



Extrait du Campus de Neurochirurgie

<http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article362>

Hémangioblastomes et tumeurs glomiques

- Etudiant en neurochirurgie - Documents - Livre Neurochirurgie -

Date de mise en ligne : vendredi 16 janvier 2009

Campus de Neurochirurgie

I . HEMANGIOBLASTOMES

A - Définition Archétype des tumeurs vasculaires du système nerveux, histologiquement bénin, l'hémangioblastome est la composante axiale de la phacomatose de VON HIPPEL-LINDAU. Le terme d'hémangioblastome a été forgé en 1928 (CUSHING, 1928) pour dénommer les tumeurs vasculaires du névraxe et les différencier des malformations vasculaires (télangiectasies et angiomes) : les plages de tissu glial qui persistent toujours entre les canaux vasculaires des malformations sont absentes dans les hémangioblastomes. Ceux-ci possèdent des caractères anatomiques, cliniques, biologiques et épidémiologiques qui les différencient des autres tumeurs vasculaires décrites au sein du SNC (méningiomes angioblastiques, hémangioendothéliomes, hémangiopéricytomes) : développement possible à tous les niveaux du névraxe avec un site préférentiel, le cervelet ; fréquence des formes multifocales présentes d'emblée ou se révélant secondairement ; existence de formes familiales ; production et libération possibles d'un facteur érythropoïétique responsable d'une polyglobulie secondaire ; association potentielle d'hémangioblastomes rétinien (tumeurs de VON HIPPEL) et/ou de lésions viscérales de nature dystrophique ou tumorale (complexe de LINDAU) donnant à l'affection (maladie de VON HIPPEL-LINDAU) un caractère protéiforme.

Stricto sensu, le terme d'hémangioblastome définit la tumeur vasculaire du névraxe (et de la rétine), celui d'hémangioblastomatose s'applique aux cas de tumeurs multifocales, et celui de maladie de LINDAU (ou de VON HIPPEL-LINDAU si une tumeur rétinienne est présente) est réservé à l'hémangioblastomatose associée à une lésion extra-axiale du complexe de LINDAU. Actuellement, *sensu lato*, le terme de maladie de VON HIPPEL LINDAU est utilisé chez les patients présentant plus d'un hémangioblastome du névraxe avec ou sans lésion viscérale du complexe du LINDAU, et en cas d'histoire familiale caractéristique.

Un demi-siècle a séparé les présentations princeps des lésions cérébelleuses, rétinien et viscérales, de la synthèse réalisée par LINDAU en 1926. (pour l'historique voir : RESCHE, 1993).

B - EPIDEMIOLOGIE Les hémangioblastomes sont des tumeurs rares : 2,34% de l'ensemble des tumeurs du SNC. La fosse postérieure en constitue le siège préférentiel (92,6%). Malgré cette quasi exclusivité les hémangioblastomes infra-tentoriels représentent moins de 2% des tumeurs intra-craniennes (1,35%) et moins de 8% des tumeurs de la fosse postérieure. Les hémangioblastomes sont un peu plus fréquents chez l'homme que chez la femme avec un sex ratio de 1,5/1 (RESCHE, 1993).

Les hémangioblastomes du névraxe sont des tumeurs de l'adulte. L'âge moyen de découverte est de 31,5 ans pour les hémangioblastomes du tronc cérébral, 32,3 pour les formes sus-tentorielles, 34,9 ans pour les localisations cérébelleuses (RESCHE, 1971). Une révélation symptomatique avant 10 ans et après 65 ans est rare (RESCHE, 1971 ; RESCHE, 1985). Les hémangioblastomes sont d'apparition plus précoce chez la femme que chez l'homme, ceci étant probablement lié au rôle aggravant de la grossesse (RESCHE, 1971). Les hémangioblastomes sont également de révélation plus précoce dans les formes familiales et les formes multi-systémiques et ce dans les deux sexes. L'âge moyen au diagnostic dans les cas familiaux est plus précoce de 5,6 années que dans les cas sporadiques ce qui explique les deux pics de fréquence observés : le premier dans la tranche d'âge de 26-30 ans, le deuxième dans la tranche 36-40 ans (RESCHE, 1971 ; RESCHE, 1985).

C - ANATOMIE-PATHOLOGIQUE 1. *Formes Topographiques- Hémangioblastomes infra-tentoriels* La majorité (94,3%) des hémangioblastomes infra-tentoriels sont localisés dans le cervelet (RESCHE, 1993). Les hémisphères sont 4 fois plus fréquemment atteints que le vermis (RESCHE, 1971). Au niveau du tronc cérébral, les formes ventrales pré-protubérantielles ou pré-bulbaires sont exceptionnelles, les localisations préférentielles étant la partie caudale du plancher du quatrième ventricule à proximité de l'area postrema, la face dorso-latérale du bulbe et la

jonction bulbo-médullaire (RESCHE, 1971 ; RESCHE, 1985). Exceptionnellement (moins de 3 % de l'ensemble des hémangioblastomes de la fosse postérieure) les hémangioblastomes peuvent se développer au sein de la citerne de l'angle ponto-cérébelleux (RESCHE, 1993).

- *Hémangioblastomes supra-tentoriels* Les hémangioblastomes sus-tentoriels peuvent être localisés dans divers sites intra-cérébraux (lobes, corps calleux), ou extra-cérébraux (tige pituitaire, hypophyse, citerne opto-chiasmatique). Ils représentent moins de 1% des tumeurs sus-tentorielles. Depuis l'introduction de l'imagerie par résonance magnétique leur fréquence apparaît plus grande dans le cadre de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU.

2. *Formes macroscopiques* Quelle que soit leur localisation dans le système nerveux central, il convient de souligner que les hémangioblastomes se trouvent habituellement au contact du revêtement leptoméningé.

- *Les hémangioblastomes du cervelet* peuvent revêtir quatre aspects macroscopiques (RESCHE, 1971) : kyste simple (type 1), kyste avec nodule mural (type 2), tumeur dense (type 3), tumeur solide avec petits kystes internes (type 4). Les deux formes à composante liquidienne principale comptent pour 2/3 des cas : l'hémangioblastome macrokystique (60,6% des cas), est la variété la plus commune (RESCHE, 1971 ; RESCHE, 1985). Il se présente comme un kyste sphérique ou ovoïde, souvent de grande taille (30 à 50 mm de diamètre), rempli d'un liquide xanthochromique. Sur sa paroi, lisse, parcourue par de très fins petits vaisseaux, une tumeur murale de teinte rouge-orangée est visible, de taille nettement inférieure à celle du kyste (5 à 15 mm de diamètre). Le kyste tumoral n'a pas de paroi propre ; ses limites correspondent à du tissu cérébelleux, repoussé de façon centrifuge par le liquide de transsudation produit par le nodule mural (CUSHING, 1928). Les deux formes à composante solide dominante comptent pour 1/3 des cas : l'hémangioblastome solide (type 3) qui représente 26,2% de l'ensemble des hémangioblastomes cérébelleux (RESCHE, 1985) est une tumeur charnue, rouge foncé, grossièrement sphérique, parfois volumineuse (3 à 4 cm de diamètre), sans capsule propre, dont les limites sont également représentées par du tissu cérébelleux refoulé : cette absence de limitation nette a été confirmée par l'étude ultra-structurale (LEFRANC, 1975). L'apport vasculaire dans cette variété est habituellement très riche. Les hémangioblastomes solides peuvent être recouverts par de grosses artères et des veines dilatées et tortueuses leur conférant un aspect angiographique et macroscopique mimant celui d'une malformation artério-veineuse. L'hémangioblastome microkystique (type 4) ne se distingue du précédent que par la présence de petits kystes intra-tumoraux de 1 à 5 mm de diamètre, de volume très inférieur à celui de la partie charnue. Les tumeurs kystiques sont plus fréquentes au niveau des hémisphères cérébelleux alors que les formes denses sont plus fréquentes au niveau du vermis.

- *Au niveau du tronc cérébral* Il s'agit le plus souvent des formes denses de type 3 ou 4 (RESCHE, 1985).

Les types 2, 3 et 4 sont rencontrés avec une fréquence sensiblement égale dans les ***hémangioblastomes sus-tentoriels*** (RESCHE, 1971).

3. *Histopathologie- Microscopie photonique* Les hémangioblastomes sont des néoplasmes véritables formés d'une double prolifération, vasculaire, et cellulaire inter-vasculaire au sein d'un réseau réticulinique. Les canaux vasculaires sont constitués de capillaires de structure normale. Les espaces inter-vasculaires sont occupés par des travées de cellules arrondies ou polygonales habituellement de grande taille avec un noyau central sphérique et un cytoplasme clair riche en glycogène et contenant de petites gouttelettes lipidiques ("stromal cells"). Un degré mineur de pléomorphisme nucléaire est habituellement visible. L'activité mitotique passe inaperçue. Les imprégnations argentiques démontrent la présence d'un réseau de réticuline qui souligne les capillaires. L'importance relative des capillaires et du tissu inter-vasculaire permet de distinguer trois types morphologiques : une forme capillaire où prédomine la prolifération vasculaire avec un tissu inter-vasculaire peu abondant, une forme caverneuse qui diffère de la précédente par le fait d'espaces vasculaires dilatés, et une forme cellulaire, où le tissu inter-vasculaire est prépondérant (CUSHING, 1928). Dans cette dernière forme, la disposition architecturale peut mimer celle d'un

chémodectome avec des lobules compacts de cellules stromales séparés par des vaisseaux comprimés. Les divers aspects peuvent coexister au sein de la même tumeur. La présence de mastocytes est fréquemment notée (LINDAU, 1926) ; leur grand nombre à l'intérieur de la tumeur par comparaison avec le tissu cérébelleux adjacent représente une caractéristique histologique significative (RESCHE, 1993). On peut parfois observer au sein de la prolifération tumorale, des îlots érythroïtiques (ROUSSY, 1930). La présence de quelques astrocytes ayant suivi les vaisseaux pendant le développement tumoral est possible (CUSHING, 1928).

- *Microscopie électronique* L'étude en microscopie électronique permet de retrouver ces deux composantes. Les cellules stromales sont caractérisées par l'abondance de certains éléments cytoplasmiques, microfilaments de 6-8 nm de diamètre, inclusions lipidiques, enroulements membranaires, corps denses, particules de glycogène ; les jonctions sont de type zonula occludens et macula adherens. La trame vasculaire est formée de capillaires normaux constitués de cellules endothéliales jointives avec desmosomes aux zones de jonction, de péricytes et d'une membrane basale continue sous-endothéliale se dédoublant pour englober les péricytes. Les espaces extra-cellulaires comportent des composants conjonctifs (fibres de collagène de 30 à 60 nm de diamètre et d'une périodicité de 64 nm ; fibrilles de 7 nm de diamètre, sans périodicité), et quelques gouttelettes lipidiques libres. Dans ces espaces des érythrocytes extravasés peuvent être observés. Des mastocytes sont présents, en relation topographique étroite avec les vaisseaux (RESCHE, 1993).

- *Immunocytochimie* La détection immunocytochimique du facteur VIII assure un marquage des cellules endothéliales. Celle de la protéine gliofibrillaire acide (GFAP) donne des résultats variables : tantôt négativité, ailleurs positivité au niveau de prolongements gliaux ou de cellules inter-vasculaires interprétées comme étant des astrocytes atypiques surchargés en lipides, surtout visibles en périphérie. La détection de la Protéine S100, négative dans les cellules stromales, est positive dans les prolongements gliaux de la marge tumorale. Le diagnostic entre la variante cellulaire d'un hémangioblastome et une métastase intra-axiale d'un carcinome rénal à cellules claires, d'autant plus difficile que les deux conditions peuvent coexister dans la maladie de LINDAU, est fourni par l'étude immuno-histochimique, les hémangioblastomes étant négatifs et les métastases de carcinome à cellules claires positives pour l'EMA (épithélial membrane antigen) (RESCHE, 1993).

- *Culture cellulaire* En culture, les trois types cellulaires constitutifs (cellules endothéliales, péricytes, cellules stromales) prolifèrent distinctement. Les cellules stromales présentent progressivement des modifications d'aspect les rapprochant des cellules endothéliales (cellules "transitionnelles").

- *Histogenèse* L'histogenèse des hémangioblastomes n'est pas encore parfaitement élucidée. La théorie selon laquelle les cellules stromales seraient d'origine réticulaire et la tumeur de nature réticulo-endothéliale, à l'origine de l'ancienne appellation d'angioréticulome (ROUSSY, 1930), peut être rejetée en raison du type des capillaires tumoraux. Une filiation des cellules stromales à partir des péricytes peut être écartée. Les arguments immunocytochimiques avancés pour défendre une origine neuro-ectodermique ne sont pas convaincants. L'hypothèse histogénétique la plus probable reste celle qui fait naître les cellules stromales d'une prolifération des cellules endothéliales des capillaires à partir d'un vice organogénétique du blastème vasculaire au troisième mois ; à ce stade du développement foetal, le mésenchyme vasculaire est situé au contact du voile médullaire postérieur, les hémisphères cérébelleux commencent à se développer : une partie du mésenchyme vasculaire reposant sur le voile médullaire postérieur pourrait être attiré à l'intérieur des hémisphères cérébelleux et représenter le germe du développement tumoral ultérieur. C'est de cette théorie ancienne que viennent les appellations d'hémangiome capillaire (LINDAU, 1926) et d'hémangioblastome (CUSHING, 1928). Les cellules transitionnelles qui apparaissent en culture témoigneraient d'une origine commune à partir d'angioblastes primitifs des cellules endothéliales et des cellules stromales. Toutefois il n'existe pas d'argument de certitude (RESCHE, 1993).

4. Lésions associées extra-encéphaliques- Hémangioblastomes rétiniens Les hémangioblastomes rétiniens (tumeurs de VON HIPPEL) sont d'authentiques tumeurs (le terme d'angiomatose rétinienne est impropre), siégeant typiquement à la périphérie de la rétine. Il existe des formes para-papillaires. L'hémangioblastome du nerf optique

intra-orbitaire est exceptionnel.

- *Hémangioblastomes intra-rachidiens* Les hémangioblastomes médullaires siègent le plus souvent au niveau des cordons postérieurs, au contact du revêtement lepto-méningé. Les formes intra-parenchymateuses ou situées dans un plan antérieur au canal épendymaire sont l'exception. Dans le sens rostro-caudal, les deux sièges préférentiels sont les renflements cervical et lombaire. Les hémangioblastomes extra-médullaires sous-leptoméningés, rares, sont en situation rétro-latéro-médullaire. Les hémangioblastomes radiculaires (à l'étage médullaire ou de la queue de cheval) sont développés le plus souvent sur les racines postérieures et restent habituellement intra-canalaires. Les formes en sablier sont exceptionnelles. Ils ont les mêmes capacités d'association pathologique que toutes les autres formes tumorales, à l'exception des exceptionnels hémangioblastomes extra-duraux, lésions toujours isolées et sans caractère héréditaire (HURTH, 1975).

5. *Localisations axiales multiples (hémangioblastomatose)* La multiplicité tumorale peut être décelable d'emblée ou ne se manifester qu'au cours de l'évolution avec un délai de révélation entre les différentes tumeurs très variable, parfois supérieur à 20 ans. Aucune systématisation réductrice n'est possible. Ont été décrites des formes plurifocales sur un seul site (cervelet, moelle) et des formes multicentriques. L'association la plus fréquente réalise l'hémangioblastomatose rétino-cérébelleuse (25 % des cas).

6. *Lésions extra-axiales* Les lésions extra-axiales peuvent être associées avec tous les types et localisations d'hémangioblastomes du névraxe et peuvent même être observées chez des patients affectés seulement d'hémangioblastomes rétinien. Le caractère pathogène voire létal des lésions viscérales a été précocement affirmé. Leur taux (en association avec un hémangioblastome infra-tentorial) était de 6,5% dans la série de la SFNC (RESCHE, 1985). Le taux réel, compte tenu des formes asymptomatiques et de bilans lésionnels négligés ou effectués de façon incomplète est bien supérieur. Les taux tirés d'observations sélectionnées de la littérature vont de 22,5% (RESCHE, 1971) à 26,4% (RESCHE, 1985).

- *L'atteinte rénale* est la première manifestation par ordre de fréquence du complexe de LINDAU (RESCHE, 1971 ; RESCHE, 1985 ; RESCHE, 1993, RICHARD, 1993) : plusieurs types pathologiques ont été décrits, malformations congénitales (duplicité urétérale ou pyélique, rein en fer à cheval), dystrophies (angiomes, kystes solitaires ou multiples, reins polykystiques avec ou sans hyperplasie épithéliale) et tumeurs, essentiellement le carcinome à cellules claires, qui tend à devenir la première cause de mortalité de la maladie. Quelques caractères permettent de distinguer le carcinome à cellules claires appartenant au complexe de LINDAU : il est bilatéral et multicentrique dans plus de 15 % des cas (1% des cas hors de la maladie de LINDAU) ; âge moyen au diagnostic significativement plus bas que l'âge de détection du carcinome sans relation avec la maladie (respectivement quatrième et sixième décade de la vie). Dans le complexe de LINDAU il existe un continuum histopathologique kystes bénins - kystes atypiques présentant une hyperplasie épithéliale avec ou sans atypies cellulaires - kystes malins avec carcinome mural occulte.

- *Le pancréas* est le second organe atteint par ordre de fréquence . Plusieurs types pathologiques ont été rapportés : dystrophies (kyste simple, isolé ou plus fréquemment multiple, réalisant une maladie polykystique du pancréas pouvant partiellement ou complètement déformer et remplacer le parenchyme pancréatique) ; tumeurs bénignes du pancréas exocrine (cystadénomes papillaires microkystiques) ; tumeurs langerhansiennes bénignes (adénomes) ou malignes (nésioblastomes).

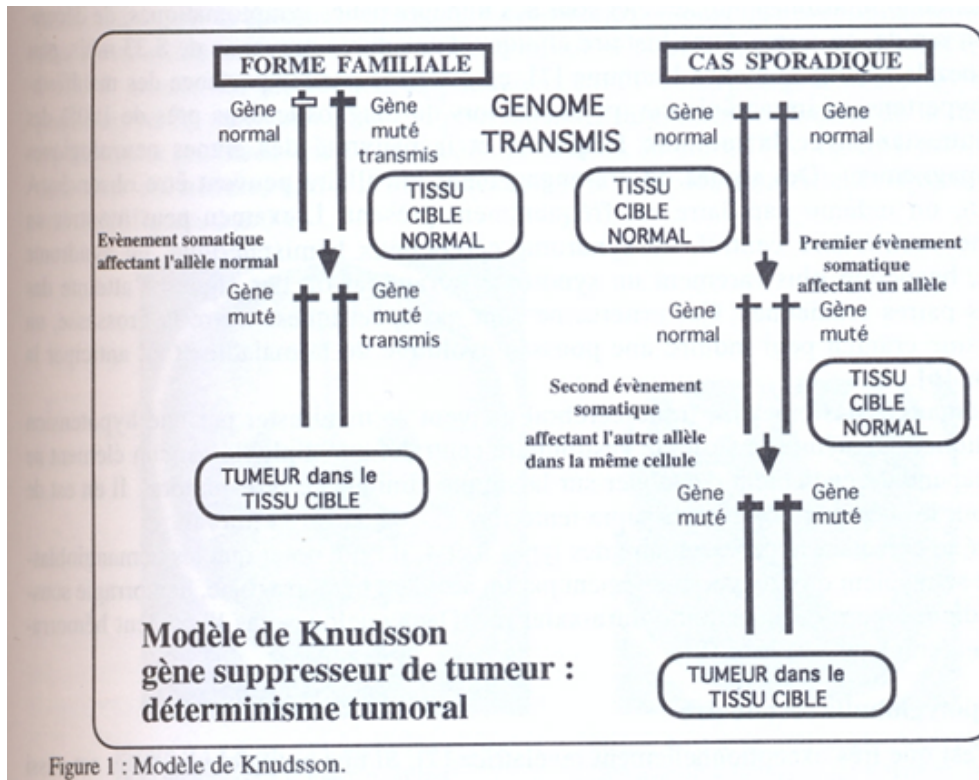
- *Les glandes surrénales* sont le troisième organe affecté dans le complexe de LINDAU (RICHARD, 1993). La médullo-surrénale est concernée de façon quasi-exclusive : kystes, hyperplasie de la médullo-surrénale (précurseur du phéochromocytome), phéochromocytome. Lorsqu'il est présent, le phéochromocytome est bilatéral dans plus d'un tiers des cas. Phéochromocytomes (et tumeurs langerhansiennes) peuvent être les composants d'une néoplasie endocrine multiple. Quelques cas de phéochromocytomes extra-surrénaux (paragangliomes) ont été rapportés. L'adénome de la cortico-surrénale est exceptionnel.

- *Les lésions épидидymaires* sont des kystes simples ou des cystadénomes papillaires. Il s'agit généralement de lésions bilatérales, parfois révélatrices. L'incidence des lésions épидидymaires dans la maladie de LINDAU est probablement plus forte que celle démontrée dans la littérature. Il ne s'agit toutefois pas d'un critère formel de diagnostic, des études récentes de biologie moléculaire ayant démontré que leur présence, même chez un sujet à risque, pouvait être indépendante de la maladie (RICHARD, 1993).

- *Les autres lésions* sont exceptionnelles, de topographie et de nature histopathologique très diverses, hépatiques, pulmonaires, spléniques, annexielles, vésicales, prostatiques, parathyroïdiennes, parotidiennes, squelettiques. De rares lésions cutanées (tâches "café au lait", naevus flammeus de l'hémiface) ont été décrites. Au total, à ce jour, la peau, le squelette, et quinze organes avec plus de quinze types pathologiques différents ont été décrits. Parmi toutes ces manifestations, quelques unes apparaissent probablement fortuites et ne peuvent être rapportées avec une certitude absolue au défaut génétique primaire. D'un point de vue pathologique, sont des composants certains du complexe de LINDAU, les carcinomes rénaux à cellules claires, les cystadénomes papillaires pancréatiques, épидидymaires, ovariens et du ligament large, ceux décrits au niveau de l'os temporal, diverses tumeurs vasculaires, et enfin, les néoformations (phéochromocytomes, paragangliomes, tumeurs langerhansiennes) liées à la pathologie de la crête neurale (RESCHE, 1993).

D - ASPECTS GENETIQUES - MALADIE DE von Hippel-Lindau La maladie de VON HIPPEL-LINDAU appartient à un ensemble d'affections pathologiques connues depuis VAN DER HOEVE sous le nom de phacomatoses (terme forgé à partir de jakos, i.e. tache cutanée), le prototype de ces maladies étant la neurofibromatose de VON RECKLINGHAUSEN (NF1). Les phacomatoses forment un groupe d'affections congénitales, fréquemment héréditaires, conséquences de désordres du développement embryonnaire, à l'origine de dystrophies des tissus dérivés de l'un, de deux, voire des trois feuilletts embryonnaires fondamentaux et par une tendance blastomateuse responsable de l'apparition et du développement de tumeurs, presque toujours histologiquement bénignes. Les phacomatoses peuvent avoir un caractère sporadique (mutation *de novo*) ou survenir dans le cadre d'une affection familiale où la transmission s'effectue suivant le mode mendélien autosomique dominant, avec une forte pénétrance et une expressivité variable. Dans la maladie de VON HIPPEL-LINDAU la tumeur caractéristique, l'hémangioblastome, d'origine mésoblastique, se trouve donc associée à des lésions d'origine neuro-ectoblastique et/ou d'origine entoblastique.

Les avancées de la génétique moléculaire ont permis de localiser depuis peu d'années un nombre croissant de sites chromosomiques responsables de maladies. Le développement d'une tumeur peut être dû, soit à l'activation d'un oncogène, soit à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur. Dans la maladie de VON HIPPEL-LINDAU, le déterminisme tumoral apparaît lié à l'inactivation des deux copies d'un tel gène suppresseur de tumeur et s'effectue suivant le modèle décrit par KNUDSSON dans le rétinoblastome (voir Figure 1)



Il a été montré en 1988 (SEIZINGER, 1988) que le gène responsable de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU est situé sur l'extrémité télomérique du bras court du chromosome 3, en 3p25-3p26. La caractérisation de loci flanquant la zone où siège le gène de la maladie a permis en 1992 la mise au point d'un premier test diagnostique pré-symptomatique dans les familles à risque. Le clonage du gène responsable a été publié en mai 1993 (LATIF, 1993).

Les formes familiales sont des génopathies de transmission autosomique dominante de pénétrance égale dans les deux sexes. A l'échelon individuel, la pénétrance augmente avec l'âge et apparaît pratiquement complète à 65 ans. L'expressivité de la maladie est éminemment variable à la fois entre les familles affectées et chez les membres d'une même famille : certains patients auront des lésions nombreuses, rétiniennes, nerveuses et viscérales entraînant une morbidité sévère tandis que d'autres auront une expressivité relativement modérée de la maladie. L'étude des familles démontre également une variabilité inter-familiale : ainsi les phéochromocytomes paraissent liés à certaines familles prédisposées au sein desquelles une haute incidence de l'association des hémangioblastomes rétiens a été soulignée (RESCHE, 1993 ; RICHARD, 1993) ; dans d'autres familles, le carcinome rénal à cellules claires apparaît comme la principale manifestation ; dans d'autres encore l'atteinte pancréatique ou l'atteinte médullaire est le trait dominant. Le phénomène d'anticipation génétique est présent, clairement démontré par l'analyse de la majorité des familles : dans certaines, il a même été observé une présentation de la maladie chez un enfant antérieure à sa révélation chez le géniteur affecté. L'âge de la mère à la conception, le numéro d'ordre du sujet dans sa fratrie n'ont aucune influence dans la répartition du défaut. L'incidence des cas familiaux est de 5,3 à 11,8% (RESCHE, 1985). Il doit être noté que l'enquête génétique apparaît incomplète ou absente dans la majorité des séries publiées et que par conséquent le taux réel de l'incidence familiale est probablement beaucoup plus élevé comme le montre l'enquête française en cours. Quelques rares formes "sporadiques" sont la résultante d'une mutation génétique dont le taux est estimé de façon variable selon les auteurs, de 1/280000 à 1/107 ; la descendance sera alors affectée suivant les lois de l'hérédité.

E - DIAGNOSTIC 1. *Aspects cliniques* Les hémangioblastomes du cervelet sont des tumeurs pauci-symptomatiques, de décompensation rapide, au terme d'une histoire clinique d'une durée moyenne de 8,33 mois, plus rapide chez la femme que chez l'homme (RESCHE, 1985), caractérisée par l'importance des manifestations d'hypertension

intracrânienne (présentes lors du diagnostic dans près de 100% des cas), contrastant avec la moindre fréquence et la pauvreté des signes neurologiques d'accompagnement. Des signes de pré-engagement tonsillaire peuvent être observés. A l'examen, un oedème papillaire est fréquemment présent. L'examen peut montrer un syndrome vestibulaire central, un syndrome cérébelleux hémisphérique, un syndrome vermien, beaucoup plus rarement un syndrome pyramidal ou des signes d'atteinte des dernières paires crâniennes. Ces critères ne sont pas spécifiques. Outre la grossesse, un traumatisme crânien peut induire une poussée évolutive de la maladie et en anticiper la révélation (RESCHE, 1971).

Les hémangioblastomes du tronc cérébral peuvent se manifester par une hypotension orthostatique, une symptomatologie vestibulaire centrale, une diplopie. Aucun élément ne permet cependant également d'évoquer sur la simple clinique ce type tumoral. Il en est de même pour les hémangioblastomes supra-tentoriels.

Malgré le caractère hypervasculaire des types 3 et 4, il est à noter que les hémangioblastomes ne se révèlent qu'exceptionnellement par un accident hémorragique, hémorragie sous-arachnoïdienne pure ou hématome intra-axial (RESCHE, 1971). Dans quelques cas l'accident hémorragique inaugural a pu être léthal (RESCHE, 1993).

2. *La polyglobulie secondaire* n'est que très exceptionnellement révélatrice (RESCHE, 1985). Si une polyglobulie vraie est aussi classique que rare (RESCHE, 1971), il est par contre fréquemment noté une tendance polyglobulique, notamment lors des récives tumorales. La production par la tumeur d'un facteur stimulant l'érythropoïèse rend compte des caractères de cette polyglobulie : il s'agit d'une polyglobulie secondaire, intéressant le chiffre des globules rouges avec une augmentation parallèle de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, et de la masse sanguine, avec érythroblastose médullaire ; les numérations leucocytaire et plaquettaire sont normales ; il n'y a pas de splénomégalie ; la numération érythrocytaire revient à la normale après exérèse tumorale. L'hémangioblastome représente la seconde cause de polyglobulie secondaire d'origine tumorale après l'hypernéphrome et avant le carcinome hépatique et le fibromyome utérin. On ignore si le facteur stimulant l'érythropoïèse, retrouvé dans l'hémangioblastome, le liquide kystique, le L.C.S. et le plasma est une érythropoïétine analogue à celle sécrétée par le rein, ou une pro-érythropoïétine. Toutes les observations de polyglobulie secondaire (presque uniquement relevées chez des patients de sexe masculin) concernent des hémangioblastomes cérébelleux de type 3 ou 4, à l'exception d'un cas de tumeur sus-tentorielle.

3. *Apports de l'imagerie- La radiologie standard*, La radiologie standard, les explorations isotopiques ne sont d'aucun apport décisif.

- *La tomodensitométrie* démontre l'hydrocéphalie si elle existe et permet d'objectiver la néoformation. Le kyste tumoral des hémangioblastomes macrokystiques donne une hypodensité spontanée aux contours réguliers ; après injection de produit de contraste, peut être observée une ligne hyperdense cernant la cavité du kyste. Le nodule mural est isodense avant injection iodée ; après injection, il apparaît hyperdense vis à vis du tissu cérébelleux et isodense avec les sinus veineux voire plus dense qu'eux ; il est habituellement localisé au niveau de la partie du kyste située au contact d'une surface leptoméningée. Les tumeurs solides (types 3 et 4) sont isodenses ou légèrement hyperdenses avant et très fortement hyperdenses après injection. Quelquefois, des vaisseaux vascularisant la tumeur peuvent être visualisés après injection sous l'aspect de structures linéaires hyperdenses.

<!--SPIP--> - *L'imagerie par résonance magnétique nucléaire* est la modalité d'imagerie de choix pour l'examen de la fosse postérieure où la sensibilité et la précision de la tomodensitométrie sont limitées par les artéfacts d'effet de volume partiel induits par la pyramide pétreuse. La résonance magnétique est particulièrement utile pour l'évaluation des tumeurs du tronc cérébral et pour celle des tumeurs pluri-focales. L'IRM montre sur les séquences pondérées en T1 un hyposignal et sur les séquences pondérées en T2 un hypersignal qui peut dépasser largement les limites de la tumeur. Sur les séquences pondérées en T1 après administration de Gd-DTPA, l'I.R.M. est capable de démontrer des nodules non mis en évidence par la tomodensitométrie. L'inverse n'est pas vrai. (voir Figures 2 et 3).

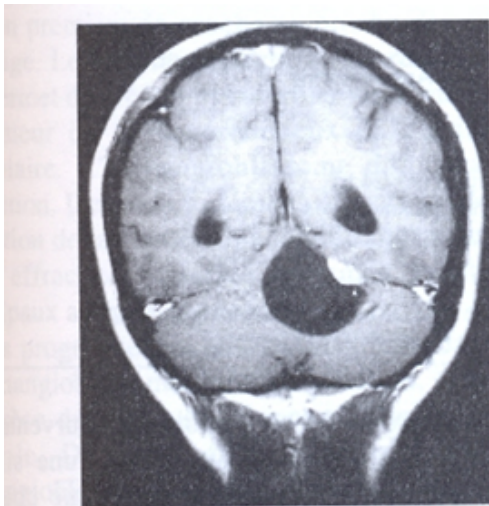


Figure 2 : I.R.M. (T1 après Gd-DTPA) : Hémangioblastome macrokystique.

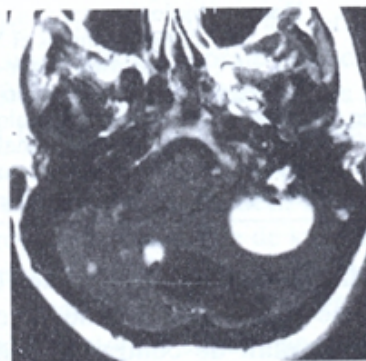


Figure 3 : I.R.M. (T1 après Gd-DTPA) : Hémangioblastomatose infra-tentorielle.

- *L'angiographie* restait, avant l'introduction de l'I.R.M., la méthode de choix pour détecter les nodules de petite taille. Actuellement, l'angiographie digitalisée à foyer fin avec soustraction et agrandissement demeure utile pour bien visualiser les pédicules vasculaires des formes denses et confirmer éventuellement les nodules d'un diamètre inférieur à 5 mm montrés par l'I.R.M.. Pour permettre une évaluation complète des lésions développées dans la fosse postérieure les deux PICA doivent être visualisées. L'aspect est caractéristique : dès les premiers temps de la sériographie, apparition d'une flaque de produit de contraste, inhomogène, s'élargissant lors des temps ultérieurs, devenant plus homogène et de tonalité maximale aux temps capillaro-veineux. L'existence rare mais possible d'un passage veineux précoce n'a pas de signification péjorative. Les formes solides volumineuses sont multipédiculées, vascularisées par des vaisseaux volumineux et tortueux qui peuvent simuler une malformation artério-veineuse. La fixation tumorale permet de distinguer les deux entités.

F - BILAN LESIONNEL - PRONOSTIC La possibilité dans tous les cas (qu'il s'agisse de cas en apparence sporadiques ou de formes familiales déjà connues) d'une dissémination du processus tumoral impose un bilan lésionnel. En cas d'hémangioblastomatose, l'exérèse d'une tumeur peut en effet induire une poussée évolutive d'une ou plusieurs autres localisations connues ou quiescentes (RESCHE, 1971). Ce phénomène, décrit également dans la neurofibromatose, reste de pathogénie inconnue (libération de facteurs de croissance tumorale ?). Ce risque potentiel doit être évoqué lors de la décision. C'est dire qu'un bilan lésionnel devrait pouvoir être envisagé, dans l'idéal, avant tout geste chirurgical. La fréquence des situations imposant une thérapeutique d'urgence (admission de patients en situation d'hypertension intra-crânienne aiguë) le reporte souvent à la phase post-thérapeutique.

Le bilan type doit être clinique, biologique et faire appel aux différentes techniques d'imagerie (*Tableau I*).

Tableau I : Bilan d'évaluation de la maladie.

	– INTERROGATOIRE ⇔ Enquête génétique (+++)
	– BILAN GÉNÉRAL
– Examen neurologique	
– Examen somatique	
– Hémogramme	
	– BILAN ORIENTÉ
	(Recherche des localisations autres que la localisation révélatrice)
– Dépistage des hémangioblastomes rétiens	Examen du FO (périphérie rétinienne) en cas de doute ⇔ angiographie à la fluorescéine
– Evaluation des hémangioblastomes encéphaliques	I.R.M. Angiographie
– Dépistage des hémangioblastomes intra-rachidiens	I.R.M. si pathologique ⇔ TDM avec injection + Angiographie
– Dépistage du phéochromocytome (+++)	Critères cliniques Dosages biologiques catécholamines et VMA (urines des 24 h) épinéphrine et nor-épinéphrine plasmatiques Scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG)
– Dépistage des autres localisations viscérales	Échotomographie abdominale en cas de doute ou aspect pathologique ⇔ TDM abdominale avec injection en cas de doute sur une tumeur charnue (rein) ⇔ Artériographie

A cause du risque bien connu d'accident vasculaire sévère et parfois léthal survenant au moment d'une induction anesthésique ou d'un geste chirurgical, voire d'une simple perfusion de produit de contraste iodé, la recherche d'un phéochromocytome chez un patient affecté d'hémangioblastome constitue la toute première priorité.

Ce bilan lésionnel permettra de reconnaître les différentes formes : hémangioblastome "solitaire", hémangioblastomatose sur un seul site, hémangioblastomatose bi- ou pluri-centrique, hémangioblastomatose rétinienne uni- ou bilatérale, lésions viscérales, maladie familiale ou forme en apparence sporadique.

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'existence d'un caractère familial, garant pratiquement certain d'une prolifération pluri-focale (même si elle n'est pas objectivable initialement) et d'un fort potentiel évolutif, et dans les formes en apparence "sporadiques" la présence d'emblée de plusieurs localisations et notamment d'une composante rétinienne, et la révélation de la maladie avant 30 ans, tous éléments qui feront évoquer une néo-mutation.

Les incertitudes évolutives sont liées à la présence potentielle de tumeurs latentes, à l'état quiescent, susceptibles de se développer tardivement (parfois au delà de la quinzième voire de la vingtième année) donnant l'apparence soit d'une pseudo-récidive (développement sur un site déjà traité), soit d'une dissémination tumorale secondaire.

G - TRAITEMENT 1. Méthodes Le seul traitement efficace des localisations intra-axiales est l'exérèse complète. Les modalités techniques, les difficultés et les risques dépendent de la localisation et du type macroscopique. Le choix de la position opératoire et de la voie d'abord est fonction du siège de la tumeur et de son extension.

Dans les hémangioblastomes macrokystiques du cervelet entraînant une forte hyperpression il peut être utile avant l'ouverture durale de réaliser une ponction transdurale du kyste et l'aspiration d'une partie du contenu liquidien au moyen d'une aiguille fine guidée par les données de l'imagerie, ce qui permet une détente progressive du cervelet et évite une décompression brutale de la fosse postérieure au moment de l'ouverture durale. Celle-ci effectuée, l'exploration peut permettre de visualiser parfois d'emblée le nodule tumoral sous-pial : ses vaisseaux nourriciers sont aisément contrôlés puis le nodule est retiré ce qui ouvre la paroi kystique qui est alors examinée. Si la tumeur murale n'est pas directement visible en surface, la cavité kystique est abordée par une courte cortectomie cérébelleuse ; l'examen de la paroi du kyste permet de reconnaître alors la tumeur murale qui est excisée. Dans les deux cas, le plan de dissection doit déborder d'au moins 5 mm les limites apparentes du nodule en emportant une

collerette de tissu cérébelleux péritumoral. Si une fois le nodule mural excisé l'examen attentif sous fort grossissement de la paroi kystique ne montre pas d'autre image tumorale, l'excision de la paroi du kyste n'est pas nécessaire. Par contre, si aucun nodule mural n'est découvert en dépit d'une exploration attentive sous fort grossissement (type 1), l'excision de la paroi kystique doit être effectuée.

Dans les formes denses (types 3 et 4), l'analyse de l'angiogramme pré-opératoire est d'un particulier intérêt. L'excision doit être réalisée avec méthode, avec un contrôle puis une section premiers de proche en proche des pédicules artériels suivie de celle des veines de drainage. Le plan de dissection doit rester à une courte distance de la surface tumorale ce qui permet de repérer et contrôler aisément les vaisseaux et de circonscire progressivement la tumeur du tissu cérébelleux de voisinage, parallèlement aux progrès du contrôle vasculaire. L'hémangioblastome doit pouvoir être retiré en masse au terme de cette dissection. Il est très fortement déconseillé de tenter une section tumorale pour effectuer une réduction de la masse. Une hémorragie massive difficilement contrôlable est la sanction de toute effraction tumorale survenant avant que la tumeur n'ait été déconnectée de ses principaux apports artériels.

Les progrès techniques microchirurgicaux et anesthésiques permettent l'ablation totale d'hémangioblastomes du tronc cérébral, avec une proportion croissante de succès. Toutefois l'exérèse de quelques formes d'hémangioblastomes du tronc reste techniquement très difficile. Du point de vue chirurgical, il est nécessaire de bien différencier les hémangioblastomes du 4ème ventricule des hémangioblastomes situés dans le bulbe et de ceux localisés à la jonction bulbo-médullaire. Les hémangioblastomes du 4ème ventricule peuvent être libérés assez aisément de son plancher. Par contre, en dépit de la présence également d'un plan de clivage, l'ablation des autres variétés est beaucoup plus délicate en raison du degré d'enchatonnement intra-axial de la tumeur ; elle est fonction de l'importance de la néo-vascularisation. Le contrôle per-opératoire des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral est d'un bon apport pendant l'acte chirurgical. Il est généralement nécessaire d'inciser le vermis postéro-inférieur pour obtenir une bonne exposition de la tumeur. Sous fort grossissement, la dissection de la partie de la tumeur incarcerated dans le bulbe peut être progressivement réalisée après ouverture du revêtement pial. Cette dissection exige une microcoagulation bipolaire pas à pas des vaisseaux nourriciers. Leur section, l'un après l'autre, doit conduire à une libération progressive puis à l'ablation en masse de la tumeur.

2. Indications Seuls doivent faire l'objet d'une exérèse les hémangioblastomes du névraxe présentant un caractère pathogène patent. Les localisations asymptomatiques de découverte fortuite relèvent d'une simple surveillance.

Les hémangioblastomes rétinien relèvent en fonction de leurs dimensions de la photocoagulation au laser ou de la cryo-application. Les localisations viscérales nécessitant une thérapeutique active sont les tumeurs rénales à cellules claires et les phéochromocytomes.

3. Résultats Dans le relevé des cas français effectué en 1983, la mortalité post-opératoire après exérèse complète d'une localisation cérébelleuse unique restait élevée (16,3%) ; elle augmentait avec l'âge et était plus importante de façon significative dans les types 3 et 4, que dans le type 2 (RESCHE, 1985).

Les résultats tardifs ne peuvent être appréciés que dans les très rares séries comportant un suivi de longue durée : ainsi dans les formes infra-tentorielles les plus favorables (lésion cérébelleuse unifocale isolée en apparence sporadique) le taux de sujets indemnes de toute lésion lors de la surveillance post-opératoire après exérèse complète, de 62% à 5 ans dans la série de la SFNC, n'était plus que de 50% à 10 ans ; aucun des 7 patients encore suivis à 21 ans n'était indemne, du fait de récurrences et/ou de la révélation de nouvelles localisations. La mortalité globale est de 26,3% à 35,1%. Ce taux, environ deux fois supérieur à la mortalité immédiate, est lié aux récurrences et à la gravité des réinterventions (RESCHE, 1985).

4. Surveillance La surveillance nécessitera des bilans lésionnels effectués de façon régulière mais jamais contraignante. Il ne faut pas méconnaître en effet le retentissement psychologique parfois très sévère dont souffrent

-notamment dans les formes familiales- des patients très au fait (parfois plus que leur médecin traitant) du potentiel évolutif imprévisible mais souvent redoutable de leur maladie.

II . TUMEURS GLOMIQUES

A - DEFINITION Les tumeurs du glomus jugulaire appartiennent au groupe des tumeurs développées au dépens de corpuscules formés d'éléments cellulaires dérivés des crêtes neurales, les cellules du système APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation) (PEARSE, 1974), situés dans la région para-aortique, le long des axes vasculaires du cou et au niveau de la base du crâne. Le terme de paraganglion désigne ces corpuscules et le terme de paragangliomes est le plus adéquat de ceux utilisés pour qualifier ces tumeurs (tumeurs glomiques, chémodectomes, tumeurs du corpuscule carotidien).

B - EPIDEMIOLOGIE Les paragangliomes sont des tumeurs rares. On estime leur incidence à 1 pour 1700000 sujets (LACK, 1977). Les tumeurs du glomus jugulaire représentent 10 à 20 % des paragangliomes.

Les paragangliomes peuvent être multiples dans 10 % des cas et s'associer avec un phéochromocytome ou d'autres tumeurs dérivées des crêtes neurales. Il existe des formes familiales de transmission autosomique dominante (environ 1% des tumeurs du glomus jugulaire).

L'âge moyen de révélation des paragangliomes du glomus jugulaire est de 45 ans. Il existe une prédominance féminine importante (sex ratio de 5F/1H).

C - ANATOMIE-PATHOLOGIQUE 1. *Formes topographiques* La localisation initiale des paragangliomes du glomus jugulaire correspond au siège des paraganglions présents normalement dans le rocher : dôme de la veine jugulaire interne (55% des cas), canal tympanique le long du nerf de Jacobson (40% des tumeurs), au contact du nerf d'Arnold (5% des cas).

Dès que la tumeur a acquis un certain volume son point de départ devient impossible à préciser.

2. *Aspect macroscopique* Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs hypervascularisées, de couleur brun rouge, saignant facilement au contact.

3. *Histopathologie* Les paragangliomes ont tous, quelle que soit leur localisation, la même structure histologique. L'examen microscopique montre des cellules groupées en amas suivant un agencement endocrinoïde reproduisant parfaitement celui de la glande d'origine, entourés d'un stroma conjonctif émanant d'une capsule (GRIMLEY, 1967). Deux types de cellules sont décrits : les cellules principales d'une part, les plus nombreuses, qui sont les cellules neuro-endocrines et les cellules sustentaculaires d'autre part qui correspondent à des cellules de Schwann modifiées, entourant les îlots de cellules principales en formant des lobules. La composante vasculaire est abondante. Chaque lobule est vascularisé par une artériole qui chemine dans une cloison conjonctive.

La bénignité d'un paragangliome est impossible à affirmer. La malignité est attestée par la survenue de métastases (moins de 3 % des paragangliomes du glomus jugulaire) (TAYLOR, 1965).

4. *Immunocytochimie* L'immunocytochimie est très spécifique (WARREN, 1985) : la Protéine S100 marque exclusivement les cellules sustentaculaires ; la NSE (Neurone specific enolase) et la chromogranine marquent les

cellules principales. On peut de plus mettre en évidence au sein de ces tumeurs des catécholamines (dopamine, épinéphrine, norépinéphrine) mais aussi de la sérotonine, de la gastrine, du VIP, de la somatostatine, de l'ACTH, et de la calcitonine.

D - DIAGNOSTIC 1. *Aspects cliniques* Le diagnostic de tumeur du glomus jugulaire est évoqué devant des acouphènes pulsatiles associées à une perte d'audition plus ou moins importante.

D'autres symptômes sont les témoins de l'extension tumorale (DEFRENNES, 1987) :

- ▶ signe de Claude Bernard-Horner témoin de l'extension vers la carotide
- ▶ vertiges, témoins de l'extension dans l'oreille interne
- ▶ troubles de la déglutition et de phonation témoins de l'extension vers le foramen jugulaire
- ▶ paralysie des V, VI et VIIème nerfs crâniens témoin de l'extension endocrânienne.

L'examen recherchera une masse palpable au dessous et en arrière de l'angle de la mandibule ainsi qu'au niveau de la mastoïde. L'auscultation recherchera un souffle en regard de ces mêmes repères. L'examen otoscopique permettra parfois d'identifier la tumeur sous la forme d'un bourgeon charnu rougeâtre visible au travers du tympan ou s'extériorisant dans le conduit auditif externe.

2. *Examens complémentaires* Les explorations complémentaires comportent :

- ▶ des dosages des catécholamines et VMA (urines des 24 h), épinéphrine et norépinéphrine plasmatiques, qui peuvent être sécrétées par les paragangliomes ou par un phéochromocytome associé ;
- ▶ un examen tomодensitométrique en fenêtré parenchymateuse qui montre une forte hyperdensité tumorale après injection iodée, et une analyse du rocher en fenêtrés osseuses qui démontre parfaitement l'importance des destructions ;
- ▶ un examen IRM en séquences pondérées en T1 sans puis après injection de Gd-DTPA qui précise au mieux l'extension dans la fosse postérieure (OLSEN, 1987)
- ▶ une angiographie des axes carotidiens interne et externe ainsi que de l'axe vertébro-basilaire qui objective une tumeur hypervascularisée et permet de juger des possibilités d'embolisation pré-opératoire.

E - EVOLUTION L'évolution de ces tumeurs est lente. Les taux de survie sont de 71% à 5 ans et de 30 % à 10 ans. Les formes malignes d'évolution rapide ne représentent que 1% des paragangliomes du glomus jugulaire.

L'extension se fait dans toutes les directions en suivant les orifices du rocher et en détruisant progressivement l'os. La pachyméninge offre une résistance importante et durable à la progression tumorale. L'extension intra-durale se fait en suivant les défauts durs le long des axes nerveux du foramen jugulaire. L'envahissement du dôme de la jugulaire interne entraîne une extension en amont dans le sinus sigmoïde et en aval vers le cou.

F - TRAITEMENT 1. *Classification de FISCH* La classification de FISCH permet de préciser les possibilités d'exérèse des paragangliomes du glomus jugulaire (FISCH, 1982)

- ▶ A. oreille moyenne (chirurgie trans-tympanique)
- ▶ B. mastoïde et région tympanique : (chirurgie trans-tympanique)
- ▶ C. extension à la pyramide pétreuse (voie sous-temporale)

C1 : bulbe jugulaire et portion verticale de la carotide interne

C2 : C1 + extension intra labyrinthique

C3 : C2 + apex pétreux et partie horizontale de la carotide interne

- ▶ D. extension intra-durale dans la fosse postérieure (voie sous-temporale et sous-occipitale)

D1 : moins de 2 centimètres

D2 : plus de 2 centimètres

D3 : extension intracrânienne inopérable.

2. Méthodes thérapeutiquesLe traitement actuel des paragangliomes du glomus jugulaire est basé sur la séquence embolisation - chirurgie.

L'embolisation seule ou l'association embolisation - radiothérapie ne doivent être considérés que comme des traitements palliatifs en cas de volumineuses tumeurs inextirpables ou chez des patients présentant un risque chirurgical important (TRAN BA HUY, 1987).

L'intervention doit permettre de contrôler les zones d'extension, en avant la carotide interne, en arrière le sinus sigmoïde, en bas la veine jugulaire et en dedans la fosse postérieure.

L'incision cutanée suit le bord antérieur du muscle sterno-cléïdo-mastoidien de la partie moyenne du cou à la pointe de la mastoïde puis contourne la mastoïde et le pavillon de l'oreille en arrière et au dessus. Le premier temps opératoire consiste à contrôler les vaisseaux au cou : veine jugulaire interne, artères carotides interne et externe, et si nécessaire l'artère vertébrale sous l'arc postérieur de l'atlas, puis à reconnaître et disséquer les IX, X et XIème nerfs crâniens dans leur trajet extra crânien (GEORGES, 1985). Le second temps permet par une craniectomie sub-occipitale de découvrir le sinus sigmoïde. Le troisième temps consiste en une pétrectomie subtotale respectant le nerf facial et la carotide intra-pétreuse puis en une transposition du nerf facial en avant. La résection tumorale peut alors débiter par morcellement progressif de la tumeur.

3. RésultatsUne paralysie faciale post-opératoire est quasi constante mais régresse dans 90 % des cas. Sa réapparition ultérieure signe la récurrence. Moins fréquentes mais plus graves sont les paralysies des nerfs mixtes responsables de troubles de la déglutition qui imposent une alimentation par sonde naso-gastrique.

Les études sur les résultats de la chirurgie montrent

- ▶ une mortalité de l'ordre de 4 %
- ▶ une résection incomplète dans 40 % des cas
- ▶ une récurrence tumorale après exérèse considérée comme complète dans 20 % des cas.

Du fait de la fréquence des exérèses incomplètes et du taux de récurrences, une radiothérapie complémentaire est fréquemment proposée après traitement chirurgical.

BIBLIOGRAPHIE

Hémangioblastomes

- 1 - Cushing H, Bailey P : Tumors arising from the blood-vessels of the brain. Angiomatous malformations and hemangioblastomas. **Springfield (Ill.)** : CC Thomas, 1928

- 2 - Hurth M , André JM, Djindjian R et al. : Les hémangioblastomes intra-rachidiens. **Neurochirurgie 21 Suppl.I** : 1-136, 1975

- 3 - Latif F, Tory K, Gnarra J et al : Identification of the von Hippel-Lindau Disease Suppressor Gene. **Science 260** : 1317-1320, 1993

- 4 - Lefranc G, Pradal G, Resche F, Mathé JF : Ultra-structure d'un hémangioblastome cérébelleux. **Neurochirurgie 21** : 365-375, 1975

- 5 - Lindau A : Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis Retinae. **Acta Pathol Microbiol Scand Suppl I** : 1-128, 1928

- 6 - Resche F : Les angioréticulomes -hémangioblastomes- du névraxe. **Thèse Méd Nantes 875** : 1-147, 1971

- 7 - Resche F, Chabannes J, Combelles G, Djindjian M, Fischer G, Hassoun J, Hurth M, de Kersaint-Gilly A, Ravon R et al : Les hémangioblastomes infra-tentoriels (Table Ronde de la Société Française de Neurochirurgie, Paris-Neuilly, 20 Oct. 1983 ; F. Resche, modérateur) **Neurochirurgie 31** : 91-149, 1985

- 8 - Resche F, Moisan JP, Mantoura J, de Kersaint-Gilly A, André MJ, Perrin-Resche I, Ménégalli-Boggelli D, Lajat Y, Richard S : Haemangioblastoma, Haemangioblastomatosis, and von Hippel-Lindau Disease. **Adv Tech Stand Neurosurg 20** (Springer, Wien - New-York) : 197-304, 1993

- 9 - Richard S, Chauveau D, Chrétien Y, Beigelman C, Denys A, Fendler JP, Fromont G, Héléron O, Nizard S, Paraf F, Proye C, Resche F, Plouin PF : Lésions rénales et surrénaliennes au cours de la maladie de von Hippel-Lindau. **Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker**. Paris : Flammarion Edit., 1-25, 1993

- 10 - Roussy G, Oberling C : Les tumeurs angiomateuses des centres nerveux. **Presse Méd 38** : 179-185, 1930

- 11 - Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ et al : Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal carcinoma. **Nature (London) 332** : 268-269, 1988

Tumeurs glomiques

- 1 - Defrennes D, Brette MD, Georges B et al : Paragangliomes tympaniques et jugulaires. Sémiologie clinique et bilan d'extension, à propos de 24 cas. **Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 104** : 479-488, 1987

- 2 - Fisch U : Intratemporal fossa approach for glomus tumors of the temporal bone. **Ann Otol** **91** : 474-479, 1982

- 3 - Georges B, Riche MC, Reizine D et al : Contrôle angiographique et chirurgical des pédicules nourriciers vertébraux et carotidiens des paragangliomes géants de la base du crâne et du cou. **Ann Otolaryngol Chir Cervicofac** **102** : 59-63, 1985

- 4 - Grimley PM, Glenner GG : Histology and ultrastructure of carotide body tumors. Comparison with normal gland. **Cancer** **20** : 1473-1488, 1967

- 5 - Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM, Farr HW : Paragangliomas of the head and neck region. **Cancer** **39** : 397-409, 1977

- 6 - Olsen WL, Dillon WP, Kelly WM : MR Imaging of paragangliomas. **AJR** **148** : 201-204, 1987

- 7 - Pearse AG : Endocrine tumors of neural crest origine. **Med Biol** **52** : 3-18, 1974 Taylor DM, Alford BR, Greeberg SD : Metastasis of glomus jugulare tumors. **Arch Otolaryngol** **82** : 5-13, 1965

- 8 - Tran Ba Huy P, Defrennes D, Brette MD : Paragangliomes tympaniques et jugulaires. Traitement angiographique, chirurgical, par irradiation. Résultats, indications. A propos de 25 cas. **Ann Otolaryngol Chir Cervicofac** **104** : 489-499, 1987

- 9 - Warren WH, Lee I, Gould VE, Memoli VA, Jao W : Paragangliomas of the head and neck. Ultrastructural and immunohistochemical analysis. **Ultrastruct Pathol** **8** : 333-343, 1985

Figure 1 : Modèle de Knudsson

Figure 2 : IRM (T1 après Gd-DTPA) : Hémangioblastome macrokystique

Figure 3 : IRM (T1 après Gd-DTPA) : Hémangioblastomatose infra-tentorielle

Tableau I : Bilan d'évaluation de la maladie

- INTERROGATOIRE == Enquête génétique (+++)

- BILAN GENERAL

- Examen neurologique

- Examen somatique

- Hémogramme

- BILAN ORIENTE

(Recherche des localisations autres que la localisation révélatrice)

- Dépistage des hémangioblastomes rétiniens

Examen du FO (périphérie rétinienne)

en cas de doute == angiographie à la fluorescéine

- Evaluation des hémangioblastomes encéphaliques

IRM

Angiographie

- Dépistage des hémangioblastomes intra-rachidiens

IRM

si pathologique == TDM avec injection + Angiographie

- Dépistage du phéochromocytome (+++)

Critères cliniques

Dosages biologiques

catécholamines et VMA (urines des 24 h)

épinéphrine et nor-épinéphrine plasmatiques

Scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG)

- Dépistage des autres localisations viscérales

Echotomographie abdominale

Hémangioblastomes et tumeurs glomiques

en cas de doute ou aspect pathologique == TDM abdominale avec injection

en cas de doute sur une tumeur charnue (rein) == Artériographie