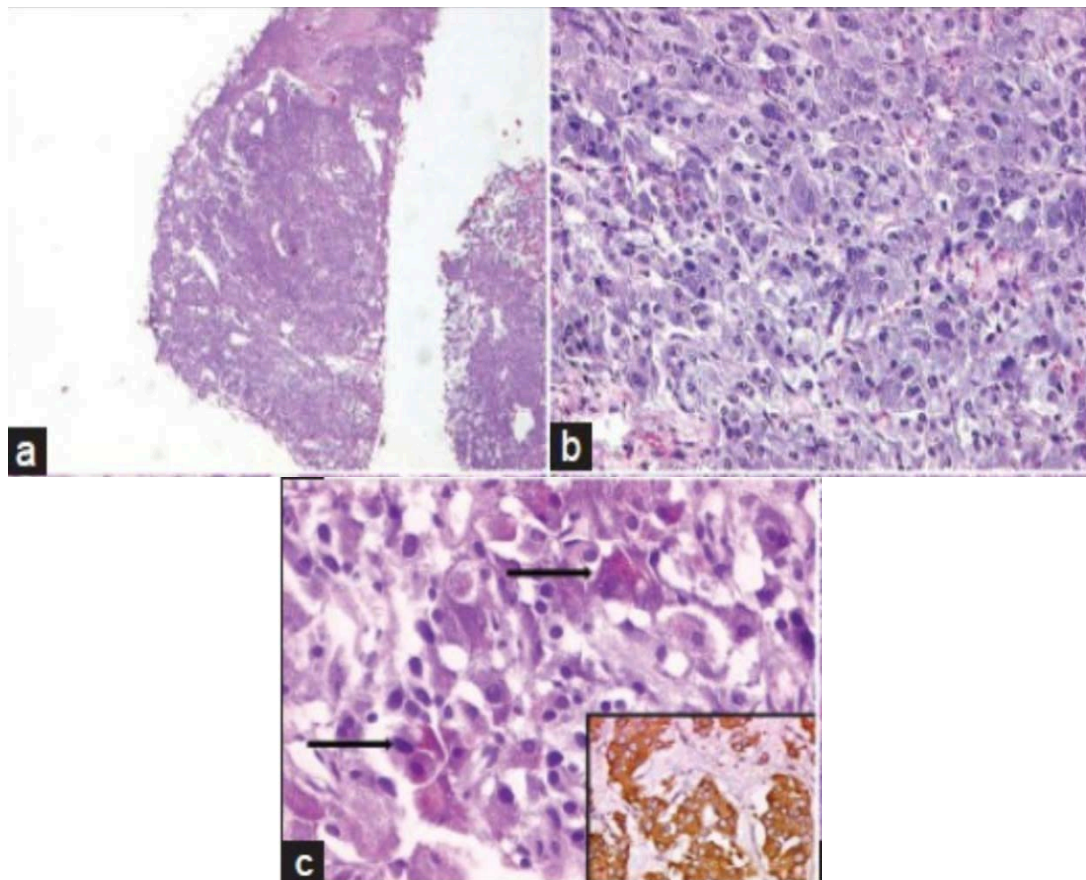


Figure 31 :Aspect anatomopathologique d'un paragangliome vésical sur copeaux de RTUV. a : grossissement d'origine $\times 40$ montrant des cellules ayant un cytoplasme amphophile. b : grossissement original $\times 100$, montrant le "Zellballen" caractéristique ou modèle avec des vaisseaux sanguins délicats intercalés entre les cellules tumorales. c : grossissement original $\times 100$, montrant une forte positivité à la chromogranine (86)



BIBLIOGRAPHIE



1. **Kjaergaard J.**
Anatomy of the non-chromaffin paraganglion
Arch Pathol Lab Med 2000;99:123,72.
2. **Hartmut PH Neumann, MD, William F. Young, Jr., MD, Charis Eng, MD, Ph.D**
Pheochromocytoma and Paraganglioma
August 8, 2019 N Engl J Med 2019
3. **Benn D, Bertherat J, Burgess J, Byth K**
Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma paraganglioma syndromes.
J Clin Endocrinol Metab 2006;91:827-36.
4. **Rumiko Sugimura, Takashi Kawahara, Go Noguchi, Daiji Takamoto, Koji Izumi, Jun-ichi Teranishi, Yasuhide Miyoshi, Masahiro Yao, Masako Otani, and Hiroji Uemura**
Functional paraganglioma of the bladder: Both radiographic-negative and laboratory-negative case
IJU Case Rep. 2019 Jul; 2(4): 174-177.
5. **Hajji F, Benazzouz A, Hammoune N.**
Functional Bladder Paraganglioma as an Incidental Finding During Infertility Workup.
Cureus 13(10): e18815. doi:10.7759/cureus.18815 (October 16, 2021)
6. **Zhang B, Fu Z, Liu L, Qiao B, Liu C.**
Non-functional paraganglioma of urinary bladder managed by transurethral resection.
Int Braz J Urol. 2019 Sep-Oct;45(5):910-915. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0604.
PMID: 31038858; PMCID: PMC6844347.
7. **Zhang J, Bai X, Yuan J, Zhang X, Xu W, Ye H, Wang H.**
Bladder paraganglioma: CT and MR imaging characteristics in 16 patients.
Radiol Oncol. 2021 Dec 30;56(1):46-53. doi: 10.2478/raon-2021-0055. PMID: 34973050; PMCID: PMC8884856.
8. **Zhai H, Ma X, Nie X, Li H, Peng C, Li X, Zhang Y, Zhang X**
Paraganglioma of the urinary bladder: a Series of 22 cases in a single center
Clinical Genitourinary Cancer (2017), doi:10.1016/j.cigc.2017.03.010.
9. **Beilan, J.A., Lawton, A., Hajdenberg, J.**
Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature.
BMC Urol 13, 22 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2490-13-22>

10. **Muhammad S, Yousaf A, Qayyum A,**
Paraganglioma of Urinary Bladder in a Pediatric Patient.
Cureus 13(3): e13964. doi:10.7759/cureus.13964 (March 18, 2021)
11. **Rajkumar B, Sahai R, Singh D**
Primary Neuroendocrine Tumor of Urinary Bladder: A Case Report of an Unusual Occurrence.
Cureus 14(2): e22720. doi:10.7759/cureus.22720
12. **Priyadarshi V, Pal DK**
Paraganglioma of urinary bladder.
Urol Ann. 2015, 7:402-404.
13. **Yoo KH, Choi T, Lee HL, Song MJ, Chung BI.**
Aggressive Paraganglioma of the Urinary Bladder with Local Recurrence and Pelvic Metastasis.
Pathol Oncol Res. 2020 Oct;26(4):2827-2829. doi: 10.1007/s12253-020-00841-z. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32548698.
14. **Lu H, Male M, Jiang K, Ye Z, Song D, Xia D.**
Signification clinique des classifications fonctionnelles et anatomiques dans le paragangliome de la vessie urinaire.
Urol Oncol. 2019 ; 37 : 354. doi : 10.1016/j.urolonc.2019.01.027. e9-17.
15. **Hartmut P.H. Neumann, M.D., William F. Young, Jr., M.D.,and Charis Eng, M.D., Ph.D.**
Pheochromocytoma and Paraganglioma
N Engl J Med 2019; 381:552 August 8, 2019
16. **Eric Baudin**
Les paragangliomes et phéochromocytomes malins
Gustave Roussy octobre 2013
17. **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
18. **Jiuping Liang, Hengguo Li, Likun Gao, Liang Yin, Lei Yin, Jiawen Zhang**
Bladder Paraganglioma: Clinicopathology and Magnetic Resonance Imaging Study of Five Patients
UROLOGICAL ONCOLOGY Vol 13 No 02 March-April 2016 2608

19. **S. AMINE, Z. DAHAMI, I. SARF**
Les paragangliomes Service d'urologie. Hopital Ibn Tofail.
CHU Mohammed VI. Marrakech (2011)
20. **Malik AA, Afandi B, Jamil G,**
Paraganglioma of urinary bladder
Case Reports 2013;2013:bcr2013010063.
21. **Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, JacobsMC**
Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma.
Ann Intern Med 1999 ; 123 :101-109.
22. **Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Lineham WM, Mannelli M, Friber GP**
Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?
JAMA. 2002; 287 : 1427-34.
23. **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
24. **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.
25. **Herbomez M, Rouaix N, Bauters C, Wémeau JL.**
Diagnostic biologique des phéochromocytomes et paragangliomes.
La presse médicale, 2009;38:927-934
26. **PROYE C.**
Phéochromocytomes.
Monographies de l'association française de chirurgie : chirurgie des glandes
27. **I. BENHAMMOU, J. EL AMMARI, H. FARIH**
Paragangliome vésical
Service d'urologie à l'hôpital Hassan II de Fès (2017)

28. **Sharma AP, Bora GS, Mavuduru RS, Panwar VK, Mittal BR, Singh SK**
Management of bladder pheochromocytoma by transurethral resection
Asian J Urol. 2019 Jul;6(3):298–301. doi: 10.1016/j.ajur.2018.05.010. Epub 2018 May 26. PMID: 31297323; PMCID: PMC6595095.
29. **Saha A, Saha K, Sarkar N,**
Paraganglioma of Urinary Bladder: An Uncommon Entity (August 17, 2021) in
Uropathology.
Cureus 13(8): e17265. doi:10.7759/cureus.17265
30. **Stevens A, Low J.**
The ultrastructure and organization of chromaffin cells in the normal adrenal medulla.
Human histology. 1997;2:271–2.
31. **Eric Baudin, Mouhammed Amir Habra, Frederic Deschamps, Gilbert Cote, Frederic Dumont, Maria Cabanillas, J Arfi-Roufe, A Berdelou, Bryan Moon, Abir Al Ghuzlan, Shreyaskumar Patel, Sophie Leboulleux, and Camilo Jimenez**
THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma
European Society of Endocrinology 2014
32. **Darlong V, Pandey R, Garg R, Kumar S, Punj J.**
Perioperative concerns of recurrent urinary bladder pheochromocytoma with skeletal metastasis.
Singapore Med J. 2012 Feb;53(2):e40–1. PMID: 22337201.
33. **Gokhan Sonmez , Sevket Tolga Tombul , Abdullah Golbasi , Turev Demirtas , Hulya Akgun , Abdullah Demirtas**
Symptomatic paraganglioma of the urinary bladder: A rare case treated with a combined surgical approach
Urology Case Reports November 2020, 101290
34. **Cerena Moreno Ruben Mercado Santos, Robert Burns, Wen Cai Zhang**
Succinate Dehydrogenase and Ribonucleic Acid Networks in Cancer and Other Diseases
Department of Cancer Division, Burnett School of Biomedical Sciences, College of Medicine, University of Central Florida, 6900 Lake Nona Blvd, Orlando, FL 32827, USA
35. **Sun Gook Ahn, Hoon Jang, Dong Seok Han, Jung Uee Lee, Seung Mo Yuk**
Transurethral resection of bladder tumour (TURBT) as an optional treatment method on pheochromocytoma of the urinary bladder
Can Urol Assoc J. 2013 Jan–Feb; 7(1–2): E130–E134.

36. **Wen C, Tsai C, Yu C,**
Modified Dual Docking Robotic Surgery for Hereditary Paraganglioma–Pheochromocytoma Syndrome.
Cureus 13(8): e16947. doi:10.7759/cureus.16947 (August 06, 2021)
37. **Lei Y, Tong S, Zu X, Li Y, He W, Hu X, Liu W, Wang Z, Qi L, Chen M.**
Extraperitoneal and transperitoneal laparoscopic partial cystectomy for benign non-urothelial bladder tumors: an initial experience.
Urol Int. 2015;94(2):149–55. doi: 10.1159/000366067. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25359449.
38. **Beilan JA, Lawton A, Hajdenberg J,**
Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature.
BMC Urol, 2013; 13: 22.
39. **You D, Ren R, Chen E, Chen S, Wang D, Liu J.**
Radiotherapy for urinary bladder pheochromocytoma with invasion of the prostate: A case report and literature review.
Mol Clin Oncol. 2016 Jun;4(6):1060–1062. doi: 10.3892/mco.2016.820. Epub 2016 Mar 17. PMID: 27313863; PMCID: PMC4888043.
40. **Druce MR, Kaltsas GA, Fraenkel M, Gross DJ, Grossman AB.**
Novel and evolving therapies in the treatment of malignant phaeochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001).
Hormone and Metabolic Research 2009 41 697–702.
41. **Oh DY, Kim TW, Park YS, Shin SJ, Shin SH, Song EK, Lee HJ, Lee KW, Bang YJ.**
Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas.
Cancer 2012 118 6162–6170. 51
42. **Gross DJ, Munter G, Bitan M, Siegal T, Gabizon A, Weitzen R, Merimsky O, Ackerstein A, Salm on A, Sella A**
The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R.
Endocrine-Related Cancer 2006 13 535–540.

43. **Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS**
Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors.
Journal of Clinical Oncology 2006 24 401–406.
44. **Jimenez C, Cabanillas ME, Santarpia L, Jonasch E, Kyle KL, Lano EA, Matin SF, Nunez RF, Perrier ND, Phan A**
Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel–Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel–Lindau disease–related tumors.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 386–391.
45. **Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M, Knox JJ**
Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 5–9.
46. **Ayala Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, Caramella C, Anderson P, Al Ghuzlan A, Waguespack SG**
Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012 97 4040–4050.
47. **Katiyar R, Dwivedi S, Trivedi S,**
Non–Functional Paraganglioma of the Urinary Bladder Treated by Transurethral Resection: Report of Two Cases. J Clin Diagn Res, 2016; 10: Xd01–xd03.
48. **Turchini J**
Histopathology 2018;72:97–105
49. **Juhlin, Carl.**
Challenges in Paragangliomas and Pheochromocytomas: from Histology to Molecular Immunohistochemistry.
Endocrine Pathology. 32. 10.1007/s12022–021–09675–0.
50. **Zynger DL.**
Staging–pheochromocytoma and paraganglioma.
PathologyOutlines.com website.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/adrenalpheostaging.html>. Accessed July 20th, 2022.

51. **Hafiz B, Buksh O, Alammari A,**
Concurrent Urinary Bladder Paraganglioma and Adrenal Pheochromocytoma With Succinate Dehydrogenase-B Mutation.
Cureus 13(8): e17350. doi:10.7759/cureus.17350 (August 21, 2021)
52. **Ricketts, C.J.,**
Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer.
The Journal of urology, 2012. 188(6): p. 2063-71.
53. **Vander Heiden, M.G., L.C. Cantley, and C.B. Thompson,**
Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science, 2009. 324(5930): p. 1029-33.
54. **Neumann, H.P.,**
Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. J
AMA, 2004. 292(8): p. 943-51.
55. **Gimenez-Roqueplo, A.P., P.L. Dahia, and M. Robledo,**
An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes.
Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme, 2012. 44(5): p. 328-33.
56. **Yeo H, Roman S.**
Pheochromocytoma and functional paraganglioma.
Curr Opin Oncol 2004 ; 17 : 13-8.
57. **Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EE**
Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features.
Hum Pathol. 1999;211:1168-80.
58. **Sounak Gupta, Jun Zhang, Michael Rivera, Lori A. Erickson**
Urinary Bladder Paragangliomas: Analysis of Succinate Dehydrogenase and Outcome
Endocr Pathol DOI 10.1007/s12022-016-9439-2

- 59. Dattatrya KY, Vedpalsingh TH, Ravikant SU, Gajendra SA, Kiran PS.**
Paraganglioma of Urinary Bladder Presenting as An Early Preeclampsia with Successful Perinatal Outcome After Surgery: A Case Report and Review of Literature.
J Clin Diagn Res. 2015 Sep;9(9):PD01–2. doi: 10.7860/JCDR/2015/14306.6420. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26500945; PMCID: PMC4606274.
- 60. Hsi RS, Welty CJ, Sorensen MD, Koreishi AF, Wessells H.**
Combined partial cystectomy and cesarean delivery in a pregnant female with bladder pheochromocytoma.
Can J Urol. 2013 Feb;20(1):6646–8. PMID: 23433139.
- 61. 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.
- 62. Douarin N-L, Teillet M, Couly G.**
Chimères embryonnaires et développement du système nerveux.
Méd Sci. 2002;6:228–44.
- 63. Terracol J, Guerrier Y, Guiber H.**
Système neuroendocrinien diffus et le système paraganglionnaire.
Paris: Masson; 2000.
- 64. Thomas Sadler, Jan Langman**
Embryologie médicale: 9e édition française / 13e édition américaine
- 65. Kjaergaard J.**
Anatomy of the non-chromaffin paraganglion
Arch Pathol Lab Med 2000;99:123,72.
- 66. Baysal BE.**
Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia.
J Med Genet 2002; 39: 617–622.
- 67. Becker A-E.**
The glomera in the region of the hearth and great vessels. A microscopic-anatomical and histochemical study.
Thesis : university of Amsterdam, 1995.

68. **Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH.**
Extra-adrenal pheochromocytoma.
J Urol2002;147:1-10.
69. **Lack EE, Cubilla A, Woodruff JM, Lieberman PH.**
Extra-adrenal paragangliomas of the head: a clinicopathologic study of 12 tumors.
Am J Surg Pathol1998;4:109-20.
70. **Lawson W.**
The neuroendocrine nature of the paraganglion cells: an experimental, ultrastructural, and histochemical tissue culture study.
Med Biol 2000;90:120-44.
71. **Zuckerandl 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
72. **Attyaoui F, Nouira Y, Kbaeir I, Benyounes A, Horchani A.**
Le phéochromocytome vésical.
Prog Urol 2000 ;10 : 95-8.
73. **Laurence AMAR**
Protocole National de Diagnostic et de Soins-Phéochromocytomes et Paragangliomes
30 Septembre 2021
74. **McCaffrey TV, Myssiorek D, Marrinan M.**
Head and neck paragangliomas:physiology and biochemistry.
Otolaryngol Clin North Am.2002;34:873-44.
75. **Dundee P, Clancy B, Wagstaff S, Briggs R.**
Paraganglioma: the role of genetic counselling and radiological screening.
J Clin Neurosci2005;12:464-6.
76. **Saldana M, Salem L, Travezan R.**
High altitude hypoxia and chemodectomas.
Hum Pathol2003 ; 4 : 251-263.

77. **Lamblin A, Pigny P, Tex G.**
Paragangliomes : profil clinique et sécrétoire à propos de 39 cas.
Ann Surg 2005;130:157-161.
78. **McCaffrey TV, Myssiorek D, Marrinan M.**
Head and neck paragangliomas: physiology and biochemistry.
Otolaryngol Clin North Am.2002;34:873-44.
79. **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.
80. **Stevens A, Low J.**
The ultrastructure and organization of chromaffin cells in the normal adrenal medulla
Human histology.
1997;2:271-2.
81. **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.
82. **Dundee P, Clancy B, Wagstaff S, Briggs R.**
Paraganglioma: the role of genetic counselling and radiological screening.
J Clin Neurosci2005;12:464-6
83. **Saldana M, Salem L, Travezan R.**
High altitude hypoxia and chemodectomas.
Hum Pathol2003 ; 4 : 251-263.
84. **Korbi S, Kapanci Y, Widgren S.**
Le paragangliome malin du duodénum : Etude immunohistochimique et ultrastructurale
d'un cas.
Ann. Pathol ; 2007, 7 : 47-55.
85. **Jago R, Smith P, Heath D.**
Electron microscopy of paraganglioma.
Arch Pathol Lab Med 1996;108:717-22.

- 86. Santosh Menon, Pankaj Goyal, Pallavi Suryawanshi, Hemant Tongaonkar, Amit Joshi, Ganesh Bakshi, Sangeeta Desai**
Paraganglioma of the urinary bladder: A clinicopathologic spectrum of a series of 14 cases emphasizing diagnostic dilemmas
Indian Journal of Pathology and microbiology 17-Apr-2014
- 87. Pierre Kamina**
Anatomie clinique humaine
- 88. IUGA Office**
Cystoscopy 2011
- 89. Gigante**
Rein et voies urinaires
UE 4

قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بَادِلَةً وَسَعِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَدَاهِ.
وَأَن أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِّيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

**ورم المستقمتات في المثانة:
طرق التشخيص والإدارة العلاجية
(حول 5 حالات)**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم **2022/10/25**
من طرف

السيدة حنان أبو عزام

المزدادة في 2022/10/25 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ورم المستقمتات - الكيمياء النسيجية المناعية - الكرومافين - المثانة - العلاج.

اللجنة

الرئيس

اسماعيل صرف

السيد

أستاذ مبرز جراحة المسالك البولية

المشرف

زكريا داحمي

السيد

أستاذ مبرز جراحة المسالك البولية

الحكم

حنان الرايس

السيدة

أستاذة مبرزة التشريح المرضي

