



# **TOUT CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR**

## **SUR LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)**

Le manuel de référence pour les malades atteints  
par la maladie de von Hippel-Lindau, leurs familles et ceux qui les soutiennent.

Quatrième édition, Révision 2012  
ISBN 1-475007-59-03

Le texte original, en américain, est disponible sur le site <http://www.vhl.org/handbook>

Sa traduction en français sur [www.vhlfrance.org](http://www.vhlfrance.org)

Traduction de la mise à jour en 2013

Par l'association VHL France : Jean-Joseph CRAMPE et Sophie DEVEAUX, Conseillère en Génétique.

Pour cette traduction, nous avons souhaité rester au plus près du texte original américain.

Pour les ressortissants français, nous avons ajouté des précisions ou des compléments spécifiques à notre pays,  
à son système de santé et à ses règles.

# VHL FAMILY ALLIANCE

L'association mère aux USA) a été fondée en 1993. Elle a pour but d'aider les personnes atteintes par le VHL et les professionnels de santé concernés, ainsi que de promouvoir la recherche.

2001 Beacon Street, Suite 208, Boston, MA 02135-7787 USA

+1-617-277-5667, (800) 767-4VHL

Fax: +1-858-712-8712; E-mail: [info@vhl.org](mailto:info@vhl.org)

<http://www.vhl.org>

<http://www.vhl-europa.org>

L'association tire ses moyens d'existence et d'action de la générosité de ses membres.

Associations locales d'aide aux familles : appelez la personne désignée comme contact pour votre pays ou formez un nouveau groupe. Des informations destinées à différentes communautés sont disponibles sur internet en plusieurs langues dont l'anglais, l'espagnol, l'allemand, le français, l'italien, le japonais...

En France, VHL FA est relayée par l'Association VHL France (association à but non lucratif, JO 28/12/1994) qui poursuit les mêmes buts.

« L'Association (VHL France) a pour but :

- De regrouper les personnes atteintes de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), leurs familles, et tous ceux qui le souhaitent, afin de rompre leur isolement, les informer de l'évolution du ou des traitements actuels, partager les informations concernant la maladie et de leur apporter un soutien moral, administratif et de toute autre nature.
- De soutenir la recherche médicale VHL
- De tenir des assemblées de travail, pouvant aider à la réalisation de son objectif, incluant l'usage de l'internet.
- D'établir des relations avec les autres associations ayant un rapport avec le VHL. »  
(Extrait de nos statuts)

Nous partageons le site internet de l'association US : [www.vhl.org/fr](http://www.vhl.org/fr)

Vous y trouverez un lien vous renvoyant vers le site français [www.vhlfrance.org](http://www.vhlfrance.org)

Nous organisons chaque année une réunion médecins - adhérents au cours de laquelle les médecins spécialistes, coordonnés par le Professeur Stéphane RICHARD, viennent exposer l'état d'avancement de la recherche fondamentale, de la recherche clinique et répondre aux questions des adhérents.

VHL France est aussi adhérente de l'Alliance des Maladies Rares (AMR) [www.alliance-maladies-rares.org](http://www.alliance-maladies-rares.org).

## L'ASSOCIATION VHL FRANCE SUR LE WEB

Vous pouvez nous rejoindre et vous inscrire sur notre site (<http://www.vhlfrance.org>).

Vous recevrez par retour mail, la fiche descriptive du VHL de l'Association VHL France. Nous avons besoin des compétences et de la disponibilité de tous.

Vous trouverez également sur ce même site, notre **manuel VHL**.

Pour prendre contact avec nous, vous pouvez nous écrire à :

**VHL France**  
**Claire BLESBOIS, Présidente - 158, avenue Jeanne d'Arc**  
**37700 - LA VILLE AUX DAMES**

Notre adresse mail : [france@vhlfrance.org](mailto:france@vhlfrance.org) Nous téléphoner : 04 50 64 15 65

Vous pouvez également recevoir par courrier ou courriel le manuel VHL en contactant, de préférence par mail, le Secrétariat Général de l'Association VHL France : Irène HUBERT-DEMARS : [ednahubert@yahoo.fr](mailto:ednahubert@yahoo.fr)

**ASSOCIATION VHL France** (loi 1901)  
(Adhérente à l'A.M.R.)  
Reconnue d'intérêt général à caractère social  
Habilitée à délivrer des reçus fiscaux à ses donateurs



**Adresse administrative :**  
**158, avenue Jeanne d'Arc**  
**37700 LA VILLE AUX DAMES**

**Email :** France@vhl.org  
**Tel/Fax :** 04 50 64 15 65  
**Site Internet :** <http://vhlfrance.org/>

## BULLETIN D'ADHESION ASSOCIATION VHL France

Année :

Je soussigné(e) : Mme, Melle, M. **Prénom :** ..... **Nom :** .....

**Adresse :** .....

**Code Postal :** ..... **Localité :** .....

**Tel :** ..... **Tel Portable :** ..... **Courriel :** .....

Je souhaite adhérer à l'**Association VHL France** en qualité de **MEMBRE ADHERENT**.  
Je verse ma cotisation d'un montant de : **20 €** - **Un reçu vous sera transmis par retour de courrier**

JE REGLE LA SOMME DE : ..... € en qualité de :

**MEMBRE BIENFAITEUR :** ..... à partir de 40 € ☐ **MEMBRE DONATEUR :** à partir de 100 € ☐

Un reçu fiscal vous sera adressé pour toute somme au-delà de 20 €

Par chèque bancaire ou postal, à l'adresse mentionnée en entête

● COMMENT AVEZ-VOUS CONNU L'ASSOCIATION VHL France ?

● QUELLES SONT, SELON VOUS, LES ACTIONS PRIORITAIRES A ENTREPRENDRE ?

Date :

Signature :

### ⇒ ASSOCIATION VHL France sur le WEB

Vous pouvez vous inscrire sur notre forum (<http://vhlfrance.org>). Gilles BRUNET (Gil.BRUNET@wanadoo.fr) en est le modérateur.

Vous trouverez également sur ce même site, notre **manuel VHL**.

Vous pouvez également recevoir par courrier le manuel VHL en contactant,  
De préférence par mail, le Secrétariat Général de l'Association VHL France :

Irène HUBERT-DEMARS : [ednahubert@yahoo.fr](mailto:ednahubert@yahoo.fr)

**Siège Social :** 60, chemin des Fontaines – ECHARVINES – 74290 - TALLOIRES

## PREFACE

Les informations qui figurent dans ce manuel ont été rassemblées dans le but d'aider les personnes atteintes par la maladie de VHL, leurs familles et tous ceux qui veulent comprendre cette affection. Elles sont aussi destinées à faciliter le dialogue avec les médecins et les professionnels de santé. Aucun texte ni aucun manuel ne peuvent remplacer le dialogue et les conseils personnalisés en matière de traitement.

Un de nos objectifs fondamentaux est de donner aux personnes atteintes et à leurs familles, plus de confiance dans l'avenir. Les recherches récentes sur le VHL et sur les maladies associées ont permis d'améliorer les méthodes de diagnostic et de traitement. La connaissance progresse rapidement grâce au partage ouvert de l'information par les familles, les professionnels de santé et la communauté des chercheurs partout dans le monde.

Nous remercions pour leur importante contribution à ce manuel tous ceux qui ont rédigé et relu, médecins et patients. La connaissance de la maladie et l'efficacité des traitements se sont améliorés depuis 1993, notamment grâce à l'organisation de symposiums à :

- Fribourg (Allemagne) en 1994, par le Pr Hartmut NEUMANN
- Honolulu (Hawai USA) en 1996, par les Drs Edward HSIA, Berton ZBAR et JM LAMIELL
- Paris (France) en 1998, par le Pr Stéphane RICHARD
- Rochester (Minnesota USA) en 2000, par le Dr Virginia MICHELS
- Padoue (Italie) en 2002, par le Dr Giuseppe OPOCHER
- Kochi (Japon) en 2004, par le Dr Taro SHUIN
- London (Ontario, Canada) en 2006, par les Dr Stephen PAUTLER
- Roskilde (Danemark) en 2008, par le Dr Marie Louis BISGAARD.
- Rio de Janeiro (Brésil) en 2010 par le Dr Claudio CASALI Da RAUSCHA
- Houston Texas (USA) en 2012 par le Dr Eric JONASH

Et aux différents et importants projets de recherche, menés :

- aux USA, sous la responsabilité des Dr M. LINEHAN, Edward H. OLDFIELD et Russel R. LONER
- en Angleterre par le Dr Eammon MAHER,
- en France, du Pr S. RICHARD,
- en Allemagne, du Dr H. NEUMANN,
- en Angleterre, du Dr E. MAHER
- et au Japon, du Dr Taro SHUIN.

Des éditions en différentes langues ont été réalisées et mises à jour par un grand nombre d'associations affiliées partout dans le monde.

La version 4 de ce manuel (2012), met à jour l'information dans le domaine de la clinique et présente les nombreux progrès réalisés dans le dépistage, le diagnostic, le traitement et la qualité de vie. Il est clair que la meilleure façon de faire avec le VHL est de le dépister tôt, de le surveiller et de le traiter de façon efficace avec le moins d'interventions et d'effets secondaires possibles, et de se concentrer sur la qualité de vie sur le long terme. La communauté VHL est désireuse de travailler avec vous et avec votre équipe médicale.

Ce manuel est disponible sous forme papier et sous forme électronique chez les grandes maisons d'édition.

Il est aussi disponible sur internet en anglais sur [www.vhl.org](http://www.vhl.org) et en français sur [www.vhlfrance.org](http://www.vhlfrance.org)

Notez aussi que nous avons aussi un manuel VHL expliqué aux enfants qui est disponible sous formes papier, ebook ou pdf.

Dans ce manuel, les termes qui peuvent être nouveaux pour vous ont été mis en italique. Leurs définitions sont données dans le chapitre 7.

Vos suggestions et vos commentaires seront toujours les bienvenus pour améliorer les futures éditions.

*Joyce Wilcox Graff  
janvier 2012.*

**En caractères rouges les ajouts des traducteurs français**

# TABLE DES MATIÈRES

## PREFACE

### 1 - Qu'est ce que le VHL ?

Angiomes, hémangioblastomes, kystes et tumeurs  
Qu'est ce que le cancer ?  
Comment devient-on atteint par le VHL ?  
Le diagnostic précoce  
Recommandations générales en matière de dépistage.

### 2 - Les manifestations possibles du VHL

VHL au niveau de la rétine  
VHL au niveau du cerveau et de la moelle épinière  
Indications pour la radio-neurochirurgie stéréotactique (RNCS)  
VHL et les troubles de l'audition  
VHL et la reproduction  
- chez l'homme  
- chez la femme  
VHL et la grossesse et le VHL  
Diagnostic génétique préimplantatoire  
Pression artérielle, émotions et VHL  
VHL et les tumeurs du rein  
VHL au niveau du pancréas

### 3 - Diagnostic, traitement et recherche

Diagnostic et traitement  
Le VHL et la recherche génétique  
Les progrès dans le traitement  
Promouvoir la recherche et les essais cliniques

### 4 - Bien vivre avec VHL

**Plats pour une saine alimentation**  
Vivre en sachant  
L'aide de la famille  
Parler du VHL avec les enfants  
Quelques suggestions de lecture  
Questions à poser aux médecins  
Mon calendrier  
VHL et le sport

### 5 - Recommandations en matière de dépistage et de suivi périodique

Manifestations les plus fréquentes du VHL  
Recommandations générales de traitements  
Se préparer pour le test de dépistage des phéochromocytomes

### 6 - Faire le test ADN

### 7 - Lexique des termes médicaux

### 8 - Ce manuel a été préparé par....

### 9 - La banque d'échantillons de tissus et de sang

### 10 Se tenir au courant

## Liste des illustrations

Schéma 1 : principales lésions VHL et leur fréquence  
Schéma 2 : la transmission d'un gène dominant  
Schéma 3 : l'échographie  
Schéma 4 : l'ophtalmologiste  
Schéma 5 : l'oreille interne et illustration du sac endolymphatique (SEL)  
Schéma 6 : l'épididyme  
Schéma 7 : le ligament large  
Schéma 8 : les reins, le pancréas et les surrénales  
Schéma 9 : les pissenlits  
Schéma 10 : la localisation du gène VHL  
Schéma 11 : le développement de la tumeur  
Schéma 12 : la boîte noire  
Schéma 13 : le complexe VHL  
Schéma 14 : les chemins dans la cellule  
Schéma 15 : la génétique du cancer du rein  
Schéma 16 : une alimentation saine  
Schéma 17 : l'art de vivre en sachant  
Schéma 18 : « aide-toi toi même pour ériger une grange »

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Evaluer le risque d'une tumeur endocrine pancréatique  
Tableau 2 : Classification des génotypes et des phénotypes  
Tableau 3 : Survenance et âge des manifestations de VHL

**« L'amitié naît lorsqu'une personne dit à une autre :  
Quoi ! Toi aussi ? Je croyais être le seul. »  
C.S. Lewis**

*Copyright 1993, 1997, 1999, 2005, 2012  
Tous droits réservés  
Edition internationale anglaise 1-475007-59-0*

*Edition française ISBN 1-929539-06-1  
Edition espagnole ISBN 1-929539-07-X  
Edition japonaise ISBN 1-929539-08-8  
Edition chinoise ISBN 1-929539-09-6  
Edition flamande ISBN 1-929539-10-X  
Edition italienne ISBN 1-929539-11-8  
Edition arabe ISBN 1-929539-16-9  
Edition hindi*

*Disponible dans d'autres langues à la demande*

### **Avertissement**

**Ce livre a été conçu pour compléter et non pas remplacer la discussion entre le patient et le médecin. En effet, les détails spécifiques et l'état général du patient doivent être considérés lorsque l'on prend la décision finale du traitement. Le contenu de cet ouvrage ne doit pas être considéré comme un avis médical sur la façon de traiter votre manifestation de la maladie. Nous espérons plutôt qu'en vous fournissant le contexte et de l'information, ce livre responsabilisera les patients sur leur propre cas et facilitera un dialogue constructif entre patient et médecin.**

## Chapitre 1

# QU'EST CE QUE LE VHL ?

La maladie de von Hippel-Lindau, abréviation VHL, est l'une des 7 000 maladies héréditaires connues. Elle provoque des tumeurs hyper vascularisées dans une ou plusieurs parties du corps qui pour la plupart, consistent en une croissance anormale des vaisseaux sanguins dans différents organes.

Alors que normalement, les vaisseaux se développent comme les branches sur un arbre, chez les porteurs du VHL des petits nœuds de *capillaires* se forment dans le système nerveux central ou sur la rétine. Ces petits nœuds sont appelés *angiomes* ou hémangioblastomes. Dans les autres parties du corps, les tumeurs VHL portent d'autres noms.

Ces tumeurs peuvent poser des problèmes par elles mêmes ou en provoquer autour d'elles. C'est pourquoi, il faut que votre équipe médicale les surveille régulièrement.

Les manifestations du VHL diffèrent d'une personne à l'autre. Au sein d'une même famille, les individus peuvent présenter une seule ou au contraire plusieurs des manifestations du VHL. Comme il est impossible de dire précisément à chacun quelle manifestation il aura, il faut vérifier toutes les possibilités de survenance, tout au long de la vie, pour chacune des personnes.

Le Dr Eugène von Hippel, un *ophtalmologiste* allemand, a décrit les angiomes de l'œil en 1893-1911. Au départ, son nom n'était associé au VHL que dans la *rétine*.

Le Dr Arvid Lindau, un pathologiste suédois, a été le premier à décrire les angiomes du *cervelet* et de la moelle épinière, en 1926. Sa description comportait la totalité des manifestations déjà décrites dont celles décrites par von Hippel et il a mis en lumière des altérations dans plusieurs organes abdominaux. De nos jours, nous savons que ces deux médecins décrivaient les différentes manifestations de la même maladie (*Lancet*, 2004).

La maladie de VHL diffère de la plupart des autres affections en ce qu'il n'existe pas de *symptôme* initial unique : elle ne se produit pas dans un seul organe et elle n'apparaît pas à une classe d'âge particulière. Elle est héréditaire mais les manifestations dans les familles atteintes et les spécialités médicales impliquées sont si variables qu'on peut ne pas repérer leur origine commune pendant plusieurs années. De plus, l'apparition et la gravité des manifestations sont si différentes que beaucoup d'individus au sein d'une même famille peuvent avoir des manifestations sans gravité alors que d'autres seront gravement atteints.

Avec une surveillance régulière, une détection précoce et des soins adaptés, les effets les plus graves de la maladie peuvent être fortement diminués et même dans certains cas, complètement prévenus.

Les chercheurs ont aussi montré un nombre significatif d'apparitions spontanées. Jusqu'à 20% des cas dépistés dans le monde sont les premiers, dans leur famille, à avoir le VHL. Nous ne comprenons pas encore pourquoi cela peut se produire mais cela souligne le besoin d'un *diagnostic différentiel* précis chez tous les sujets et non pas seulement dans les familles VHL connues.



# Angiomes, hémangioblastomes, kystes et tumeurs :

Lire aussi dans VHL FA n°12-4 – Déc. 2004 "Enquête sur les manifestations de VHL".

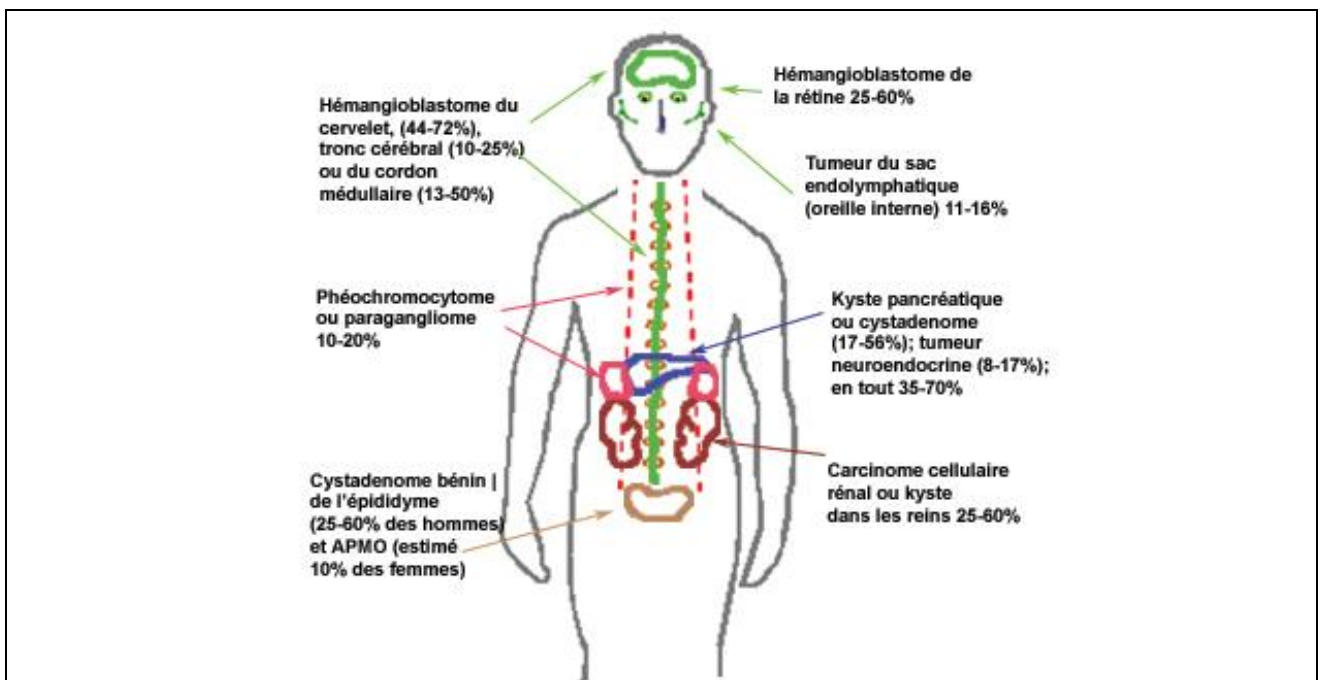
Les angiomes peuvent se former dans plusieurs parties du corps. Les angiomes du système nerveux central (cervelet, bulbe rachidien et moelle épinière) sont appelés *hémangioblastomes*. La pression qu'ils exercent autour d'eux peut, par elle même, provoquer des symptômes. Ils peuvent comprimer les nerfs ou le tissu cérébral et ainsi provoquer des maux de tête, des problèmes d'équilibre lors de la marche ou une faiblesse dans les bras ou les jambes.

Si l'angiome grossit, la paroi des vaisseaux sanguins peut s'affaiblir et provoquer un écoulement de sang qui peut endommager les tissus environnants. Par exemple, l'écoulement de sang ou de fluide à partir des hémangioblastomes (angiomes) de la rétine peut altérer la vision. Un diagnostic précoce, une surveillance attentive de l'œil et un traitement au bon moment sont importants pour garder une vision normale.

Des kystes peuvent se développer autour des hémangioblastomes du système nerveux central. Les kystes sont des sacs remplis de liquide qui peuvent exercer une pression ou créer une obstruction et provoquer des symptômes.

Certains hommes peuvent développer des cystadénomes de l'épididyme. Ces tumeurs sont presque toujours *bénignes*, il faut les faire examiner par un *urologue*. De même, les femmes peuvent avoir des kystes bénins sur les organes reproducteurs qui requièrent une surveillance attentive.

Des kystes et des tumeurs peuvent apparaître dans les *reins*, le *pancréas* et les *glandes surrénales*. Dans la plupart des cas, les kystes ne provoquent pas de symptômes mais leur évolution doit être surveillée. Un des *signes* de tumeurs surréaliennes peut être une pression artérielle élevée, des peurs paniques ou de fortes sueurs. Les signes précoces de kystes ou de tumeurs au pancréas peuvent être des ennuis de digestion tels que des ballonnements, des embarras des fonctions intestinales ou de la vessie. Certaines de ces tumeurs sont bénignes, mais d'autres ont un potentiel cancéreux. Un diagnostic précoce et une surveillance attentive sont particulièrement importants pour ces organes, habituellement grâce à une IRM annuelle complétée par un scanner ou par une échographie. (Voir schéma 1)



**Schéma 1 : Principales lésions de VHL et leur fréquence d'apparition.** Les porteurs de VHL font habituellement l'expérience d'une ou de plusieurs des tumeurs ci-dessus. Leur fréquence d'apparition varie fortement selon les familles, de même que les statistiques dans les différents pays. Les familles françaises sont plus susceptibles d'avoir des lésions au système nerveux central, les familles allemandes des phéochromocytomes et les familles japonaises des tumeurs dans les reins. Les fréquences qui figurent ci-dessus ont été calculées par l'institut national de la santé US à partir d'un vaste échantillon international de patients.

Ce schéma est basé sur une illustration parue dans l'U.S. NIH. Data from Lonser et al., Lancet 2003, 361: 2059-67, and N. E. J. Med. 2004 350:2481-2486 and G. P. James, Hastening the Road to Diagnosis, re APMO



## Qu'est-ce que le cancer ?

Cancer est un mot qui peut épouvanter. Les familles doivent savoir que certains cancers peuvent se développer dans la maladie de VHL (essentiellement au niveau des reins). Cependant, avec une surveillance attentive et un traitement précoce, le cancer peut ne pas survenir.

Le cancer n'est pas une maladie unique. C'est un ensemble de plus de 100 maladies différentes. Même si chaque cancer se différencie par de nombreux aspects, tous les cancers ont en commun d'être une affection qui touche certaines cellules du corps. Les cancers associés au VHL se limitent à quelques formes bien connues.

Les cellules saines qui forment notre corps grandissent, se divisent et se remplacent de façon ordonnée ; ce processus ordonné maintient le corps en bon état. Cependant, il arrive que les cellules normales perdent leur capacité à limiter ou à diriger leur croissance. Elles se divisent trop vite ou grossissent en désordre ce qui produit de ce fait, une trop grande quantité de tissus et des tumeurs commencent à se former. Les tumeurs peuvent être, selon le cas, bénignes ou *malignes*.

- Les tumeurs bénignes ne sont pas cancéreuses et ne se propagent pas. Les tumeurs VHL du cerveau, de la moelle épinière et de la rétine sont bénignes.
- Les tumeurs malignes, sont cancéreuses. Elles peuvent envahir et détruire les tissus et les organes environnants. Les cellules cancéreuses peuvent aussi former des *métastases* : se propager dans les autres parties du corps et créer de nouvelles tumeurs. Les tumeurs VHL du rein et du pancréas peuvent devenir cancéreuses.

C'est parce que le VHL peut provoquer des tumeurs malignes dans le système *viscéral* qu'il est considéré comme présentant un ensemble de prédispositions aux cancers *familiaux* héréditaires. L'objectif est de repérer les tumeurs le plus tôt possible, de surveiller leur comportement : les signes qui montrent qu'elles commencent à devenir agressives, et de les enlever ou de les neutraliser avant qu'elles n'envahissent les autres tissus. Comme ces tumeurs sont à l'intérieur du corps, il faut recourir à l'imagerie médicale pour les détecter et les surveiller.

Toutes les tumeurs n'exigent pas une chirurgie dès qu'on les découvre. Les progrès de la recherche permettent de savoir à quel moment une tumeur devient préoccupante et demande une intervention. Vous et votre famille pouvez aider les chercheurs à déterminer pendant combien de temps on peut surveiller les tumeurs en toute sécurité par le témoignage de votre propre expérience. Contactez VHL FA pour plus d'information sur la recherche de votre arbre généalogique.

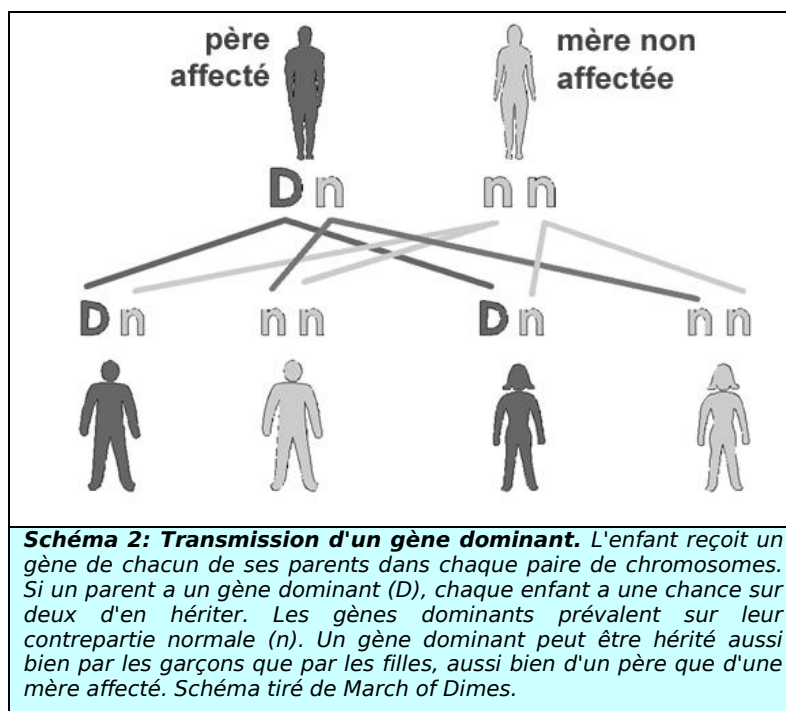
## Comment devient-on atteint par le VHL ?

Le VHL est causé par la modification (*mutation*) de l'une des deux copies d'un gène appelé le gène *VHL*. Cette copie du gène altérée peut être transmise de façon héréditaire selon un mode dit « dominant ». Chaque enfant reçoit de chacun de ses parents une copie du gène *VHL*. Si l'un des parents est porteur d'une mutation dans une copie du gène, chacun des enfants a un risque sur deux d'hériter de cette copie mutée. Il suffit d'une seule copie du gène modifié pour produire la maladie.

VHL est appelé une maladie *autosomique* dominante. Cette affection génétique rare, touche indifféremment les deux sexes à raison d'une naissance sur 36 000.

Toutes les personnes qui ont un parent atteint de la maladie de VHL, et la plupart de celles qui ont un frère ou une sœur avec la maladie, ont un risque sur deux d'être porteurs du VHL. Ceux qui ont un oncle, une tante, un cousin ou des grands parents VHL sont également à risque. La seule façon d'être sûr de ne pas être porteur d'une anomalie du gène VHL est de faire un test ADN (voir chapitre 10 «Faire un test ADN»). Même chez les personnes porteuses d'une mutation, il y a une grande diversité quant à l'âge où les angiomes et autres tumeurs VHL commencent à se développer, quant aux organes dans lesquels elles se développent et quant à la gravité des manifestations. Chaque personne est différente.

Le livret « L'arbre généalogique de la santé de votre famille » publié par VHL FA décrit de façon plus détaillée la génétique dans le VHL et explique comment vous pouvez collecter des renseignements sur l'histoire de votre famille. Ceci sera un outil très utile à l'équipe médicale qui vous suit. L'histoire de votre famille est importante à connaître pour comprendre votre propre état ainsi que pour aider les chercheurs à en apprendre plus sur VHL. (Voir schéma 2.)



## Le diagnostic précoce :

C'est parce qu'il existe une telle variété dans les manifestations de VHL d'un individu à l'autre, qu'il n'existe pas un ensemble bien établi de symptômes. Chaque manifestation de la maladie est détectée séparément.

Si vous avez un historique familial VHL, il faut le dire à votre médecin, à votre pédiatre et commencer le dépistage tôt, avant les premiers symptômes. La plupart des lésions VHL sont plus faciles à traiter lorsqu'elles sont de petite taille. Discutez avec votre médecin du moment le plus adapté pour commencer la surveillance et de sa périodicité. Nous recommandons d'informer le pédiatre de l'historique familial et de commencer l'examen des yeux, pour les enfants qui présentent un risque, entre l'âge de 1 et 3 ans (**Note des traducteurs : en France, la surveillance ophtalmologique commence en général à l'âge de cinq ans**). Vous pouvez vous reporter, vous et votre médecin, au chapitre 5 : « Recommandations en matière de suivi. »

Nous nous sommes demandé pour la plupart d'entre nous et au moins une fois, s'il ne serait pas mieux de ne pas savoir : peut être que si je ne me fais pas dépister, tout ira bien. Pendant un certain temps cela peut sembler vrai mais certaines complications du VHL sont sournoises – vous pouvez ne pas avoir de symptômes jusqu'au moment où le problème aura atteint un stade critique. C'est un peu comme si vous n'entreteniez pas votre maison ou votre voiture : vous pouvez vous en sortir pendant un certain temps et puis quand cela vous rattrape, cela vous coûte beaucoup plus cher et d'un seul coup. **Il est clairement démontré que vous resterez plus longtemps en meilleure santé si vous êtes vigilant et que vous utilisez les techniques modernes de diagnostic médical.**

« J'explique ce qui se passe, comment cela fonctionne, ce que nous essayons de soigner et ce qui arrivera après l'intervention. J'éduque mes patients en quelque sorte mais en même temps je leur donne de l'incertitude. L'incertitude est la pire des maladies. La peur de l'inconnu peut vraiment être un handicap ». *Dr Thomas Delbanco, Hôpital Beth Israël, Boston, cité par Bill Mayers dans « Healing and the mind », Doubleday books, New York 1993, p18*

Le dépistage génétique par l'analyse ADN à partir d'un prélèvement sanguin est maintenant accessible à la plupart des familles VHL. Le test ADN sert à repérer quels sont les membres de la famille qui doivent être suivis de près et quels sont ceux dont on est sûr qu'ils n'ont pas le gène VHL modifié. Les membres de la famille qui n'ont pas ce gène modifié, n'ont pas besoin d'autres examens. Ils ne peuvent pas non plus transmettre le gène modifié à leur descendance.

Si vous êtes diagnostiqué comme porteur de la mutation VHL, ou si le test génétique n'a pas pu confirmer le diagnostic clinique dans votre famille, vous aurez besoin d'une surveillance médicale régulière. Un examen clinique normal ne signifie pas forcément que le VHL n'est pas présent car les premiers symptômes peuvent se manifester plus tard au cours de la vie. Il arrive qu'une personne soit si peu affectée que cela donne l'impression que le VHL saute une génération. On a souvent découvert le VHL chez des personnes âgées de 80 ans, parce que des tumeurs VHL s'étaient développées chez leurs enfants ou petits-enfants.

Même lorsqu'il n'y a pas d'antécédent familial VHL et que l'on ne trouve qu'un seul symptôme du VHL, il faut envisager l'hypothèse de VHL et examiner les autres parties du corps. Il est tout à fait possible qu'une personne soit la première dans sa famille à avoir la maladie de VHL. Selon certaines études, jusqu'à vingt pour cent des patients sont les premiers à être atteints par le VHL, dans leur famille.

En fonction des résultats de l'examen, votre médecin vous dira quels sont les symptômes à surveiller de près. D'une façon générale, les problèmes de vue, les vomissements, les maux de tête, les pertes d'équilibre, une faiblesse progressive dans les bras et les jambes, ou des douleurs qui persistent au-delà d'un jour ou deux et qui sont localisées doivent être examinés par votre médecin.

Dans ma famille on est convaincu qu'on ne devrait jamais aller seul au rendez-vous chez le médecin. Lorsque la nouvelle est difficile à entendre, à un certain moment, le cerveau se ferme et n'accepte plus d'information. Si deux personnes sont présentes, de préférence avec une personne non affectée pour prendre des notes, cela peut aider. Si vous devez y aller seul, prenez un magnétophone. Vous serez étonné quand vous écouterez l'enregistrement le lendemain. *Darlene Y., Massachusetts.*

Une fois que le VHL a été diagnostiqué dans une partie du corps, n'importe laquelle, il faut rechercher les autres manifestations possibles dans les autres parties du corps et suivre le programme d'examens complémentaires recommandé par votre équipe médicale.

## Recommandations générales en matière de dépistage :

Votre équipe médicale va vous proposer un programme de *dépistage* et de *surveillance* pour vous et pour votre entourage familial. Le dépistage consiste à faire des examens avant l'apparition des symptômes, pour s'assurer que les problèmes seront découverts au plus tôt. Voir chapitre 5, *Recommandations générales pour le dépistage*.

La *surveillance*, c'est assurer le suivi des problèmes repérés, pour les traiter au meilleur moment et vous garder en bonne santé sur le long terme. Vous établirez avec votre équipe médicale la périodicité des examens qui correspond à votre cas particulier.

Dans le langage médical anglais, les patients sont appelés "*souffrants*." Nous aimerions changer cette terminologie.

Nous ne sommes pas des souffrants, nous sommes des *survivants*.

Nous ne sommes pas des victimes, nous sommes des *anciens combattants*.

Tout comme les professionnels qui ont l'expérience et l'expertise dont nous avons besoin et que nous respectons, nous avons nous aussi une expérience qui mérite du respect.

C'est ensemble, avec les médecins et les chercheurs, que nous réussirons dans notre quête pour améliorer le diagnostic, le traitement, et la qualité de vie des personnes atteintes par VHL. Nous travaillons pour trouver un traitement, mais cela prendra probablement des décennies. En attendant, nous gérons cette maladie par le diagnostic précoce, en améliorant les soins, et nous ferons tout ce que nous pouvons pour nous entraider dans cette expérience.

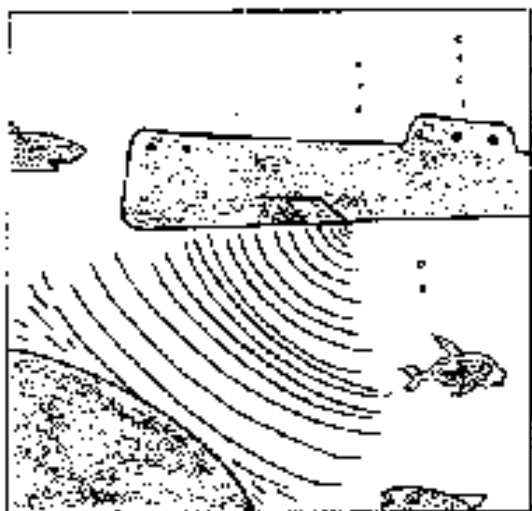
-- Joyce Graff, Co-fondatrice de l'Alliance Familiale VHL, 1994

Il faut faire tester les enfants qui présentent un risque de VHL au plus tôt. Le test génétique permet de savoir quel enfant aura besoin de surveillance et quel est celui qui n'a pas de mutation du gène *VHL* et qui n'en aura donc pas besoin.

**Note des traducteurs : Les recommandations de dépistage et de surveillance peuvent varier d'un pays à l'autre. En France, il n'y a pas de dépistage systématique avant l'âge de 5 ans, en absence de symptôme, pour les enfants à risque familial.**

L'Alliance Familiale VHL américaine et son conseil scientifique recommandent de débiter le suivi des enfants à risque dès l'âge de 1 an. **Assurez-vous que le pédiatre sache que l'enfant présente un risque d'avoir le VHL.** A cet âge précoce, l'examen ophtalmologique est particulièrement recommandé. On peut avoir recours à des moyens indolores et qui n'utilisent pas d'agents radioactifs ni d'agents de contraste tels que : l'examen médical approfondi des yeux par un spécialiste de la rétine, l'examen anatomique complet incluant la pression artérielle, l'examen neurologique ainsi qu'un test d'audition par un oto-rhino-laryngologiste (ORL). L'IRM du cerveau, l'échographie de l'abdomen (*Voir schéma 3.*) et/ou une analyse d'urine sur 24 heures commencent généralement vers l'âge de 10/12 ans, ou plus tôt s'il se produit des signes ou que des symptômes apparaissent.

**Note des traducteurs : Les recommandations en France sont : échographie abdominale à partir de l'âge de 5 ans, IRM abdominale à partir de l'âge de 18 ans, IRM du cerveau et de la moelle à partir de 15 ans. En France, nous ne faisons pas de test d'audition chez les enfants sauf en cas de symptôme.**



**Schéma 3 : Echographie.** Le scanner à ultrasons fonctionne comme le sonar utilisé par les sous-marins. Des ondes sonores sont émises, un ordinateur analyse leur écho et calcule ainsi l'épaisseur et la densité des tissus qui réfléchissent l'onde sonore.

*Illustration par Vincent Giovannucci, O.D., Auburn, Massachusetts.*

Vous trouverez plus loin dans ce manuel, un *Calendrier de Rappel* qui vous permettra de noter les recommandations de votre médecin pour le dépistage ou la surveillance, la périodicité et les intervalles recommandés pour les examens de suivi, et la date de votre prochain rendez-vous.

Un *protocole de dépistage*, la périodicité de la surveillance et du traitement sont présentés au chapitre 5.

## Références :

Maher ER, Neumann HP, Richard S., maladie de von Hippel Lindau : une revue scientifique et clinique. Eur J Hum Genet. 2011 juin;19(6)17-23. Epub 2011Mar 9. PMID 21386872

Richard S, Lindau J, Graff J, Resche F. Maladie de von Hippel Lindau. Lancet, 2004, 363 : 1231-4. PMID : 15081659

Lonser RR, Glenn GM, Chew EY, Lubutti SK, Linehan WM, Oldfield EH, maladie de von Hippel Lindau. Lancet. 2003 Jun 14 ; 361(9374) : 2059-67. PMID 12814730

En langue anglaise, les patients sont appelés « souffrants ». Nous voudrions changer cette expression. Nous ne sommes pas des souffrants mais des *survivants*. Nous ne sommes pas des victimes mais des *vétérans*. De même que les professionnels ont de l'expérience et de l'expertise, nous avons aussi de l'expérience et elle mérite le respect.

Ensemble, avec les médecins et les chercheurs, nous allons réussir dans notre quête pour améliorer le diagnostic, le traitement et la qualité de vie des personnes qui ont la maladie de von Hippel Lindau. En attendant, nous œuvrons au diagnostic précoce et à l'amélioration des traitements pour gérer la maladie et nous ferons tout ce que nous pouvons pour nous entraider dans cette expérience.

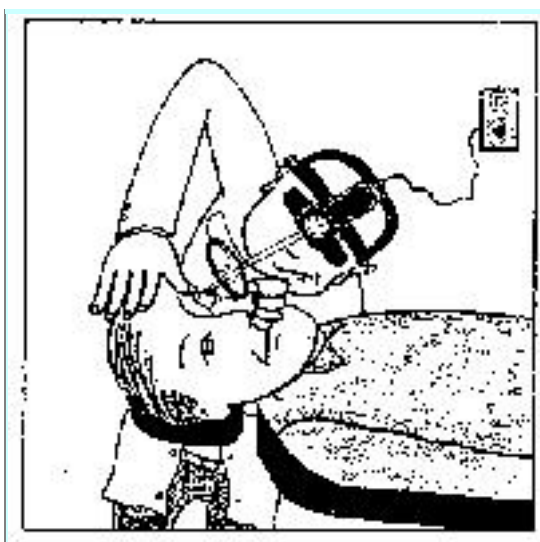
## Chapitre 2

# LES MANIFESTATIONS POSSIBLES DU VHL

## VHL au niveau de la rétine

Lorsque les capillaires forment des hémangioblastomes sur la rétine, ceux-ci sont très petits au début et sont difficiles à voir. Les capillaires eux-mêmes sont de la taille d'un globule rouge, l'une des cellules qui composent le sang.

Les angiomes commencent souvent autour de l'équateur ou de la périphérie de la rétine, loin du point central de vision. Contrairement à l'équateur qui ceinture le globe terrestre, l'équateur de l'œil est vertical. Étant debout, tracez un cercle autour de l'œil en partant des sourcils et en allant vers le nez. Le cercle que vous venez de tracer est l'équateur. Pour voir cette région, l'*ophtalmologiste* doit dilater votre œil, utiliser des loupes à fort pouvoir grossissant et regarder sous des angles adjacents. Ce n'est pas un examen ophtalmique habituel (*voir schéma 4*).



**Schéma 4 :** Ophtalmologiste en train d'examiner l'équateur de l'œil avec un ophtalmoscope indirect.  
*Illustration by Vincent Giovannuci, O.D.*

S'il y a des cas de VHL dans votre famille, parlez-en à votre ophtalmologiste pour qu'il puisse faire cet examen complet et trouver les petits angiomes afin de les traiter au premier stade. Il faudra ensuite vous orienter vers un spécialiste de la rétine pour le traitement de ces tumeurs vasculaires. Tous les ophtalmologistes ne sont pas familiers de cette maladie rare. Il faut chercher un spécialiste connaissant le VHL et qualifié pour faire un examen avec dilatation complète du fond de l'œil et de la périphérie par ophtalmoscopie indirecte.

L'objectif du traitement est de contenir les angiomes à une taille suffisamment petite pour qu'ils ne gênent pas la vision. Les moyens de traitements sont généralement le *laser* (chirurgie légère) ou la *cryothérapie* (par congélation). Dans les deux cas, le but est d'empêcher les angiomes de grossir.

Soixante pour cent (60%) des personnes atteintes par le VHL ont des lésions de la rétine. Des patients âgés de 3 ans mais rarement plus jeunes, peuvent être affectés, ce qui renforce l'importance du dépistage. Les enfants dont le test ADN /VHL est positif devraient être suivis à partir de l'âge de 1 an.

**En France, le dépistage est recommandé à partir de l'âge de 5 ans.**

De nouveaux angiomes peuvent se former à tous les âges et tout au long de la vie. L'examen régulier de l'œil est donc important pour tous les patients VHL.

Généralement, plus les lésions sont petites et plus elles sont faciles à traiter et elles présentent moins de risques de complications. Le saignement ou l'hémorragie d'un angiome peuvent affecter gravement la vision ou provoquer un décollement de la rétine. C'est pourquoi, un traitement précoce et une surveillance régulière sont très importants.

Les lésions situées sur le nerf optique ou à proximité sont très difficiles à traiter. Elles ne sont pas susceptibles d'une approche par laser. **Vous pouvez prendre contact avec l'association VHL France pour obtenir les dernières recommandations.** Heureusement, ces tumeurs ont tendance à ne se développer que lentement.

### **Références :**

American Academy of Ophthalmology, online brochures: "Laser Surgery in Ophthalmology," and "Cryotherapy," AAO, P.O. Box 7424, San Francisco, CA 94120-7424. +1 415 561-8500. <http://www.aao.org>

Chew, Emily, et al, von Hippel-Lindau disease: clinical considerations and the use of fluorescein-potentiated argon laser therapy for treatment of retinal angiomas. *Seminars in Ophthalmology*. 7(3):182-91, 1992 Sep.

The National Eye Institute ([www.nei.nih.gov](http://www.nei.nih.gov)) and the National Library of Medicine ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)) are both excellent resources for new terms and treatments.

Dollfus H., Massin P., Taupin P., Nemeth C., Amara S., Giraud S., Bérout C., Dureau P., Gaudric A., Landais P., Richard S. Ocular manifestations in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 Sep; 43(9):3067-3074.

Gaudric A., Krivosic V., Duguid G., Massin P., Giraud S., Richard S. Vitreoretinal surgery for severe retinal capillary hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology*, 2001, 118:142-9.

Wong WT, Chew EY. Ocular von Hippel Lindau disease: clinical update and emerging treatments. *Curr. Opin Ophthalmol*. 2008 May; 19(3): 213-7. Review. PMID : 18408496



## VHL au niveau du cerveau et de la moelle épinière

Les angiomes du cervelet, du bulbe et de la moelle épinière sont appelés *hémangioblastomes*. Un kyste sur la moelle épinière est appelé *syrix*. Lorsque des hémangioblastomes se produisent, on ne les traite généralement pas avant qu'ils ne provoquent de symptômes sauf s'ils ont une croissance rapide. Avec des visites régulières chez un *neurologue*, selon la fréquence recommandée par votre équipe médicale, on peut en détecter les signes précoces. Ils peuvent demander une confirmation par une IRM du cerveau et de la moelle épinière. Les signes ou les symptômes précoces peuvent être : des douleurs du dos, des maux de tête, des engourdissements, des vertiges, une sensation de faiblesse ou de douleur dans les bras et les jambes. Dans le VHL, les tumeurs du cerveau se développent le plus souvent au niveau du cervelet.

Dans ces endroits délicats où l'espace est limité, le problème n'est pas tant d'avoir une telle tumeur, que la pression qu'elle va exercer sur le tissu nerveux du cerveau ou de la moelle épinière et qui va être gênante. C'est la pression ou l'obstruction de l'écoulement normal du liquide rachidien qui va provoquer les symptômes. Dans la plupart des cas, les hémangioblastomes du cervelet sont associés à un kyste. C'est souvent le kyste que l'on repère sur les examens radiologiques. Comme il y a un risque associé à la chirurgie des lésions du cerveau ou de la moelle, il faut donc peser le pour et le contre : bénéfice/risque d'une intervention. Souvent le neurochirurgien n'intervient que lorsque l'hémangioblastome devient symptomatique ou que sa taille est importante.

De nouveaux traitements sont à l'essai. Parfois, on peut suggérer un traitement minimal peu *invasif*, à un stade précoce, afin de retarder la croissance de la tumeur et empêcher la formation d'un kyste.

L'objectif, comme pour l'angiome de l'œil, est de garder la *lésion* suffisamment petite pour qu'elle ne cause pas de problème. La radio-neurochirurgie stéréotaxique, aussi appelée chirurgie au « scalpel gamma » ou « Cyberscalpel, selon le nom de l'appareil, est un moyen de traitement qui ne comporte pas d'incision. Les médecins concentrent des radiations avec 201 angles différents de telle manière qu'une dose très forte de rayons soit appliquée sur une petite zone interne très localisée. Plusieurs centres médicaux aux Etats-Unis, utilisent cette radio - neurochirurgie pour empêcher la croissance de tumeurs cérébelleuses et de la moelle épinière liées aux cas de VHL. Cela peut parfois être une aide en matière de prévention mais pas comme traitement pour une tumeur déjà développée ou symptomatique.

**En France, cette méthode aussi appelée « Gamma Knife » n'a pas encore fait ses preuves sur le traitement des hémangioblastomes dans le cadre du VHL. Le spécialiste actuel de cette méthode est le Professeur Jean Marie REGIS, neurochirurgien à l'hôpital de la Timone à Marseille, service de neurochirurgie fonctionnelle. Il existe un autre centre au CHU de Lille depuis 2004, Professeur Serge BLOND.**

Vous pouvez parler de cette possibilité avec votre équipe médicale. Selon la taille ou la localisation de la tumeur et des risques associés à chaque traitement, elle ne sera pas forcément la plus adaptée. L'approche de tout hémangioblastome du cervelet, du bulbe ou de la moelle doit faire l'objet de discussions approfondies avec un *neurochirurgien* connaissant le VHL. (Voir le chapitre suivant : « Envisager la radio neurochirurgie stéréotaxique »).

Aucune méthode n'est universelle. Tout dépend des caractéristiques de la tumeur, de sa situation, de sa taille ainsi que des risques liés à chaque type d'intervention. Il est important que vous compreniez bien les différentes possibilités et que vous collaboriez avec l'équipe médicale pour faire le bon choix. N'ayez surtout pas peur de demander plusieurs avis. VHL ou pas, les hémangioblastomes sont des tumeurs très rares et peu de chirurgiens en ont une grande expérience. Il est utile pour vous et pour votre neurochirurgien que vous ayez plusieurs avis sur la meilleure approche de votre problème.

## **Références :**

American Brain Tumor Association, "Dictionary for Brain Tumor Patients" and "A Primer of Brain Tumors," ABTA, 2720 River Road, Suite 146, Des Plaines, IL 60018. (800) 886-2282 or +1 708 827-9910; Fax: +1 708 827-9918. <http://hope.abta.org> [info@abta.org](mailto:info@abta.org)

Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. J Neurosurg. 2006 Aug; 105(2):248-55. PMID: 17219830

Peyre M., David P, Van Effenterre R, François P, Thus M., Emery E, Redondo A, Decq, P, Aghakhani N, Parker F, Tadié M., Lacroix C, Giraud S, Richard S. Natural history of supratentorial hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. Neurosurgery, 2010, 67: 577-87. PMID 20647972

Lonser, Russell R., et al, Surgical Management of CNS tumors in VHL. Series of articles concerning the specific sites of VHL tumors of the CNS. J. Neurosurgery, 2003-2008. PMID: 12546358 (spinal), 2546357 (brain stem), 12859062 (nerve root), 18240914 (cerebellar).

Wind JJ, Lonser RR. Management of von Hippel-Lindau disease-associated CNS lesions. Expert Rev Neurother. 2011 Oct;11(10):1433-41. PMID: 21955200

## Indications pour la Radio Neurochirurgie Stéréotaxique (RNCS) :

La radio-neurochirurgie stéréotaxique (RNCS) est une technique chirurgicale non invasive comparable à la chirurgie par rayon laser mais qui utilise des radiations au lieu de la lumière. Des appareils tels que le Scalpel Gamma, CyberScalpel, Novalis, Protom ou Accélérateur Linéaire Stéréotaxique et d'autres appareils sont utilisés pour réaliser les RCNS. Les messages marketing sur ces tout nouveaux appareils peuvent les faire paraître miraculeux et cela fonctionne bien pour de nombreuses tumeurs, mais pas pour les hémangioblastomes. Pour ces tumeurs vascularisées, cela peut être au moins aussi dangereux que la chirurgie invasive.

Il est très important de considérer la RNCS comme tout autre acte chirurgical avec beaucoup de respect, de prudence et même de scepticisme. Il est préférable d'avoir une discussion franche avant, plutôt qu'après le traitement.

Après 20 ans d'expérience de la RNCS et des hémangioblastomes, notre équipe internationale de conseillers médicaux recommande :

- de ne pas utiliser la RNCS pour les hémangiomes du cerveau sauf si la tumeur est jugée inopérable par un chirurgien expérimenté dans le VHL ou si le patient est dans un tel état de faiblesse qu'il ne puisse supporter une opération chirurgicale invasive.
- de ne pas utiliser la RNCS si la tumeur fait plus de 3cm<sup>3</sup> (environ 1,7cm en diagonale) ou en présence de symptômes ou d'un kyste.
- de ne pas utiliser la RNCS dans la moelle épinière ou les tissus autre que le cerveau : comme cet usage est encore expérimental, nous n'avons pas assez d'informations sur son efficacité ni sur de possibles complications.

Cette « chirurgie » n'est possible que sur les tumeurs du cerveau, de petite taille (moins de 3 cm<sup>3</sup> ou 1,7 centimètre dans la diagonale), sans kyste associé, non symptomatiques **et parfaitement sphériques**.

Cela peut demander jusqu'à deux ans avant de savoir si la RNCS a été efficace et pendant ce temps, la taille de la tumeur va augmenter avant de diminuer. Comme dans toute radiothérapie, les résultats n'apparaissent que dans les mois qui suivent l'opération (jusqu'à deux ans). Les lésions ainsi traitées, après une période où elles peuvent légèrement augmenter de volume, se stabilisent, diminuent, voire disparaissent. Les patients symptomatiques ou qui ont des kystes doivent normalement avoir une intervention chirurgicale standard.

Comme la RNCS fonctionne mieux sur les petites tumeurs, il se peut que celles que l'on choisit de traiter, ne se seraient jamais développées. La plupart des neurochirurgiens préfèrent attendre que la tumeur montre des signes d'expansion tout en ne produisant pas de kyste, avant d'envisager ce traitement.

La liste de questions qui suit a été établie pour vous aider à discuter avec votre médecin sur l'utilité de recourir à la RNCS compte tenu de votre état. Nous ne voulons pas vous alarmer, mais nous voulons nous assurer que vous et votre médecin examiniez ensemble toutes les possibilités avant d'envisager ce traitement.

- **Prenez toujours au moins deux avis.** Nous vous conseillons vivement de consulter un médecin qui soit expert à la fois en neurochirurgie conventionnelle ET en radio neurochirurgie stéréotaxique. Il ne suffit pas de parler avec un radiothérapeute du cancer ou avec quelqu'un qui ne fait que de la RNCS. Si vous ne pouvez pas trouver quelqu'un qui fait les deux assurez vous de parler avec quelqu'un qui est expert dans l'autre méthode et d'avoir son avis. Dans beaucoup de cas, traiter une tumeur par la chirurgie conventionnelle est plus sûr. Vous la retirez une fois pour toute. Les tissus peuvent être examinés au microscope. La durée de la convalescence est mieux connue. De toute évidence, la chirurgie conventionnelle a aussi ses propres risques et inconvénients. Vous avez donc besoin d'une équipe chirurgicale compétente pour vous aider à peser le pour et le contre de chaque procédure et pour décider quel choix est préférable dans votre situation particulière et à ce moment donné.

- **Quelle est la taille de la tumeur?** Il est recommandé de NE PAS traiter d'hémangioblastome de taille supérieure à 1,7 cm. La taille n'est pas la seule raison, même si c'est une donnée très importante. Le Dr Haring Nauta du conseil scientifique de VHL Family Alliance le décrit comme suit : tout dépend de la possibilité de concentrer les rayons de la radiation. C'est comme essayer de brûler un petit point avec une loupe et les rayons du soleil. Pour faire un grand trou, il faut couvrir une surface plus large mais le faisceau étant moins concentré, il faut augmenter la quantité de radiation pour être efficace. De ce fait, la tumeur absorbe plus d'énergie et l'œdème post-traitement est plus important.
- **Un kyste est-il présent ou y a t il une autre cause d'effet de masse ?** "L'effet de masse" provient du fait d'avoir une autre masse supplémentaire à l'intérieur de votre crâne. Cela peut venir d'un kyste, d'un gonflement ou de la tumeur elle même. S'il y a déjà une pression supplémentaire dans votre crâne, la RNCS n'est probablement pas une bonne idée puisque le gonflement supplémentaire causé par ce procédé va augmenter l'effet de masse et aggraver les symptômes.
- **Où se situe la tumeur?** Une fois traitée, il va se produire un œdème. Ceci veut dire que la tumeur traitée grossira en fonction de l'espace dont elle dispose, avant de rétrécir. De ce fait, vos symptômes peuvent s'aggraver avant de s'améliorer. Où se trouve la tumeur ? Quelle sera la taille de l'œdème autour de la tumeur ? Quels symptômes peut-il provoquer ? Comment le médecin se propose t-il de le contrôler ? Comment pouvez-vous collaborer avec votre équipe médicale pour contrôler l'œdème et passer cette période ? Notez bien que cela ne se mesure pas en jours mais plutôt en mois. Demandez à votre médecin combien de temps pense t-il que cela durera.
- **Quels sont les risques pour les tissus environnants?** Habituellement une fraction de tissu sain est irradiée en fonction du dosage utilisé. Quel tissu se trouvera dans cette zone ? Quels dommages pourraient se produire ? Si la tumeur est dans un endroit entouré de liquide, il y a une "marge d'erreur", mais si c'est dans un endroit critique, les effets sur le tissu sain peuvent être non négligeables.
- **Combien de tumeurs se proposent-ils de traiter?** Quelle est la quantité de radiation à laquelle vous serez soumis ? S'il y a plusieurs tumeurs à traiter, est-il prudent de les traiter toutes en même temps ? Est-ce que l'œdème combiné de plusieurs tumeurs peut causer un danger ? Est-il préférable de les traiter en une seule fois ? Fractionner le traitement peut être primordial pour contrôler l'œdème post-traitement.
- **Quel(s) médicament(s) le médecin propose-t-il d'utiliser pour gérer la période post-traitement ?** Avez-vous déjà pris ce médicament auparavant ? Peut-il vérifier votre sensibilité au médicament avant le traitement, pour s'assurer que vous n'aurez pas une réaction adverse ? Les complications les plus sévères que nous avons vues à la suite de la RNCS, étaient dues à la sensibilité au médicament.
- **Quelle est l'expérience de l'équipe dans le traitement des hémangioblastomes, comparée aux tumeurs solides?** Les hémangioblastomes réagissent de façon différente au traitement par radiation. Il faut consulter quelqu'un qui a de l'expérience dans le traitement des hémangioblastomes pour choisir le meilleur traitement. Si vous ne pouvez pas trouver quelqu'un dans votre région, l'association VHL peut vous suggérer quelques autres pistes pour obtenir une deuxième opinion. Ceci devrait être bien accueilli par votre équipe, puisque c'est pour leur sécurité aussi bien que pour la vôtre.

## **Références :**

AsthaGiri AR, Mehta GU, Zach L, Li X, Butman JA, Camphausen KA, Lonser RR. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol.* 2010 Jan; 12(1):80-6. Epub 2009 Dec 23. PMID: 20150370

Simone CB 2nd, Lonser RR, Ondos J, Oldfield EH, Camphausen K, Simone NL. Infratentorial craniospinal irradiation for von Hippel-Lindau: a retrospective study supporting a new treatment for patients with CNS hemangioblastomas. *Neuro Oncol.* 2011 Sep;13(9):1030-6. PMID: 21798886

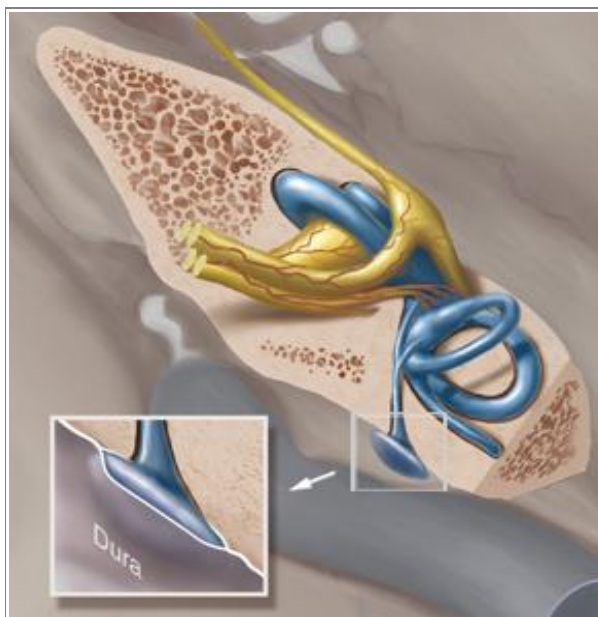
## VHL et les troubles de l'audition

Le protocole de dépistage recommande de procéder à une vérification régulière d'*audiométrie*, *examen de l'audition* pour vérifier la nature et l'étendue de toute perte d'audition. Pour cela, vous devez avoir un document décrivant l'état initial de votre audition et vérifier périodiquement qu'il n'a pas changé.

Si vous éprouvez des changements dans votre audition ou d'autres problèmes à l'oreille interne, vous devriez vous faire suivre par un ORL (Oto-rhino-laryngologiste). En outre, une IRM du canal auditif interne peut permettre de détecter une Tumeur du Sac EndoLymphatique (TSEL) qui se produit chez 15% des patients VHL. L'IRM combinée prévue par le protocole de surveillance a été conçue pour surveiller aussi cette zone (voir chapitre 5 Recommandations pour le suivi).

**En France nous faisons un dépistage par audiométrie chez les sujets VHL, uniquement en cas d'anomalie constatée lors de l'IRM ou en cas de symptôme.**

La TSEL se forme dans le sac endolymphatique ou sur l'os temporal situé derrière l'oreille. Le conduit endolymphatique va de l'oreille interne jusqu'à la surface postérieure du rocher et se termine sous la dure-mère à la limite du cerveau. (Voir schéma 5.) Cette structure minuscule est remplie d'un liquide (appelé endolymphe) et possède un mécanisme délicat de réglage de pression qui est responsable du sens de l'équilibre. La maladie de Ménière est une autre maladie causée par une perturbation dans cette région et provoque des symptômes semblables (acouphène, vertiges, perte d'audition). Les TSEL sont souvent confondues avec cette maladie.



**Schéma 5 : L'oreille interne et le sac endolymphatique (SEL).**

Le conduit endolymphatique va de l'oreille interne à la surface arrière de l'os temporal (le rocher) et se termine sous la dure-mère à la limite du cerveau, en formant comme une expansion aplatie : le sac endolymphatique. Sur le schéma, on peut voir que le SEL est juste au dessus et contre la dure-mère : la membrane fibreuse qui couvre la matière cervicale. La structure osseuse est le rocher. L'accumulation de fluides (appelée hydrops) peut expliquer des symptômes semblables à ceux du syndrome de Ménière (perte d'audition, acouphène, et vertige) chez les patients qui ont une TSEL. L'hydrops peut venir du blocage de la réabsorption de l'endolymphe dans le sac endolymphatique, d'une inflammation provoquée par une hémorragie, ou de la production excessive de fluide par la tumeur. La production de fluide est également typique dans d'autres cas de tumeurs VHL.

Illustration par courtoisie du Dr. Lonser, INS É.U. Tel que publié dans le Forum Familial VHL, 12:2, Septembre 2004.

Les personnes signalent des modifications allant de changements subtils dans la "tessiture", à de sévères pertes d'audition. Les autres symptômes peuvent consister en une perte d'audition, des sensations de vertige, un bourdonnement dans les oreilles, une faiblesse ou un relâchement dans le nerf qui parcourt les joues. La perte de l'audition peut survenir progressivement sur une période de 3-6 mois ou plus, et dans d'autres cas, arriver soudainement.

Une fois l'audition perdue, il est très difficile de la retrouver. Une fois de plus, il est important d'alerter dès les premiers symptômes et de prendre le problème en charge afin de préserver l'audition. En cas de perte d'audition, il faut intervenir rapidement pour espérer la retrouver. Si votre équipe locale n'est pas familière de la TSEL, demandez au centre de référence du VHL ou à l'association VHL France, quelles sont les recommandations médicales.

Lorsque la TSEL est visible à l'IRM, il faut envisager une chirurgie pour prévenir la perte de l'audition car après la perte d'audition, une action rapide peut ne pas être possible. La résection chirurgicale de la TSEL va prévenir le développement d'autres problèmes, et elle peut généralement s'effectuer sans endommager l'ouïe ni l'équilibre. Cette microchirurgie délicate nécessite un travail d'équipe entre un neurochirurgien et un Oto-rhino-laryngologiste (ORL).

Il peut arriver que l'audition soit affectée alors qu'aucune tumeur ou hémorragie n'était visible à l'IRM. On a vu des tumeurs de moins de 2 cm endommager l'audition. Prenez contact avec **le Centre de Référence PREDIR** ou avec l'association afin d'être mis en contact avec l'équipe qui étudie ces très petites tumeurs et qui émet les recommandations de traitement.

On a rapporté un cas où l'infection chronique de l'oreille était le premier signe d'une TSEL chez un enfant de 6 ans. C'est pourquoi, si un enfant connu comme ayant la maladie de VHL a des infections au niveau des oreilles, il est recommandé de faire une IRM de l'oreille interne avant d'installer des tubes dans les oreilles pour éviter une TSEL potentielle associée à la perte de l'audition.

### **Références :**

Butman JA et al, "Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease, " JAMA. 2008 Sep 17;300(11):1334-42. PMID: 18799446

Choo, Daniel I., et al, "Endolymphatic Sac Tumors in von Hippel-Lindau Disease," J. Neurosurg, 2004; 100:480-487. PMID: 15035284

Lonser, Russell R., et al, "Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease," N. E. J. Med. 2004; 350:2481-2486. PMID: 15190140

Megerian CA, Semaan MT. Evaluation and management of endolymphatic sac and duct tumors. Otolaryngol Clin North Am. 2007 Jun; 40(3):463-78, viii. Review. PMID: 17544692

Kim M, Choi JY et al. Hemorrhage in the endolymphatic sac: a cause of hearing fluctuation in enlarged vestibular aqueduct. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011 Dec;75(12):1538-44. PMID: 21963424

Kim HJ, Butman JA, Brewer C, Zalewski C, Vortmeyer AO, Glenn G, Oldfield EH, Lonser RR. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. J Neurosurg. 2005 Mar; 102(3):503-12. PMID: 15796386

Poulsen ML, Gimsing S, Kosteljanetz M, Møller HU, Brandt CA, Thomsen C, Bisgaard ML. Von Hippel-Lindau disease: Surveillance strategy for endolymphatic sac tumors. Genet Med. 2011 Dec;13(12):1032-41. PMID: 21912262



## VHL et la reproduction

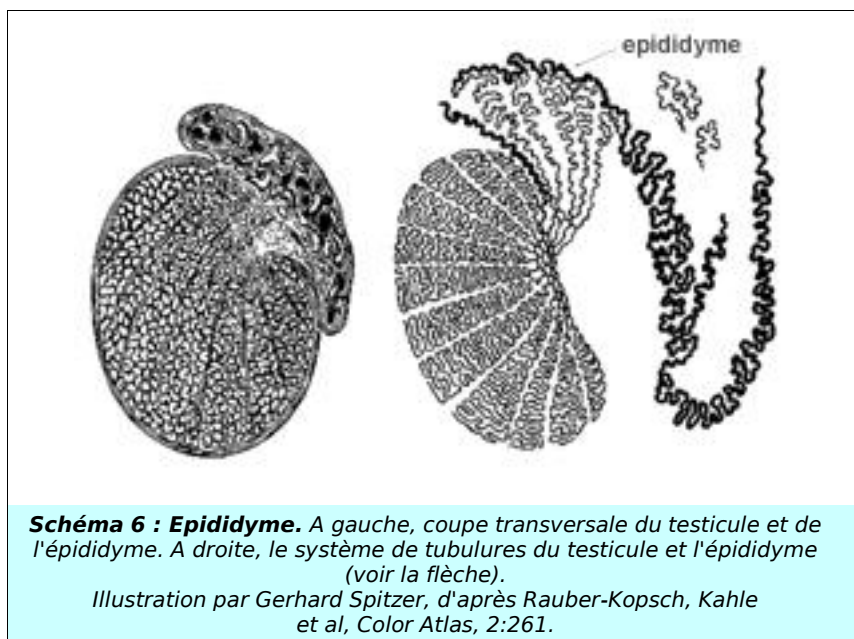
Les personnes atteintes du VHL devraient suivre les mêmes mesures de prévention du cancer, que le reste de la population et l'auto-examen est recommandé pour tous. Être porteur de la mutation du gène VHL, ne vous exempte pas des maladies qui surviennent dans la population générale. Suivez les conseils habituels d'autopalpation des seins et des testicules et prenez grand soin de votre santé reproductive. Les conseillers médicaux de VHL Family Alliance vous recommandent d'envisager la vaccination contre le Virus du Papillome Humain (VPH) comme geste médical de prévention. Même s'il n'est pas directement impliqué dans le VHL, il est responsable de la promotion de cancers mortels : cervical, vulvaire, vaginal, pénien, anal et de 30% des cancers de la tête et du cou. Les gens devraient être vaccinés avant de commencer leur vie sexuelle généralement à partir de 11 ou 12 ans.

Dans certaines familles VHL, des adénomes de l'épididyme peuvent se produire chez presque 50 % des hommes. Les femmes aussi peuvent avoir des adénomes du *ligament large* près des *trompes de Fallope*, la contrepartie *embryologique* de l'épididyme. Tous deux sont presque toujours sans danger, quoique parfois douloureux.

### Chez l'homme :

L'épididyme fait partie du système reproducteur de l'homme. C'est un petit conduit enroulé, en forme de C aplati, sur le côté du testicule, dans le scrotum. Il se poursuit par le canal déférent (canal qui amène les spermatozoïdes à la prostate). Il recueille et stocke les spermatozoïdes qui viennent des tubes séminifères. Il ressemble au serpentín où se forme la condensation à l'arrière d'un climatiseur. Après avoir été stocké dans l'épididyme, le sperme traverse les vases déférents jusqu'à la prostate où il se mélange avec le liquide séminal produit par les vésicules séminales puis sort de la prostate par le canal de l'urètre lors de l'éjaculation.

On trouve des kystes en petit nombre, dans l'épididyme, chez un quart des hommes dans la population générale. En eux-mêmes, ces kystes ne sont pas une raison de s'inquiéter et ne sont même pas décelables. Cependant une seule sorte de kyste est préoccupante dans le VHL : le cystadénome. C'est une tumeur bénigne avec un ou plusieurs kystes à l'intérieur, de *densité* plus forte qu'un simple kyste. Les cystadénomes *papillaires* de l'épididyme sont rares dans la population générale. Dans le cas de VHL, ces kystes peuvent se trouver sur un seul ou sur les deux testicules. Quand ils surviennent de façon bilatérale, ils signent presque toujours un diagnostic certain de VHL. Leur taille varie de 1 à 5 centimètres. L'homme peut sentir une masse dans le scrotum, ce n'est généralement pas douloureux et ils ne grossissent pas.



**Schéma 6 : Epididyme.** A gauche, coupe transversale du testicule et de l'épididyme. A droite, le système de tubulures du testicule et l'épididyme (voir la flèche).

Illustration par Gerhard Spitzer, d'après Rauber-Kopsch, Kahle et al, Color Atlas, 2:261.

Les cystadénomes papillaires de l'épididyme peuvent survenir à l'adolescence ou plus tard dans la vie. Il n'est pas inhabituel de voir leur première apparition chez les hommes vers l'âge de quarante ans. On peut les opérer s'ils sont gênants. Les enlever est une opération très semblable à une vasectomie.



(méthode chirurgicale de contraception masculine qui consiste à sectionner ou bloquer chirurgicalement les canaux déférents qui transportent les spermatozoïdes) et peut provoquer l'incapacité à fournir du sperme du côté opéré.

Ces kystes ne gênent pas la fonction sexuelle. Dans la plupart des cas, le seul « problème » associé aux cystadénomes est l'inconvénient mineur de savoir qu'ils existent. Parfois, selon leur localisation, ils peuvent bloquer le passage du sperme et provoquer une stérilité.

Si le cystadénome est douloureux, il faut consulter un médecin puisqu'en de rares occasions, ils peuvent devenir inflammatoires et se rompre.

Dans certains cas, ils peuvent provoquer l'atrophie des vases déférents qui est aussi cause d'infertilité. Les hommes qui espèrent garder leur capacité à concevoir des enfants, peuvent souhaiter conserver leur sperme dans une institution spécialisée (banque du sperme) pendant leur adolescence ou leur jeune âge adulte, pour un projet parental ultérieur.

La meilleure façon de repérer les kystes de l'épididyme et suivre leur évolution est de faire une autopalpation testiculaire (APT) tous les mois, tel que cela est recommandé pour les hommes dans la population générale.

**En France, il n'y a pas de recommandation d'autopalpation. Le médecin peut préconiser une échographie testiculaire après examen clinique et une surveillance adaptée à chaque cas.**

Le cancer des testicules n'est pas lié au VHL, mais c'est un risque pour tous les hommes dans la population générale. Une APT vous permet de vous familiariser avec la grosseur et la forme du cystadénome de l'épididyme et de vous assurer que vous n'avez pas de boule inhabituelle sur les testicules.

- Tâtez-vous après une douche chaude. La peau du scrotum est alors détendue et souple.
- Familiarisez-vous avec le volume normal, la forme et le poids de vos testicules.
- Utilisez les deux mains et faites rouler doucement chaque testicule entre vos doigts.
- Identifiez l'épididyme. C'est une structure en forme de cordon sur le dessus et à l'arrière de chaque testicule. Cette structure n'est pas une « bosse » anormale, mais le cystadénome de l'épididyme peut survenir dans cette structure. Notez leur volume et leur forme et mémorisez-les pour une comparaison future.
- Soyez attentifs à de petites masses sous la peau, à l'avant et sur le côté de chaque testicule.
- Soyez attentif à toute petite bosse à la surface ou sur le côté de chaque testicule. La bosse peut ressembler à un grain de riz cru ou à un petit pois.
- Prévenez votre médecin en cas de gonflement.
- Si vous détectez la présence d'une masse anormale ou un gonflement sur les testicules, cela ne veut pas dire que vous avez un cancer, mais il faut en parler à votre médecin.

## **Références**

Odrzywolski KJ, Mukhopadhyay S., "Papillary cystadenoma of the epididymis," Arch Pathol Lab Med. 2010 Apr; 134(4):630-3. PMID 20367315

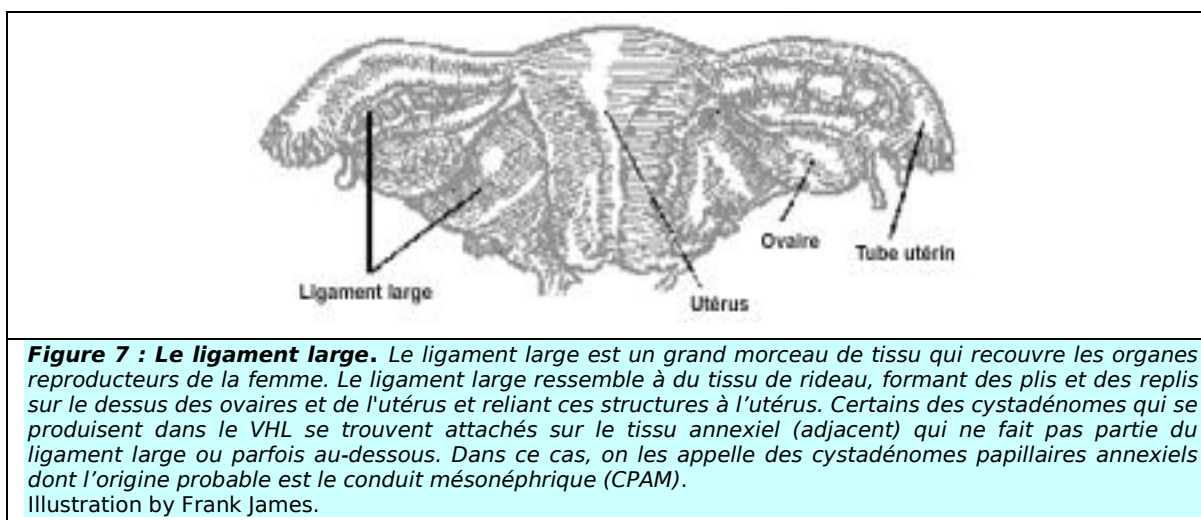
Aydin H, Young RH, Ronnett BM, Epstein JI, "Clear cell papillary cystadenoma of the epididymis and mesosalpinx: immunohistochemical differentiation from metastatic clear cell renal cell carcinoma," Am J Surg Pathol. 2005 Apr ; 29(4): 520-3. PMID 15767808

Ernesto Figueroa, M.D., How to Perform a Testicular Self-Examination, kidshealth.org, Alfred I. Dupont Hospital, Wilmington, DE, and Jefferson Medical Center, Philadelphia

## Chez la femme :

Une tumeur similaire peut se produire chez la femme. On l'appelle : le Cystadénome *Papillaire Annexiel d'Origine Mésonéphrique Probable*. Le cystadénome est une tumeur bénigne avec un ou plusieurs kystes à l'intérieur, de *densité* plus forte qu'un simple kyste. Le cystadénome *papillaire* du ligament large survient rarement dans la population générale.

Le ligament large est un tissu plissé qui entoure l'utérus, les trompes de Fallope et les ovaires (Voir schéma 7). Les cellules de cette région trouvent la même origine dans le développement de l'embryon, que l'épididyme chez l'homme.



Les kystes dans cette région sont très communs dans la population générale. Cependant, si un kyste ou une tumeur apparaît dans la région du ligament large ou dans les trompes de Fallope, un cystadénome associé au VHL devrait être considéré. Demandez à votre médecin de faire un diagnostic différentiel précis, afin d'éviter un sur-traitement de tumeurs bénignes, car on les confond parfois avec un cancer de l'ovaire.

Veuillez signaler les tumeurs du ligament large ou dans les trompes de Fallope à L'Alliance Familiale VHL pour les ajouter à notre base de données et améliorer nos connaissances. Certains pathologistes leur donnent d'autres noms tels que "tumeurs papillaires à faible potentiel *malin*".

Nous n'avons pas encore de recommandation définitive concernant la pilule contraceptive. Du fait qu'il y a des récepteurs de progestérone dans les tumeurs VHL, le groupe d'étude français recommande de choisir une pilule contraceptive à faible taux de progestérone.

## Références

James, G. P., Hastening the Road to Diagnosis: the Role of the Broad Ligament Cystadenoma in Early Detection of VHL. VHL Family Forum, 1998, [www.vhl.org/newsletter/vhl1998/98ccapmo.php](http://www.vhl.org/newsletter/vhl1998/98ccapmo.php) or search for "James and APMO"

Janovski NA, Bozzetti LP, "Serous Papillary Cystadenoma arising in Paramesonephric rest of the mesosalpinx," Obstet Gynecol. 1963 Nov; 22: 684-7.

Zanotelli DB, Bruder E, Wight E, Troeger C., "Bilateral papillary cystadenoma of the mesosalpinx: a rare manifestation of von Hippel-Lindau disease," Arch Gynecol Obstet. 2010 Sep; 282(3):343-6. Epub 2010 Feb 16. PMID 20157715

## VHL et la grossesse

Les femmes atteintes du VHL devraient prendre des précautions particulières lorsqu'elles envisagent une grossesse. Une étude récente du groupe de travail français montre que la grossesse peut accélérer le développement des tumeurs spécialement dans les yeux, le cerveau et la moelle épinière.

Du moins, cela n'arrête pas le développement des tumeurs et les années de grossesse sont une période où les tumeurs risquent de se développer. Tous les changements qui se produisent dans votre corps à ce moment là, peuvent masquer les symptômes et les signaux des tumeurs.

Il est donc important de savoir où vous en êtes avant que ces changements ne commencent et de surveiller l'évolution de lésions éventuelles pendant la grossesse par une IRM du SNC sans agent de contraste au quatrième mois.

- Le volume de votre sang va doubler pendant la grossesse. Si vous avez un hémangioblastome dans le cervelet, le bulbe, la moelle épinière ou la rétine, l'augmentation du flux sanguin peut faire grossir la tumeur au moins pendant une période durant la grossesse. Certaines femmes ont noté une aggravation des symptômes durant cette période, suivie d'un retour à la normale après la naissance. Dans certains cas, l'évolution des symptômes qui était lente ou inexistante a augmenté de façon critique.
- Le poids du fœtus va augmenter les contraintes sur votre colonne vertébrale. Si des tumeurs sont déjà présentes dans votre moelle épinière, ce stress additionnel peut provoquer une aggravation des symptômes.
- L'augmentation des liquides dans votre corps va augmenter la charge de travail de vos reins. Il faut vous assurer qu'ils fonctionnent normalement et qu'ils vous servent bien vous et votre bébé.
- Le stress de votre grossesse et de l'accouchement peut déclencher un phéochromocytome préexistant (phéo), qui était asymptomatique jusque là (Voir le chapitre suivant : « *Pression artérielle, émotions et VHL* »). Faites un dépistage – et un réexamen – de phéochromocytomes durant la grossesse, afin d'éviter toute complication.

Si vous envisagez d'être enceinte, ou si vous l'êtes déjà, faites un bilan complet afin d'identifier toutes les tumeurs que vous pouvez déjà avoir.

Discutez avec votre médecin de ce qui pourrait se produire si ces tumeurs se développaient pendant votre grossesse.

Comme il est préférable de ne pas faire des examens utilisant des radiations pendant cette période, afin de ne pas nuire au bébé, il faut faire les examens radiologiques avant, afin de savoir quels sont vos facteurs de risque.

Avec de la chance, les tumeurs ne grossiront pas, mais si elles le font, voici quelques éléments que vous devriez connaître et dont vous devriez parler avec votre gynécologue et votre obstétricien :

- Quels sont les symptômes à surveiller ?
- Leurs conséquences peuvent-elles avoir un effet grave sur votre santé ?
- Comment peuvent-ils affecter le fœtus ?

En particulier, réaliser une analyse complète des métanéphrines et catécholamines sur un recueil d'urines pendant 24 heures pour rechercher un *phéochromocytome* (« phéo »). Il faut absolument faire ce test avant d'envisager une grossesse, ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte, et surtout avant l'accouchement. Un phéochromocytome actif peut mettre en danger votre vie et celle de votre enfant.

Discutez aussi de ces facteurs de risques avec votre partenaire avant de vous décider. C'est une décision à prendre conjointement. Vous pourriez vouloir prendre ces risques, mais votre partenaire veut-il vous les laisser prendre ? En discuter avant la grossesse est bien mieux que la colère ou la culpabilité pour s'être lancé aveuglement dans une situation à risques.

Si vous êtes déjà enceinte, dites-le à votre gynécologue-obstétricien et mettez-le en contact avec les autres membres de votre équipe médicale. Surveillez les symptômes et signalez-les aussitôt à votre médecin.

Vomissements et maux de tête seront à surveiller de plus près que chez la plupart des femmes enceintes, car ils peuvent aussi être des signes d'hémangioblastomes du système nerveux central. Ne les ignorez pas et ne les négligez pas, surtout s'ils sont violents ou s'ils persistent. Un petit malaise matinal est normal ; la fréquence des vomissements varie pendant une grossesse, mais vous devriez toujours vérifier auprès de votre équipe médicale s'il y a lieu de s'inquiéter. Ne vous affolez pas, parlez-en à votre médecin.

Nous vous recommandons de faire une IRM sans injection du produit de contraste au quatrième mois de grossesse, surtout si vous avez des tumeurs au niveau du cervelet ou dans la moelle épinière, pour surveiller toute évolution de ces lésions.

**Si vous avez des lésions aux yeux, dans le cerveau ou dans la moelle, une césarienne pourra être envisagée afin de ne pas avoir à pousser pendant le travail d'accouchement, ce qui pourrait aggraver ces lésions.**

Deux à trois mois après la naissance du bébé, faites un nouveau bilan de santé complet pour évaluer tout changement.

### **Références :**

El-Sayed, Yasser, Pregnancy and VHL. VHL Family Forum, 2001, [www.vhl.org/newsletter/vhl2001/01eapreg.htm](http://www.vhl.org/newsletter/vhl2001/01eapreg.htm)

Lenders J, "Endocrine disorders in pregnancy: Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection," Eur J Endocrinol. 2011 Sep 2. PMID 21890650

Abadie C, Coupier I, Bringuier-Branchereau S, Mercier G, Deveaux S, Richard S. The role of pregnancy on hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease: a retrospective French study. 9th International Symposium on VHL, Rio de Janeiro (Brazil), 21-24 October 2010. Journal article in press.

## Diagnostic génétique préimplantatoire

Grâce aux progrès des tests génétiques, il existe une nouvelle technique qui permet aux couples de savoir si l'embryon est porteur de la mutation VHL. Cela consiste en une fécondation *in vitro* (FIV) ; la fécondation des ovules par le sperme est réalisée dans un laboratoire. **Après fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde, l'embryon est appelé blastomère.**

Après deux jours de développement, une seule cellule est prélevée de ce blastomère et envoyée à un laboratoire de génétique pour analyse. Habituellement, 4 à 8 blastomères sont analysés et les résultats indiquent ceux qui sont affectés par la mutation VHL et ceux qui ne le sont pas. Un petit nombre de blastomères non affectés peuvent alors être implantés dans l'utérus de la femme et la grossesse peut se développer normalement. Les embryons qui n'ont pas été implantés peuvent être congelés pour une utilisation ultérieure.

Cela demande d'être planifié à l'avance. Avant que l'on ne puisse débuter le processus de FIV, des échantillons d'ADN des deux parents, et parfois aussi d'autres apparentés proches, doivent être envoyés à un laboratoire de génétique afin de préparer un test qui puisse déterminer le statut VHL des blastomères dans le très court délai requis pour assurer le succès de l'opération.

Une fois que l'analyse génétique est au point, on peut lancer le processus de FIV.

Actuellement, il est possible de développer ce genre de test pour la plupart des mutations VHL mais pas pour toutes.

Si vous souhaitez examiner cette possibilité, vous devriez prendre contact avec un Centre de Procréation Médicalement Assistée (spécialisé pour la FIV), capable d'organiser un Diagnostic Préimplantatoire (DPI).

Le DPI n'est pas un processus sans histoires. Cela peut demander plusieurs cycles avant de réussir. Il y a des difficultés et des déceptions sur la route. Néanmoins en 2012, il y a dix bébés connus pour être nés par cette technologie, de couples affectés par le VHL.

Nous demandons aux femmes atteintes du VHL qui ont choisi ce procédé, de partager leur expérience, afin que nous puissions connaître les problèmes particuliers éventuels causés par les injections d'hormones qui sont nécessaires pour ce processus. S'il vous plaît, prenez contact avec VHL FA pour être mise en contact avec l'équipe internationale qui dirige cette recherche et connaître leur demande actuelle de renseignements.

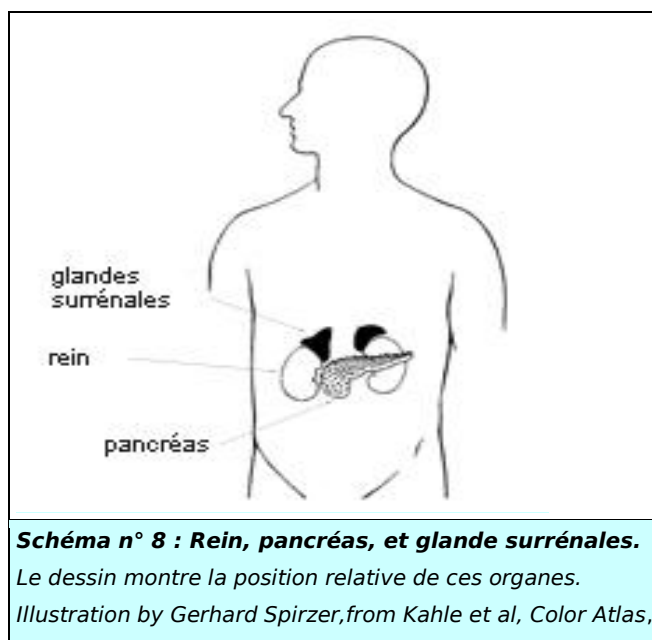
**Pour la France, vous pouvez également contacter le Centre de Référence du Pr Stéphane RICHARD : [sophie.deveaux@u-psud.fr](mailto:sophie.deveaux@u-psud.fr)**

Quelques articles anonymes ont été écrits dans VHL Family Forum décrivant les expériences de quelques couples qui ont fait différents choix en matière de grossesse y compris le DPI.

Allez sur [vhl.org](http://vhl.org) « le choix de la grossesse »

## Pression artérielle, émotions et VHL

VHL peut provoquer une tumeur dans les glandes surrénales appelée *phéochromocytome*, (en abrégé : « phéo »). Ces tumeurs sont plus fréquentes dans certaines familles que dans d'autres. Elles sont rarement malignes (3%) chez les porteurs VHL. Diagnostiquées de façon précoce, elles sont faciles à traiter, mais elles peuvent être mortelles si elles ne sont pas traitées. Ces tumeurs peuvent affecter le cœur et les vaisseaux sanguins et elles ont le pouvoir d'augmenter dangereusement la pression sanguine dans les périodes de stress telles que lors d'une chirurgie, d'un accident ou d'un accouchement.



Les phéochromocytomes fabriquent ce que l'on appelle les « hormones du stress » (noradrénaline et adrénaline) que votre corps utilise pour augmenter sa vitesse et sa force en cas de danger. Les phéos provoquent une sécrétion de quantités excessives de ces hormones du stress dans le sang. Le premier symptôme est habituellement une pression artérielle élevée, en particulier des poussées d'hypertension qui fatiguent le système cardio-vasculaire et peuvent provoquer des infarctus ou des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Cependant, dans certains cas la pression artérielle est normale. Les patients signalent également des maux de tête, des battements de cœur irréguliers ou rapides, ou des sensations qui ressemblent à un accès de panique, de crainte, d'angoisse ou parfois de colère. Il peut se produire des sueurs importantes et sans raison. Parfois, certains ont des bouffées de chaleur ou de froid. Il peut y avoir des douleurs abdominales ou des pertes de poids inexplicables.

Il est donc recommandé à tous les porteurs de la maladie de VHL de faire faire une recherche de phéochromocytomes. Les recherches récentes indiquent que ces tumeurs surrénaliennes sont quatre fois plus fréquentes chez les porteurs du VHL qu'on ne le pensait auparavant. Même dans les familles qui n'ont pas d'antécédent de phéo, il est important de se faire surveiller pour ces tumeurs.

Dans une famille en France comportant de nombreux descendants et où les personnes n'ont pas eu de phéo sur quatre générations, on vient de découvrir des phéos dans deux branches de cette famille (Richard, 2011).

Les analyses habituelles de sang et d'urines ne sont pas toujours suffisantes pour détecter les phéos. Généralement, le premier test consiste en une analyse d'urines ou de sang (**recueil des urines de 24 heures pour la mesure de catécholamines et métanéphrines. Il existe depuis peu, un dosage des métanéphrines plasmatiques dans le sang pour les familles à risque**).

S'il faut affiner la recherche ou s'il y a des signes de phéochromocytome alors que les analyses d'urines et de sang sont négatives, on peut avoir recours à une imagerie abdominale. Il est primordial de faire un bilan de phéochromocytome avant tout acte chirurgical, grossesse ou accouchement. En présence d'un phéo et pour éviter toute complication, il faut bloquer les effets des hormones du stress à l'aide de médicaments, au moins sept à quatorze jours avant l'acte prévu (**Le traitement est prescrit par le médecin anesthésiste lors de la consultation d'anesthésie**).

Le degré de précision des analyses de sang et d'urine en vue de déceler l'activité des phéos dépend en grande partie de votre degré de coopération dans la préparation du test. Même si l'on ne vous le dit pas expressément, vous devez éviter de fumer, de prendre de l'alcool et de la caféine au moins 4 heures avant le test. Si vous prenez des antidépresseurs ou des traitements affectant l'humeur, dites-le au médecin. Vous devriez établir la liste de tous les médicaments que vous prenez et en parler à votre médecin avant l'examen et même joindre cette liste à l'échantillon afin d'aider à interpréter les résultats. Des indications complémentaires peuvent vous être fournies car elles peuvent changer d'un centre d'analyse à l'autre, en fonction des méthodes d'analyse. Suivez ces instructions à la lettre. Voir « *Préparation du Test de Phéo* » au chapitre 5.

Souvent, les phéos peuvent provoquer des symptômes qui vous feront penser, vous ou votre médecin, à une crise cardiaque ou un AVC. Ceci est dû au fait que les molécules produites par les phéos amènent votre système cardio-vasculaire à aller vers du surmenage. Si on vous a prescrit des bêtabloquants cela peut même accentuer les symptômes. C'est une indication supplémentaire pour faire une recherche de phéo.

Souvent, les phéos peuvent provoquer des symptômes qui vous feront croire, vous ou votre médecin, que vous avez des problèmes psychologiques. Certains médicaments sont souvent recommandés ou auto prescrits. Il faut savoir que ces médicaments peuvent modifier la précision des analyses qui détectent les phéos. Chaque fois que cela est possible, le test pour les phéos devrait être fait AVANT de commencer tout traitement médicamenteux.

Si cela n'est pas possible, il est particulièrement important que vous indiquiez TOUS les médicaments que vous prenez : phytothérapie, médicaments sans ordonnance et même produits illégaux de façon à avoir une interprétation exacte des résultats. De tels médicaments peuvent altérer les résultats selon la méthode de mesure utilisée par le laboratoire. Suivez scrupuleusement les recommandations sur les médicaments qui vous sont indiquées par votre médecin ou par le laboratoire. Voir « *Préparation du Test de Phéo* » au chapitre 5.

Le test de référence pour les phéos est le test des métanéphrines dans le plasma libre. Cela implique la mesure des deux métanéphrines, les métabolites de l'adrénaline et de la noradrénaline. Légèrement moins précis mais plus répandu, il y a le recueil d'urines sur 24 heures analysé pour rechercher à la fois les métanéphrines fractionnées, métanéphrines et normétanéphrines.

Dans le cas du VHL, il est seulement nécessaire de considérer l'élévation de la normétanéphrine. Pour le dosage plasmatique chez un patient VHL adulte, tout ce qui est au-dessus de 112 pg/mL (0,61 nmol/L, (limite supérieure selon le NIH) devrait évoquer une suspicion. Tout ce qui est au dessus de 400 pg/mL (2,2 nmol/L) dans un échantillon qui a été prélevé sur un patient couché et relaxé (sans stress) et qui n'est pas sous antidépresseur est tout de suite hautement suspect (près de 100% de probabilité) et une imagerie est recommandée. Entre ces deux valeurs, la probabilité de phéo augmente avec le niveau et il faut envisager des tests de surveillance.

Si ces analyses chimiques indiquent la présence d'un phéo, alors qu'on n'arrive pas à le localiser à l'IRM ou au scanner, il peut être nécessaire de recourir à une MIBG (IRM avec scintigraphie) ou à une TEP (Tomographie par Emission de Positrons). Ces examens aident à localiser le phéo surtout s'il est situé en dehors de la glande surrénale. Les phéos situés à l'extérieur, sont parfois appelés *paragangliomes*. Ils peuvent se former n'importe où dans le système nerveux sympathique, cela veut dire n'importe où sur la ligne qui va de votre aine au lobe de votre oreille. Il faut parfois plusieurs examens pour les découvrir. Selon la recherche au NIH (National Institutes of Health, Etats-Unis), les différents tests de dépistage des phéos n'ont pas le même degré de sensibilité :

- La TEP trouve 75 à 92% des phéos du VHL ;
- La TEP à la DOPA : 67 à 93% ;
- La Scintigraphie à la MIBG : 67 à 86% ;
- La TEP au FDG : 83 à 93% (surrénales 67%) ;
- La scintigraphie à l'Ostréoscan : moins de 50% des phéos VHL.

Le choix de ces tests est souvent fait en fonction des moyens disponibles dans votre centre de radiologie. Il faut noter que si le test choisi ne localise pas le phéo, il y a un risque qu'il soit présent mais n'ait pas été trouvé. Vous pouvez avoir besoin d'un second avis par un expert du VHL.



Lorsqu'une opération chirurgicale est nécessaire, actuellement, on fait une *surrénalectomie* partielle. Les études ont montré que le fait de conserver même une petite partie du cortex de la glande surrénale va vous permettre de la garder en état de fonctionner après l'opération et généralement éviter le remplacement par des stéroïdes. Même s'il vous reste l'autre glande surrénale, il faut vous rappeler qu'un autre phéo peut se former ultérieurement et la mettre en danger, votre objectif devrait donc être de garder une fraction de chaque glande en état de fonctionner.

Ces dernières années, une technique opératoire « de pointe » est apparue pour traiter les phéos. L'adrénalectomie partielle par coelioscopie est maintenant possible dans la plupart des cas. Cette technique présente moins de risque d'infection et la convalescence est beaucoup plus courte. Vous pouvez avoir envie d'en parler avec votre médecin.

Avant l'opération, ils vont vous prescrire des « bloquants » (alpha-bloquants, parfois suivis de bêtabloquants) pour diminuer l'effet des molécules produites par le phéo et permettre à la chirurgie de se passer calmement, en évitant un problème lié au phéo comme un pic d'hypertension. Les « bloquants » vont vous fatiguer mais ils sont extrêmement importants. Ils peuvent être prescrits une semaine ou deux avant l'opération (Voir chapitre 5).

### **Références :**

Asher, KP et al, Robot-assisted laparoscopic partial adrenalectomy for pheochromocytoma: the National Cancer Institute technique, Eur Urol. 2011 Jul;60(1):118-24. Epub 2011 Apr 9. PMID 21507561

Germain A et al, Surgical management of adrenal tumors, J Visc Surg. 2011 Sep; 148(4) : e250-61. Epub 2011 Aug 5. PMID 21820984

Kantorovich V, Eisenhofer G, Pacak K, Pheochromocytoma: an endocrine stress mimicking disorder, Ann N Y Acad Sci. 2008 Dec;1148:462-8. PMID 19120142

Pacak K. G. Eisenhofer, and J. Timmers. Pheochromocytoma. In J.L. Jameson and L.S. DeGroot, (eds) Textbook of Endocrinology. 6th edition. Elsevier Science Inc., Philadelphia, 2010.

Stéphane Richard, presentation at the 4th International Symposium on Pheochromocytoma, Paris 2011.

Yousef HB, et al, Laparoscopic vs openadrenalectomy: experience at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Ann Saudi Med. 2003 Jan-Mar; 23(1-2):36-8. PMID 17146220

## VHL et les tumeurs du rein

Les reins sont des organes d'une taille d'environ 12 cm, dans la cavité abdominale, soit environ la grosseur de votre poing. (Voir schéma 8). VHL peut provoquer des kystes ou des tumeurs dans les reins. L'apparition de kystes au niveau des reins est commune chez les adultes dans la population générale. Dans le VHL, les kystes sont souvent multiples, mais la présence d'un ou plusieurs kystes n'est pas un problème en soi. Parfois des tumeurs, appelées *carcinomes des cellules rénales* (CCR), se développent dans le rein, formant un type de cancer qu'on appelait autrefois *hypernéphrome*.

**Il n'y a généralement aucun signe physique particulier qui permette de détecter précocement les problèmes. Il faut donc commencer la surveillance des reins bien avant que ne se produisent des symptômes.** En effet, les reins continuent de fonctionner pendant que se produisent ces changements structurels, sans symptômes physiques et alors que les tests d'urine sont normaux.

Il faut y penser comme à un grain de beauté sur la peau, sauf que vous ne pouvez pas le voir grossir. Tant qu'il est très petit, il n'y a pas de raison de s'alarmer. Quand il commence à grossir ou à changer de manière suspecte, votre médecin vous recommandera de le faire enlever.

Si la tumeur rénale a une taille importante lorsqu'on la découvre, si elle change de forme ou que sa taille ou la vitesse de sa croissance deviennent suspectes, votre équipe médicale peut recommander l'opération.

Toutes les tumeurs rénales n'exigent pas l'ablation immédiate. Selon leurs caractéristiques : densité, taille, forme et endroit, l'équipe recommandera soit d'attendre et de refaire les tests d'imagerie, soit la *résection chirurgicale (ablation de la tumeur)*.

Quand elles surviennent, les tumeurs rénales VHL sont semblables aux carcinomes à cellules claires de la population générale. La différence principale est que dans le VHL, nous avons une chance de les découvrir plus tôt que chez la plupart des gens qui ont un carcinome sporadique du rein (cancer du rein).

On peut ainsi les traiter plus tôt, garder le rein en état de fonctionner et éviter de ce fait les pires conséquences du cancer. Sachant que le porteur du VHL a un risque de CCR, les tumeurs doivent être découvertes le plus tôt possible. Si vous attendez les symptômes, la tumeur sera généralement à un stade de développement beaucoup plus avancé et plus dangereuse au moment de sa découverte.

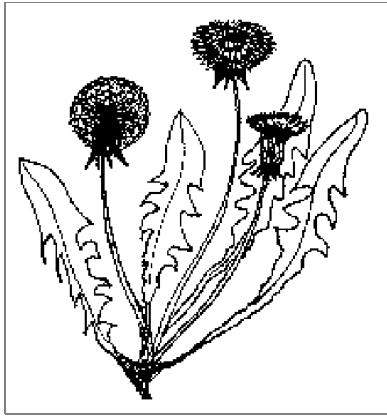
Les opinions varient quant au « bon moment » pour opérer, mais on s'accorde largement sur une approche générale. Dans le cas du VHL, le sujet qui a une prédisposition aux tumeurs rénales produira une série de tumeurs sur les deux reins sur plusieurs décennies. À l'évidence, on ne peut pas enlever chaque petite tumeur, car cela ferait trop d'opérations à supporter pour une même personne et en plus, sur un organe de si petite taille.

Le but est de maintenir le rein en bon état de fonctionnement pendant toute la vie du patient, de limiter le nombre d'opérations tout en enlevant les tumeurs avant qu'elles ne métastasent et ne provoquent le développement d'un cancer dans d'autres organes. L'astuce est de choisir le bon moment pour opérer – ni trop tôt et ni trop tard.

Pour cela, il faut suivre l'évolution des cellules du stade bénin jusqu'au moment critique : juste avant qu'elles ne soient capables d'essaimer. Imaginez un pissenlit, il commence par un bouton, puis il devient une fleur jaune plutôt jolie, puis il blanchit et un jour les graines blanches sont emportées par le vent pour ensemençer la pelouse.

Si vous cueillez les fleurs jaunes, les graines ne sont pas mûres et ne peuvent pas essaimer car les cellules doivent mûrir jusqu'au stade où elles pourront ensemençer la pelouse.

L'astuce quand on vit avec des pissenlits est de les enlever quand ils sont encore jaunes. – Il y a une transition semblable dans le cancer. Les chercheurs en cancérologie ont identifié une série de stades distincts par lesquels les cellules passent avant d'être capables de métastaser.



**Figure 9 : Les pissenlits** illustrent la façon dont les cellules doivent mûrir jusqu'à un certain stade avant qu'elles ne puissent envoyer les graines qui vont provoquer des tumeurs dans d'autres endroits. Il n'est pas nécessaire de les arracher tous à l'état de pousses, mais il faut les cueillir quand ils sont jaunes. Pour contrôler le VHL, vous et votre équipe médicale devez déterminer le moment propice pour agir, permettant de conserver des organes sains et **éviter que les tumeurs ne métastasent.**

L'idéal serait de pouvoir disposer d'un test sanguin ou d'urine pour vérifier l'évolution des cellules. Il n'en existe pas encore même si de gros efforts de recherche sont faits dans ce sens. En revanche, la recherche clinique a prouvé que la taille des tumeurs solides est un signe assez grossier mais suffisamment précis de leur développement.

On n'a pas besoin de biopsie dans ce cas, car avec un diagnostic de VHL on est quasiment sûr du contenu de la structure : il y aura des cellules cancéreuses même dans les tumeurs de très petite taille. La question est : quel est leur niveau de progression ? C'est une question à laquelle une biopsie ne peut pas répondre de façon précise.

Généralement, la seule présence de kystes n'est pas considérée comme cause suffisante pour une opération. Une tumeur peut pousser à l'intérieur d'un kyste, il faut donc surveiller la taille de la tumeur, non pas celle du kyste lui-même.

La recommandation lors du symposium de Fribourg (Allemagne), en 1994, était de n'envisager la chirurgie que pour les tumeurs de plus de 3 cm. Cette recommandation a été vérifiée par une étude faite dans plusieurs centres sous la direction du Dr Andrew Novick (Steinbach, 1995) et toutes les équipes qui étudient VHL dans le monde sont d'accord avec cette directive.

Après presque 20 ans de suivi de ces recommandations, il n'y a eu que 3 cas avérés de métastases de tumeurs de moins de 4 cm, mais de 3 cm et plus.

**Le traitement des tumeurs rénales par radiofréquence ou cryothérapie. Ces méthodes sont de plus en plus utilisées de nos jours pour les patients atteints du VHL, ce qui permet de traiter des tumeurs plus petites et, surtout, sans être autant invasif que la chirurgie, et donc de pouvoir récupérer plus vite (voir référence Joly D., et al. J. Urol., 2011).**

Pour la surveillance rénale, votre équipe médicale cherche si vous avez des kystes ou des tumeurs. Il vous faudra subir des examens tels que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'échographie (tomographie à ultrasons par ordinateur).

Les médecins étudieront la densité du tissu, l'emplacement des tumeurs, leur taille et leur vitesse de croissance. L'IRM est préférée dans la plupart des cas car elle n'utilise pas les radiations.

Il est important que vous compreniez avec tous les détails que vous pouvez, les éléments qui préoccupent votre équipe médicale et que vous participiez à la décision du meilleur traitement à appliquer et du moment où le faire. Ne craignez pas de demander un autre avis. La distinction entre kyste et tumeur peut être discutable selon la netteté de l'image et l'expérience du radiologue qui examine ces tumeurs VHL.

Même entre experts, il peut exister une divergence d'opinion. C'est un domaine où l'opinion d'un ou de plusieurs médecins qui ont une expérience prouvée du VHL peut faire une énorme différence. Il est facile d'envoyer des films ou des CD ou des DVD afin de demander l'avis d'un médecin très éloigné, même dans un autre pays. Vous pouvez contacter l'Alliance Familiale VHL pour vous aider à trouver un expert qui peut vous aider.

Les décisions concernant le moment de l'opération et l'ampleur de l'opération doivent être prises par l'ensemble de l'équipe, y compris le patient, en lui donnant toutes les informations. Tous les points de

vue, l'emplacement de la tumeur, l'état de santé et de résistance du patient et même le possible désir du patient d'être débarrassé de la tumeur, comptent dans la décision.

Dans les cas où il faut enlever le rein restant, les patients se sont avérés être de bons candidats à la transplantation rénale. (Voir Goldfarb, 1997.) Les tumeurs VHL proviennent d'anomalies dans les cellules du rein lui-même. Puisque le nouveau rein possède la structure génétique du donneur et les deux copies saines du gène VHL, il n'y a pas de risque de tumeurs VHL. L'immunosuppression pour les transplantations d'organes semble ne pas avoir d'influence sur le développement des autres tumeurs VHL.

### **Références :**

Duffey, B. G., Choyke, P. L., Glenn, G., Grubb, R. L., Venzon, D., Linehan, W. M., and Walther, M. M. The Relationship Between Renal Tumor Size and Metastases in Patients with von Hippel-Lindau Disease. J Urol, 172: 63-65, 2004. PMID 15201738

Goldfarb DA et al, "Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease," Transplantation. 1997 Dec 27; 64(12):1726-9. PMID: 9422410

Matin SF et al, "Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease," BJU Int. 2008 Sep; 102(8):940-5. Epub 2008 May 15. PMID: 18485044

Joly D., Méjean A, Corréas JM, Timsit MO, Verkarre V, Deveaux S, Landais P, Grünfeld JP, Richard S. Progress in nephron-sparing therapy of renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. J. Urol., 2011, 185:2056-60. PMID: 21496837

Shuch B, et al, "Repeat partial nephrectomy: surgical, functional, and oncological outcomes," Curr Opin Urol. 2011 Sep; 21(5):368-75. doi :10.1097/MOU.0b013e32834964ea. PMID: 21788903

## VHL au niveau du pancréas

Le pancréas est un organe qui s'étend de gauche à droite dans la partie supérieure de l'abdomen, dans le dos, juste derrière et contre l'estomac et l'intestin grêle. (Voir Figure 8). Il est formé de deux lobes glandulaires : un lobe produit des sécrétions essentielles pour la digestion : elles s'écoulent dans la partie supérieure du tractus digestif par le grand canal pancréatique, en même temps que la bile produite par le foie. L'autre lobe est formé par les cellules en îlots, où se fabrique l'insuline. L'insuline est l'hormone qui régule le niveau de sucre dans le sang.

Les lésions pancréatiques sont considérées généralement comme les moins *symptomatiques* des lésions causées par la maladie de VHL. Des familles signalent un certain nombre de symptômes discrets qui peuvent cependant être causés par des kystes du pancréas.

On trouve habituellement trois types de lésions du pancréas :

- des kystes
- des *adénomes micro kystiques séreux*, ou "cystadénomes"
- des tumeurs des îlots, ou tumeurs pancréatiques neuroendocrines (TPNE)

On trouve des kystes du pancréas chez un grand nombre de gens porteurs du VHL, avec de grandes variations suivant les familles. Environ 75% des porteurs VHL développent des kystes dans le pancréas. De nombreux kystes, même très gros, peuvent être présents sans causer de symptômes, et ils ne nécessitent pas de traitement. Dans certains cas, le grossissement des kystes peut exercer une pression sur l'estomac et causer une gêne. Une opération de drainage d'un gros kyste peut soulager les symptômes.

Environ 12% des porteurs VHL développent une ou deux sortes de tumeurs du pancréas. Les plus fréquentes sont des *adénomes micro kystiques séreux (cystadénome séreux)*, des tumeurs bénignes. En général, on n'a pas besoin de les enlever à moins qu'elles ne bloquent l'écoulement normal des liquides et des enzymes, ce qui ne peut pas être traité autrement.

Suivant leur taille, leur genre et leur localisation, les kystes et les tumeurs VHL du pancréas peuvent poser des problèmes fonctionnels et structurels. Votre équipe médicale peut demander des examens complémentaires pour détecter un mauvais fonctionnement hormonal. Le travail du pancréas est de fabriquer les hormones et les enzymes qui sont importants pour la digestion de la nourriture que vous absorbez et fabriquer les nutriments dont vos cellules ont besoin.

Les kystes et les tumeurs peuvent bloquer un ou plusieurs des canaux qui transportent les liquides du pancréas au tube digestif et provoquer une diarrhée. L'interruption de l'apport d'insuline peut causer des problèmes digestifs ou le diabète. Heureusement, il existe des substituts qui peuvent être pris sous forme de comprimés ou d'injections. Il peut être nécessaire de prescrire de l'insuline pour vous garder en bonne santé. Calculer combien il vous faut d'enzyme, lequel et à quel moment, n'est pas facile. Un *gastroentérologue* ou un naturopathe qui connaissent les insuffisances pancréatiques et l'équilibre digestif peuvent vous aider à trouver le bon équilibre et à améliorer la qualité de votre vie.

Si des lésions bloquent les canaux biliaires, il peut se produire une jaunisse, des douleurs, une inflammation ou une infection. La jaunisse colore en jaune la peau et l'urine, et les selles deviennent pâles. La douleur est un signal corporel qui doit attirer votre attention sur le fait que quelque chose ne va pas et que vous avez besoin de soins. Demandez immédiatement un avis médical, parce qu'une *pancréatite* est une maladie grave qui exige des soins médicaux.

Le problème pancréatique le plus inquiétant est la tumeur solide (pas les kystes) dans le lobe à îlots du pancréas et qui peut se révéler être une Tumeur Pancréatique Neuroendocrine (TNE). Elle peut provoquer le blocage du canal biliaire, et même métastaser et s'étendre au foie ou aux os.

Certaines "tumeurs solides" se révèlent être des cystadénomes séreux, lésions kystiques contenant de multiples loges qui ressemblent à un groupe de petits kystes en forme de nid d'abeille, et qui apparaissent solides au scanner mais qui ne posent pas de problèmes.

Une évaluation précise des TNE est importante afin de n'opérer le pancréas que si cela est nécessaire. Les TNE ne sont pas "fonctionnelles" dans le cas de VHL ce qui veut dire qu'elles n'émettent pas d'hormones et donc les tests chimiques ne servent à rien.

Une étude sur 12 ans faite par le Dr Steven Libutti au NIH aux Etats-Unis (voir Blansfield, 2007), a identifié trois variables qui sont importantes pour décider si une intervention est nécessaire : la taille de la tumeur, son comportement, et la nature de la mutation de l'ADN au niveau du gène *VHL*.

- La taille était traditionnellement le premier indicateur et continue d'être un facteur important. Toute tumeur solide (TNE) de plus de 2 cm doit être prise très au sérieux.

- L'ADN : Il a été montré une plus forte corrélation avec des TNE dangereuses chez les personnes qui ont une mutation dans l'Exon 3 du gène *VHL*. Le gène *VHL* a trois parties distinctes appelées Exons. Chaque famille *VHL* a une mutation spécifique, comme une erreur d'orthographe dans le manuel d'instructions qui fabrique la protéine *VHL*. Cette mutation familiale est transmise des parents aux enfants de telle sorte que chaque membre de la même famille a la même mutation dans son gène *VHL*. Les personnes qui ont une mutation dans l'Exon 3 semblent avoir un type de tumeur pancréatique plus agressif.

- Le comportement : Ils ont aussi cherché des signes de comportement agressif des tumeurs. Pour mesurer l'agressivité, ils ont pris une série d'images et comparé la taille des tumeurs les plus volumineuses sur chacun des scans, ils ont ensuite calculé la vitesse de croissance ou le taux de doublement. Si la tumeur doublait de taille en moins de 500 jours, elle était considérée comme présentant un risque élevé. Si cela prenait plus de 500 jours, le niveau d'agressivité était plus modéré.

- La taille : Dans le passé, les recommandations pour déterminer quand opérer était entièrement basées sur la taille. Maintenant, avec l'apport de ces nouvelles mesures, le Dr Libutti a divisé les tumeurs en 3 catégories ; les tumeurs à risque faible doivent être surveillées tous les 2-3 ans, les tumeurs à risque modéré devrait être suivies de façon plus rapprochée, et les tumeurs à risque élevé devraient être considérées pour une intervention chirurgicale (voir tableau 1).

Risque fort - à évaluer pour une opération	Risque modéré - à suivre jusqu'à l'apparition d'un 2ème critère	Risque faible - à suivre tous les 2-3 ans
Taille $\geq 3$ cm Mutation sur l'Exon 3	Taille 2-3 cm Mutation sur les Exons 1 ou 2	Taille $< 2$ cm Mutation sur les Exons 1 ou 2
Doublement $< 500$ jours		
Tableau 1 : Evaluation des risques d'une TNEP		

Source: "Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs)." by Blansfield JA, , Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, Seidel G, Shutack Y, Yuldasheva N, Eugeni M, Bartlett DL, Glenn GM, Middleton L, Linehan WM, and Libutti SK., Surgery. 2007 Dec; 142(6):814-8; discussion 818.e1-2, PMID 18063061

## Références :

Blansfield JA, , Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, Seidel G, Shutack Y, Yuldasheva N, Eugeni M, Bartlett DL, Glenn GM, Middleton L, Linehan WM, and Libutti SK. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). Surgery. 2007 Dec; 142(6):814-8; discussion 818.e1-2. PMID: 18063061

Corcos O, Couvelard A, Giraud S, Vullierme MP, O'Toole D, Rebours V, Stievenart JL, Penfornis A, Niccoli-Sire P, Baudin E, Sauvanet A, Lévy P, Ruzsniwski P, Richard S, Hammel P. Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological and genetic features. Pancreas, 2008. 37:85-93. PMID: 18580449

Hammel P, Vilgrain V, Terris B, Penfornis A, Sauvanet A, Corréas JM, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D, Mernardes P, Ruzsniwski P, Richard S. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease : prevalence, course and impact in the management of patients. Gastroenterology 2000, 119: 1087-1095. PMID: 11040195

## Chapitre 3

# DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET RECHERCHE

### Diagnostic et Traitement

Votre équipe médicale vous conseillera sur les techniques de diagnostic et les moyens de surveillance à utiliser ainsi que sur le traitement le mieux adapté après le dépistage éventuel de vos lésions. Il existe plusieurs moyens efficaces de traitements et d'autres sont en cours de découverte.

En plus de l'examen clinique fait par votre médecin, la surveillance des parties de votre corps à risque fera probablement appel à une combinaison de techniques : imagerie par résonance magnétique (IRM), examen tomodensitométrique (TDM) appelé aussi scanner, échographie (imagerie par ultrasons) et angiographie.

Leur but est d'obtenir des images qui montrent les vaisseaux sanguins et les tissus mous de votre corps. Elles peuvent comporter l'injection d'agents de contraste, ou de colorants, dans la circulation sanguine pour aider les médecins à voir plus distinctement les vaisseaux sur les clichés. Différentes techniques sont utilisées pour déterminer la *densité* des tissus examinés, ce qui permet de définir si ce sont des tissus normaux, des kystes ou des tumeurs.

La Tomographie à Émission de Positrons (TEP), appelée aussi PET-Scan, peut être utilisée pour déterminer le niveau d'activité de certaines sortes de tumeurs.

Le traitement habituel consiste à enlever les tumeurs potentiellement malignes par une opération chirurgicale avant qu'elles n'affectent d'autres tissus. La décision de recours à la chirurgie est toujours une question de choix du moindre mal. Toute opération présente une part de risque, mais garder l'angiome ou la tumeur aussi.

Ces dernières années, les progrès techniques permettent des méthodes chirurgicales beaucoup moins invasives, mais plus nouveau ne veut pas dire mieux. Vous devriez discuter des risques potentiels avec votre équipe médicale.

La liste des risques énoncés par l'anesthésiste avant l'opération peut vous effrayer. Lui demander «Quelles sont les probabilités qu'une de ces choses m'arrive ? », peut vous aider à relativiser, selon que le risque de ce dont il parle est de moins 4% ou au contraire de 50%. Chacun d'entre nous doit examiner les bénéfices et les risques de tout acte chirurgical qui lui est proposé, en discutant avec son équipe médicale.

Lire aussi les articles :

« Scanner TDM et radiofréquence, risques et avantages » dans VHL FA n°16-1c Janv 2008

«Faire un scanner ou pas, risques et avantage» Mai 2009



## Le VHL et la Recherche Génétique :

L'ADN (acide désoxyribonucléique) est le support biochimique de la vie et de l'hérédité. Toutes les caractéristiques d'un individu y sont inscrites sous une forme codée. L'ADN est présent dans les cellules sous forme de petites structures appelées *chromosomes*, au nombre de 46 dans l'espèce humaine, 23 viennent de la mère et 23 du père. Chacun d'entre nous possède une paire de chacun des 22 chromosomes appelés *autosomes* et numérotés de 1 à 22, et une paire de "chromosomes sexuels", XX pour la femme, XY pour l'homme.

Sur chaque chromosome se trouvent les gènes qui contiennent l'information spécifique nécessaire à la fabrication des protéines.

Chaque gène existe en deux copies, l'un provenant du père et l'autre de la mère. La maladie de VHL est causée par un gène dominant : il suffit d'une seule copie altérée du gène *VHL* pour causer la maladie.

Chaque enfant d'une personne ayant le VHL a 50% de risque d'hériter de la copie altérée du gène.

Le gène *VHL* est situé sur le bras court du chromosome 3, en un endroit appelé 3p25-26 (Voir figure 10). Une équipe internationale de recherche a décrit la structure précise de ce gène en 1993. Ce sont des modifications dans la structure normale de ce gène qui provoquent la maladie appelée VHL.



Le gène *VHL* commande la production d'une protéine dont la fonction semble capitale dans un phénomène fondamental appelé "transcription" et qui permet à l'ADN d'être d'abord transformé en une molécule plus simple, l'ARN qui est utilisée pour créer la protéine.

Le gène *VHL* lorsqu'il est normal, agit comme un "gène suppresseur de tumeur" : sa fonction normale est d'empêcher le développement de tumeurs. Pour qu'une tumeur puisse se développer, les deux copies du gène *VHL* (celle provenant du père et celle venant de la mère) doivent être inactivées.

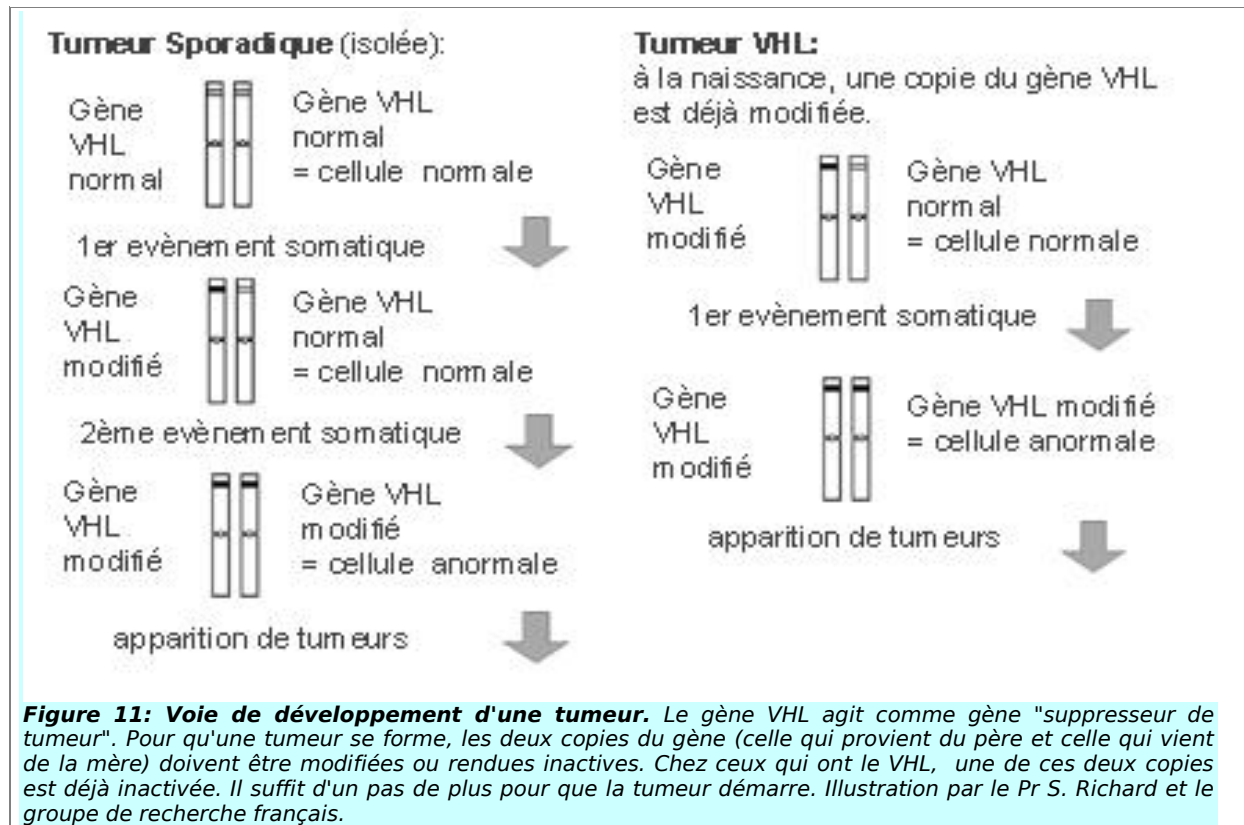
Chez un individu qui n'a pas hérité de la copie modifiée du gène *VHL*, il faudrait que chacune des deux copies du gène subisse une modification qui inactive la protéine VHL et ainsi permette la formation d'une tumeur. Ceci peut demander un certain temps et nécessite plusieurs atteintes qui endommagent les deux gènes dans une cellule, avant qu'une tumeur ne se forme.

Ceci explique pourquoi lorsque des tumeurs se produisent dans la population générale, ce sont des phénomènes uniques, sur un seul organe et que l'âge moyen d'apparition du cancer du rein symptomatique est de 62 ans dans la population générale.

On a trouvé la mutation ou l'inactivation du gène *VHL* dans 90% des cancers à cellules claires aléatoires du rein dans la population générale, selon l'étude faite par l'Institut National du Cancer Américain (Linehan, Nat Rev Urol, 2010).

Ceci montre l'importance de ce gène et de la protéine qu'il produit pour chaque être humain.

Chez les personnes qui ont hérité à la naissance d'une copie du gène défectueux, il ne reste plus qu'à désactiver l'autre copie pour qu'une tumeur puisse se former. La probabilité de survenance est beaucoup plus forte, c'est pourquoi ces tumeurs se développent plus souvent, à des âges plus précoces et dans plus d'organes que dans la population générale. Sans une action préventive, l'âge moyen d'apparition du cancer du rein symptomatique chez les gens avec le VHL est de 42 ans (Voir Figure 11).



Ces modifications ("mutations") du gène VHL peuvent maintenant être identifiées chez la plupart des personnes qui ont le VHL. Au sein d'une même famille, la mutation est identique. En revanche, la mutation est différente d'une famille à l'autre. Plus de 1548 mutations distinctes ont déjà été décrites dans la littérature médicale (Giles et al Human Mutat, 2010).

Il existe une corrélation significative entre certaines formes de mutations et la probabilité de formation de phéochromocytomes ou de l'agressivité des TNE. Les chercheurs sont en train d'étudier d'autres formes de mutations qui pourraient être responsables d'autres manifestations du VHL.

Dans la plupart des cas, l'anomalie du gène VHL est très ancienne et la mutation à l'origine de la maladie, s'est transmise depuis des générations dans la famille. Le VHL, dans certaines familles de la Forêt Noire, en Allemagne, et de Pennsylvanie aux USA, remonte jusqu'en 1600.

Parfois et à l'opposé, il n'y a aucun antécédent familial connu. Ces cas représentent environ 20% de l'ensemble des patients.

Aucun des parents n'est affecté et ces personnes ont une atteinte du VHL « *de novo* » : pour la première fois. Cette « nouvelle mutation » est due à un changement du gène soit dans le spermatozoïde du père ou dans l'ovule de la mère, ou lors de la copie du gène dans les tous premiers stades de division de l'embryon.

Cette anomalie du gène VHL peut ensuite être transmise aux enfants de la personne atteinte et nécessite donc pour eux aussi une surveillance médicale attentive. Il n'existe pas encore de statistiques fiables sur la fréquence des nouvelles mutations VHL.

## Les progrès dans le traitement

De nos jours, il est possible de faire un examen spécial appelé "test ADN" dans la plupart des familles pour savoir qui porte ou ne porte pas le gène *VHL* muté. Si vous n'avez pas de modification du gène *VHL*, vous ne pouvez pas la transmettre à vos enfants et vous n'avez pas besoin de passer par d'autres tests de dépistage.

Les personnes qui ne portent pas la mutation peuvent être rassurées et cela leur évite souci et examens supplémentaires. Les méthodes de test ADN sont maintenant moins coûteuses et plus précises, elles permettent de trouver la mutation du gène *VHL* dans la plupart des familles. (Voir Section 6, *Obtenir le Test d'ADN*.)

Avec l'identification du gène de la maladie, l'espoir de développer des traitements ou, au moins de mieux gérer les conséquences de la maladie, s'accroît. Déjà en 2012, nous avons fait de grands pas dans l'amélioration du diagnostic et du traitement de VHL.

Les scientifiques et les entreprises pharmaceutiques travaillent pour découvrir un médicament qui retardera la croissance des tumeurs. Quand des molécules seront disponibles pour des essais cliniques, nous vous les annoncerons sur VHL Family Forum et sur le site <http://vhl.org>

« L'identification des gènes suppresseurs de tumeurs dont la perte de la fonction aboutit à une prédisposition au cancer, prend une place centrale dans nos tentatives pour comprendre la carcinogénèse chez l'homme ».

Dr Richard KLAUSNER directeur à l'institut national du cancer de USA, 1995.

Si les tumeurs VHL peuvent être gardées petites ou leur taille être diminuée, les interventions chirurgicales nécessaires au traitement du VHL pourront être réduites, à un nombre minimum. En attendant, notre meilleure défense demeure "une détection précoce et un traitement à temps." À court terme, la connaissance et le partenariat avec votre équipe de soin sont votre meilleure défense.

Rappelez-vous que de grands progrès dans la survie des patients atteints du cancer de la prostate et du sein ont été accomplis en l'absence de médicament - les avancées les plus importantes ont été une détection précoce et un meilleur traitement. On peut dire la même chose pour le VHL.

De nouvelles recherches montrent également que le gène *VHL* joue un rôle dans un système de signalisation qui indique à la cellule la quantité d'oxygène dont elle dispose.

Quand la protéine VHL est absente, la cellule croit - alors que ce n'est pas vrai - qu'elle manque d'oxygène. Elle émet donc des signaux de détresse dans les tissus environnant : "Au secours, j'ai besoin de plus d'oxygène !"

Les vaisseaux sanguins voisins répondent en envoyant des capillaires pour atteindre la cellule défectueuse afin de lui apporter plus de sang et donc plus d'oxygène. Ceci crée une masse de capillaires plus importante. Ainsi les tumeurs de VHL semblent être une réponse normale de défense et d'auto protection qui tourne mal.

Au fur et à mesure que nous comprenons mieux la fonction normale de la protéine VHL, nous améliorons les chances de trouver une thérapie qui réparera ou remplacera la fonction défectueuse et qui empêchera le développement des tumeurs.

En 1993, lorsque le gène VHL a été découvert, la meilleure description que nous en avions ressemblait à ceci (*voir schéma 12*)

S'il y a trop peu de  
la protéine VHL...

**Boîte Noire**

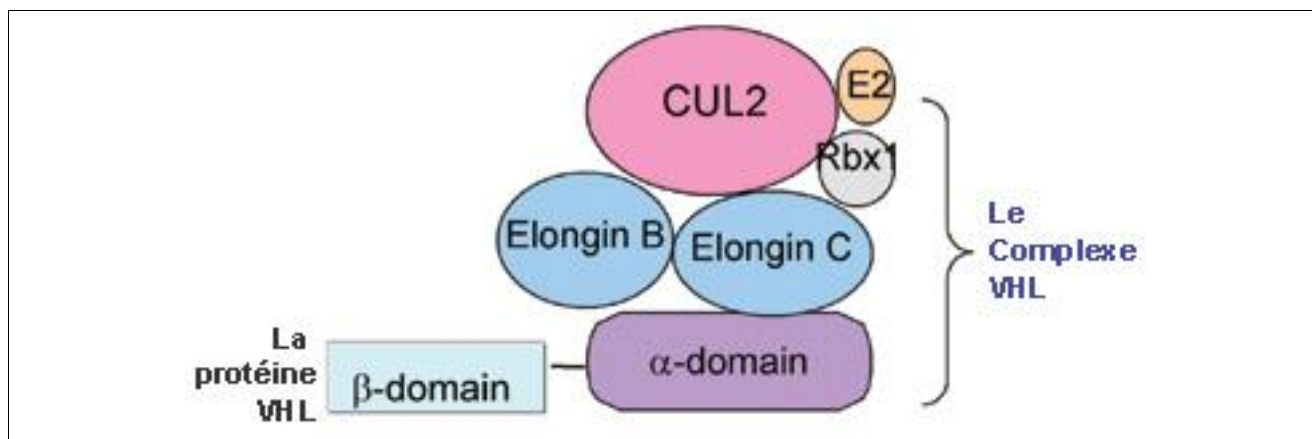
...une tumeur  
se développe

**Schéma 12: La boîte noire.** Tout ce que nous savions en 1993 était que la protéine VHL était primordiale pour la santé de la cellule. Quand la protéine faisait défaut, la capacité à réguler la croissance et la réplication était altérée et le développement de la cellule échappait à tout contrôle.

Petit à petit, les scientifiques ont davantage appris sur la fonction de la protéine VHL (pVHL) dans la cellule et ils ont trouvé des « cibles de médicaments », des localisations où une molécule peut être utilisée pour changer le résultat.

Dans son fonctionnement, la pVHL se combine avec d'autres protéines dans la cellule (voir schémas 13 et 14). Selon l'endroit où le changement génétique se produit, sa capacité de former des combinaisons avec ces autres protéines peut être modifiée.

Nous avons beaucoup appris sur ces différences en étudiant le rapport entre le génotype (l'endroit où le changement se produit dans le gène) et le phénotype (l'ensemble de symptômes éprouvés par ces individus).

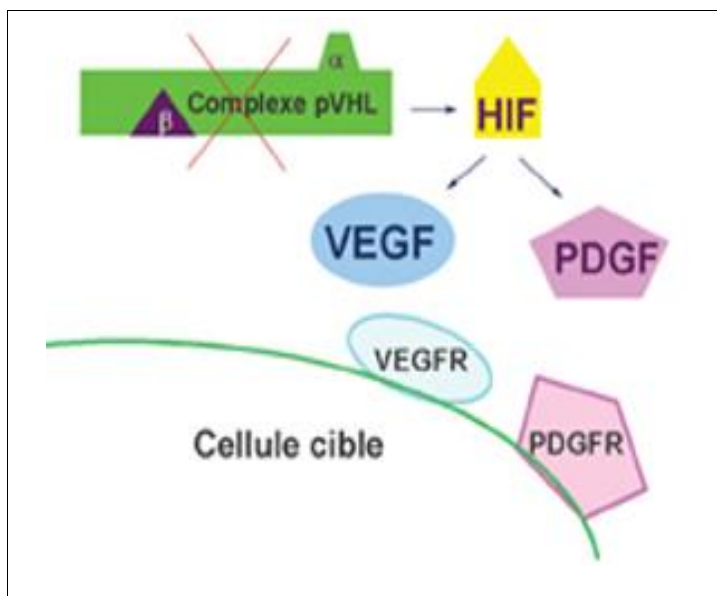


#### Schéma 13 : Le Complexe VHL.

La protéine de VHL (pVHL) se combine avec l'Elongin B et C et CUL2 pour former un "complexe", une sorte de sous-ensemble, qui agit comme un marqueur qui se lie avec les autres protéines dans la cellule et qui les marque : « à dégrader » ou « à éliminer » — une sorte de machine de nettoyage ou un commutateur "arrêt", pour empêcher les processus de continuer.

De cette façon, elle permet de contrôler les quantités d'au moins de 17 autres protéines dans la cellule. Quand cette fonction "off" ne fonctionne pas correctement, certains composés sont produits en trop grande quantité, le processus de croissance et de duplication des cellules devient incontrôlé et finit par former une tumeur ou toute autre anomalie. Les domaines alpha et bêtas sont essentiellement des connecteurs sur la pVHL qui bloquent ces autres composants. Si la mutation VHL est dans un de ces connecteurs, le connecteur ne se lie pas correctement.

Source : Institut National du Cancer des USA, Science, 269:1995, PNAS, 94:1997.



#### Schéma 14 : Cheminement dans la cellule.

Si le complexe pVHL ne fonctionne pas normalement, le niveau du Facteur Inductible par Hypoxie (HIF) augmente et à son tour permet la production en excès du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. (VEGF), du Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes (PDGF) et d'autres. Ces protéines envoient des signaux à la cellule cible pour stimuler sa croissance et sa reproduction. Les signaux sont reçus par les "récepteurs" correspondants (comme VEGFR et PDGFR dans cette image). Afin d'empêcher le signal de se transmettre, les médicaments peuvent tenter de le bloquer, de le piéger lors du trajet, ou de bloquer le récepteur. Source : W.G. Kaelin Jr., Institut de Recherche sur le Cancer Dana-Farber. Clin Cancer Res. 2004 Sept 15;10(18 Pt 2):6290S-5S.

Les chercheurs ont identifié quatre catégories de VHL qui pourraient être utiles pour prédire dans une famille le risque de telle ou telle manifestation du VHL.

Ces catégories ne sont pas absolues ; nous recommandons toujours un dépistage de toutes les manifestations de VHL, même si la fréquence des examens pourra varier en fonction du résultat du test d'ADN. (Voir tableau 2).

Avec le temps qui passe, les personnes qui ont le VHL vivent plus longtemps, les tumeurs peuvent se produire dans une famille où on ne l'avait pas encore vu.

Une famille en France avec plus de 50 membres n'avait jamais vu de phéo sur quatre générations et l'on pensait qu'elle était une famille du type 1.

On vient de découvrir des phéos dans deux branches de la famille. De même, dans des familles que l'on pensait être du type 2A on a trouvé pour la première fois, alors qu'ils atteignaient l'âge de 50 ans, que plusieurs développaient des cancers du rein.

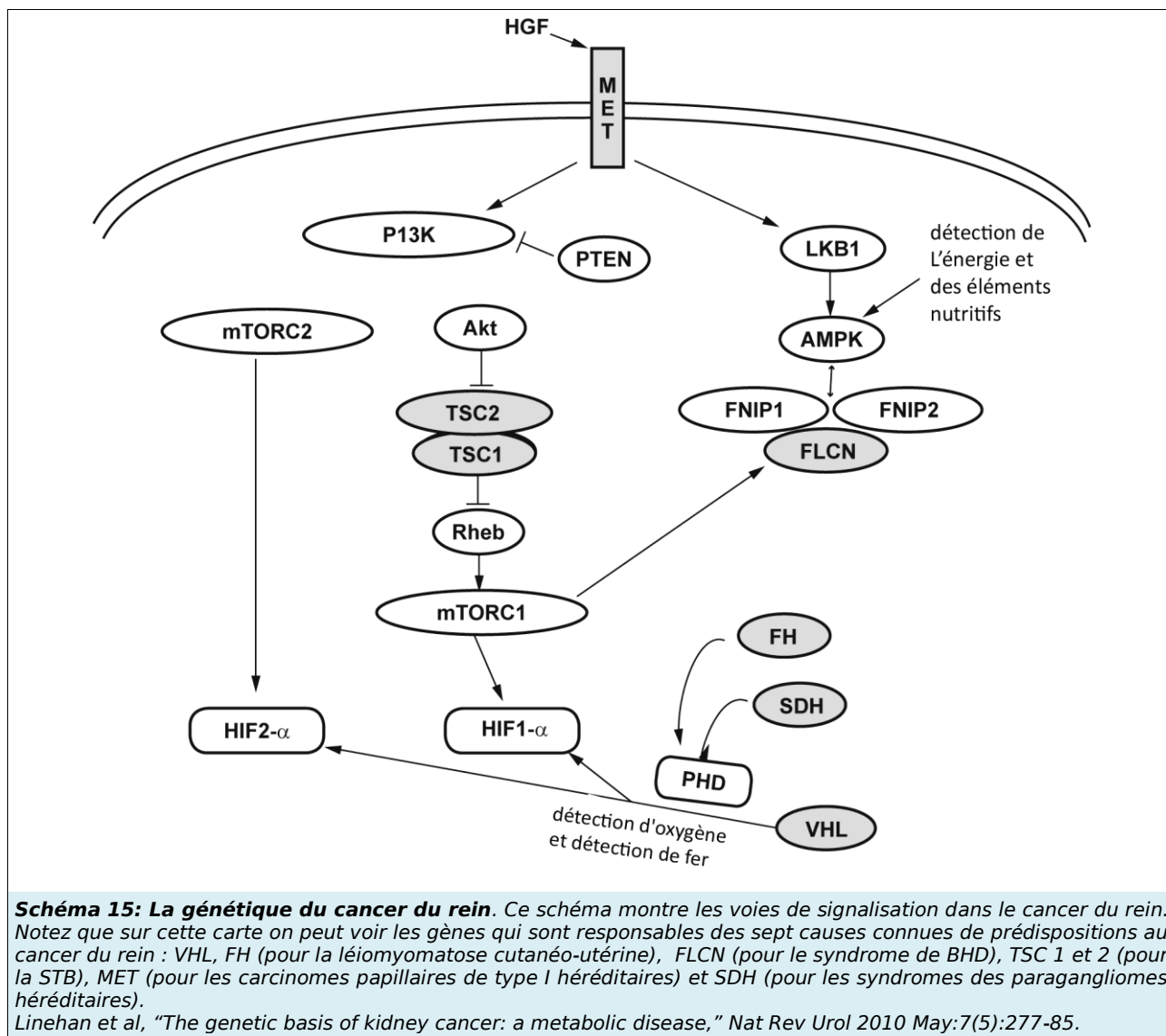
Ces classifications sont utiles pour les chercheurs mais à ce stade, elles ont une utilité limitée pour ce qui concerne la clinique.

**Tableau 2 : Classification génotype - phénotype dans les familles à VHL Source Lancer 2003, 361 : 206**

	Manifestations cliniques
Type 1	Hémangioblastomes réiniens
	Hémangioblastomes du système nerveux central
	Carcinomes des cellules rénales
	Tumeurs et kystes pancréatiques
Type 2A	Phéochromocytomes
	Hémangioblastomes réiniens
	Hémangioblastomes du système nerveux central
Type 2B	Phéochromocytomes
	Hémangioblastomes réiniens
	Hémangioblastomes du système nerveux central
	Carcinomes des cellules rénales
Type 2C	Tumeurs et kystes pancréatiques
	Phéochromocytomes seulement
Les tumeurs du sac endolymphatique, les cystadénomes de l'épididyme et du ligament large n'ont pas été reliés à un type particulier de VHL.	

On a beaucoup appris sur la pVHL à partir d'études sur d'autres maladies appartenant à un groupe de maladies proches, comme les nombreuses anomalies génétiques qui peuvent mener à un phéochromocytome ou un cancer du rein (voir schéma 15).

En fait, le corps est un merveilleux système de senseurs, de contrôles et de sauvegardes. Il y a plusieurs voies pour s'assurer que les fonctions essentielles sont correctement assurées. VHL est peut être une de ces voies mais il y a fréquemment une seconde ou une troisième voie qui sert de sauvegarde.



La plupart sont des contrôles multi-fonction : ils n'agissent pas que sur un élément, ils peuvent avoir la capacité de contrôler un grand nombre de fonctions. Par exemple, nous savons que la pVHL n'agit pas que sur l'angiogénèse, elle joue aussi un rôle dans la perception du taux d'oxygène et dans le métabolisme du glucose (glycolyse).

Aujourd'hui, en 2012, il existe six nouveaux médicaments qui ont eu l'autorisation de mise sur le marché pour les cancers avancés (métastatiques) du rein, grâce en grande partie à la recherche sur le gène VHL et la protéine qu'il produit, pVHL :

- ☐ Bevacizumab (Avastin)
- ☐ Sunitinib (Sutent)
- ☐ Sorafenib (Nexavar)
- ☐ Everolimus (Afinitor)
- ☐ Temsirolimus (Torisel)
- ☐ Pazopanib (Votrient)

Il y a eu quelques essais limités de ces médicaments sur le VHL. A ce stade, les tumeurs du pancréas et du rein montrent des réponses limitées à ces molécules et les tumeurs du cerveau et de la moelle ne montrent pratiquement aucune réponse.

En 2012, l'essai du Pazopanib dans la maladie de VHL vient juste de commencer. D'autres molécules vont venir sur le marché, ciblant les différents acteurs de ces voies de signalisation, inhibant la production d'une protéine ou la capacité du « récepteur » à recevoir son signal. Au fur et à mesure que ces molécules vont se développer, on attend que leurs descendantes deviennent plus « spécifiques » (aillent directement au bon endroit et remplissent efficacement leur tâche) et aient peu d'effets secondaires.

Peut être un jour, pourrons nous remplacer pVHL chimiquement. L'injecter dans le sang ne sert à rien ; il faut l'amener dans un endroit précis à l'intérieur de la cellule. Certaines méthodes expérimentales dans le domaine de la thérapie génique, des nanotechnologies ou de la thérapie des cellules souches pourraient permettre le remplacement ou la correction de l'information génétique. Ces technologies en sont encore à leur début. Les succès dans l'utilisation de ces technologies pour n'importe quelle maladie pourront peut-être un jour servir pour le VHL.



## Promouvoir la recherche et les essais cliniques

Votre famille et vous pouvez aider à faire progresser la recherche sur le VHL en contribuant par des dons d'échantillons de sang et de tissus de tumeur. Voir <http://vhl.org/bank/> pour vous informer sur la banque de tissus.

Par exemple : il y a un certain nombre d'essais en cours pour trouver des bio-marqueurs. Ces marqueurs que l'on trouve dans le sang ou dans l'urine, pourraient indiquer le niveau d'activité de la tumeur dans le corps sans avoir recours aux techniques d'imagerie qui sont coûteuses. Afin de trouver de tels bio-marqueurs, les chercheurs ont besoin d'un grand nombre d'échantillons de sang et d'urine de personnes porteuses du VHL. S'il vous plaît, aidez chaque fois que vous le pouvez.

Du tissu de tumeurs VHL est nécessaire pour tester de thérapies potentielles en laboratoire et déterminer lesquelles pourraient être de bonnes candidates pour un essai clinique.

Quand une opération chirurgicale est programmée, **appelez le centre PREDIR 01 45 21 72 03 à l'hôpital du Kremlin Bicêtre. Il se mettra en rapport avec votre chirurgien et assurera la collecte du tissu.** Idéalement les tissus devraient être instantanément congelés dans la salle d'opération même. Les tissus qui n'ont pas été récupérés dans les 24 heures ne peuvent pas être utilisés par la recherche (voir chapitre 10 « La banque de tissus, formulaire d'enregistrement des donneurs ».)

Lorsque des essais cliniques sont annoncés, informez-vous pour savoir si la molécule qui va être essayée peut convenir à votre cas particulier. Vous ne pouvez participer aux essais que s'ils sont bons pour vous. Votre première priorité doit toujours être de faire ce qui est le mieux pour votre santé présente et future à long terme.

Les dernières nouvelles sur l'état actuel de la recherche sur le VHL et sur les essais cliniques sont régulièrement diffusées dans le *Forum Familial VHL*. L'Alliance Familiale VHL travaille à aider la recherche sur la maladie de von Hippel-Lindau par la Base de Donnée de Recherche, la Banque de Tissu VHL, le Fond VHL de Recherche sur le Cancer et le Programme de Bourses de Recherche VHLFA. Aidez nous à soutenir ces efforts (voir « Aider nos efforts » à la fin de ce livre.)

### Références

Frew, IK, Krek W, Multitasking by pVHL in tumour suppression, *Curr Opin Cell Biol*, 2007 Dec; 19(6):685-90, PMID: 18006292

Kaelin WG Jr, The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer, *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6290S-5S. PMID 15448019

Kaelin, WG Jr, Role of VHL gene mutation in human cancer, *J Clin Oncol*. 2004 Dec 15;22(24):4991-5004, PMID 15611513

Kaelin, WG Jr, von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol*. 2007; 2:145-73. PMID 18039096

Kaelin, WG Jr, Treatment of kidney cancer: insights provided by the VHL tumor-suppressor protein, *Cancer*. 2009 May 15;115(10 Suppl):2262-72, PMID 19402056

Latif, F., et al., Identification of the von Hippel-Lindau Disease TumorSuppressor Gene. *Science* 1993 260:1317-1320. PMID: 8493574

Li L et al, New insights into the biology of renal cell carcinoma, *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Aug; 25(4):667-86. PMID: 21763962

Linehan WM et al, Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer, *Annu Rev Med*. 2010; 61:329-43. PMID 20059341\ *Nat Rev Urol*. 2010 May;7(5):277-85. PMID: 20059341

Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS, The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol*. 2010 May;7(5):277-85., PMID: 20448661

Nordstrong-O'Brien M., Giles R, et al, Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2010 May;31(50):521-37. PMID: 20151405

Shen C, Kaelin WG, et al, Genetic and Functional Studies Implicate HIF 1 $\alpha$  as a 14q Kidney Cancer Suppressor Gene, *Cancer Discov*. 2011 Aug;1(3):222-235., PMID: 22037472

Tsuchiya MI, Shuin T, et al, Renal cell carcinoma- and pheochromocytoma-specific altered gene expression profiles in VHL mutant clones, *Oncol Rep*. 2005 Jun;13(6):1033-41., PMID: 15870918.

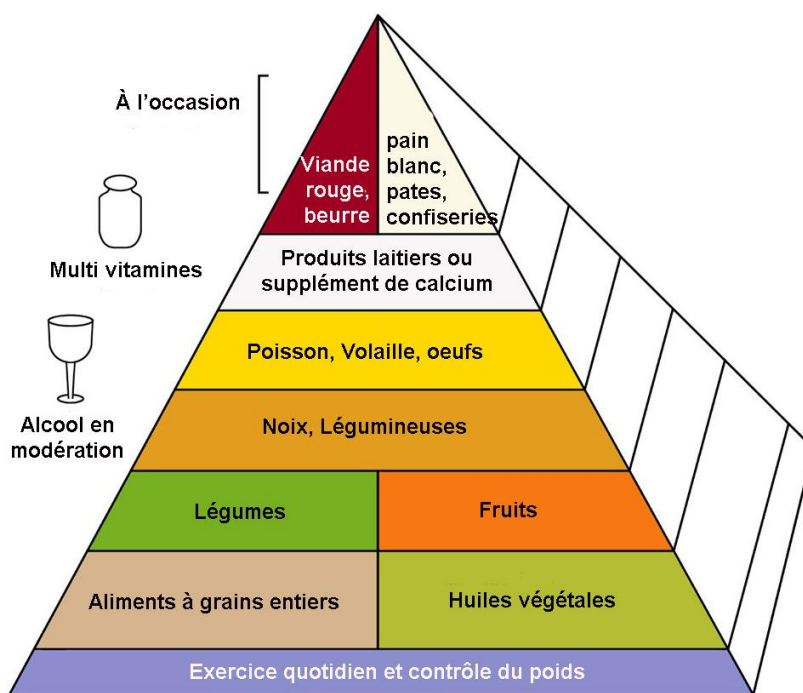
## Chapitre 4

### BIEN VIVRE AVEC LE VHL

La pilule miracle, celle qui pourrait faire disparaître le VHL n'existe pour le moment pas. C'est donc un combat de longue haleine. Il demande moins d'attention qu'une maladie comme le diabète – vous n'avez pas à contrôler la quantité de sucre que vous avez dans le sang plusieurs fois par jour ni à changer totalement de régime – mais vous devez impérativement vous faire examiner régulièrement et rester solide dans votre tête, votre corps et votre esprit, tout au long de votre vie.

Vous devez prendre bien soin de votre état général. Si vous faites ce qu'il faut pour être en bonne santé, il vous sera plus facile de faire face aux défis que vous lance VHL. Mangez correctement, ne fumez pas, faites de l'exercice, conduisez prudemment, ne vous réfugiez pas dans l'alcool ou dans la drogue. Mangez moins de viande rouge : adoptez un régime avec plus de légumes (voir schéma 16). Suivez les conseils en matière de prévention du cancer, donnés par les revues afin de renforcer les défenses naturelles de votre corps contre les éléments qui provoquent le cancer en désactivant des gènes. C'est un sujet qui est étudié de près et on commence à avoir des informations fiables, en particulier avec les informations venant des travaux de l'Institut Américain de Recherche sur le Cancer (AICR), la Fondation Mondiale pour la Recherche sur le Cancer (WCRF) et l'Ecole de Santé Publique de Harvard.

#### La Pyramide de Saine Alimentation



**Schéma 16 : Le plateau d'une alimentation saine** source Willet et al, Ecole de santé publique de Harvard,

Les éléments qui suivent sont la traduction du manuel US.  
Ils sont très intéressants mais en France, du fait de notre culture, nous ne sommes pas aussi avancés.

Fumer est un des plus gros facteurs de risque connus pour toutes les maladies. Les études sur les tumeurs du rein dans la population générale, prouvent que les patients qui fument, particulièrement les hommes, ont plus de tumeurs que ceux qui ne fument pas et que ces tumeurs se développent plus rapidement. En cas d'opération chirurgicale, les fumeurs ont des risques aggravés de complications postopératoires.

Il n'a pas été démontré que les patients VHL doivent limiter leurs activités physiques en quoi que ce soit, sauf pendant les courtes périodes qui suivent les traitements. Cependant, certaines formes de tumeurs au cerveau, à la moelle épinière ou à l'œil, peuvent être aggravées par des efforts violents : lever des haltères de 100 kilos, qui font saillir les veines sur votre front et augmenter votre fréquence cardiaque au-delà des limites normales, ou passer la période difficile du travail d'accouchement. Consultez votre médecin pour savoir quelle est votre tolérance personnelle à l'effort. En tous cas, l'exercice fait de façon modérée, est bon pour tous.

En résumé : mangez normalement et bougez plus. Trois facteurs sont recommandés par l'AICR et le WCRF :

- Un régime alimentaire composé principalement de légumes plutôt que de source animale
- Limiter la viande rouge et évitez les viandes préparées (saucisses, jambon)
- Ayez de l'activité physique au quotidien. Arrêtez de prendre du poids, mangez équilibré pour garder un poids de forme.

En plus, la recherche montre que plus d'un tiers de la population des Etats Unis et d'autres pays développés manque de vitamine D. La vitamine D est importante pour garder système immunitaire fort et pour le bon état de vos os.

Les personnes qui ont une fonction rénale diminuée sont particulièrement exposées au manque de vitamine D. Alors que votre corps fabrique de la vitamine D lorsqu'il est exposé au soleil, nous vivons de plus en plus à l'intérieur.

Les problèmes de rein et de pancréas peuvent affecter l'absorption de la vitamine D. Il existe une analyse de sang simple que beaucoup de médecin ont d'ores et déjà ajouté aux analyses régulières de sang. Demandez quels sont vos taux et prenez éventuellement de la vitamine D3 en supplément pour garder un niveau minimum de 50 (60-70 est préférable).

Un des domaines les plus importants de la médecine des 50 dernières années  
est l'ensemble des études qui montre justement  
combien notre santé est affectée par ce que nous mangeons.  
Savoir quelle nourriture prendre et dans quelle proportion est crucial pour la santé.  
Le graphique « plats pour une bonne alimentation » basé sur ces preuves  
le montre d'une façon simple à comprendre.

Il est de plus en plus prouvé qu'une inflammation prolongée peut avoir une certaine influence sur le développement des maladies telles que le cancer, l'Alzheimer et les affections cardiaques. Le Dr. Weil recommande un régime riche en acides gras oméga-3 (l'huile d'olive extra vierge, l'huile de canola, les noix - spécialement les noisettes -, l'avocat, l'huile de chanvre, la graine de lin fraîchement moulue et les huiles de poisson en sont de bonnes sources). Utilisez des épices naturellement anti-inflammatoires comme l'ail, le curcuma, le gingembre et la cannelle. La vitamine D3 aussi aide à maîtriser l'inflammation.

VHL est une maladie chronique, le défi de toute une vie. Elle ne touchera peut-être pas tout votre quotidien, mais elle occupera par moments le devant de la scène et exigera toute votre attention. En coopérant avec votre équipe médicale pour votre surveillance régulière, vous pourrez mieux contrôler la situation et les interruptions que la maladie peut provoquer dans le cours de votre vie. Si vous suivez le programme de visites médicales et de contrôles périodiques, vous pourrez en plus faire baisser l'anxiété causée par le doute.

Lire aussi : "Bénéfices de manger des fruits et des légumes" in VHL FA n° 17-1b janv. 2009.

## Références :

Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a global perspective, 1997, 2007.  
<http://www.dietandcancerreport.org/>

AICR video summary of this report: <http://www.vimeo.com/21464219>

*Healthy Eating Plate*, from the Harvard School of Public Health. See  
<http://www.health.harvard.edu/plate/healthy-eating-plate>

*Diet, Nutrition, and Cancer Prevention: The Good News*, U.S. National Institutes of Health, various publications are available from 1-800-4CANCER.

Campbell, T. Colin, *The China Study*, 2006

Wu S., Sun J, Vitamin D, Vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med*. 2011 Apr; 11(59):325-35. PMID: 21524386

Dyck et al, The anticancer effects of Vitamin D and omega-3 PUFAs in combination via cod-liver oil: One plus one may equal more than two. *Med Hypotheses*. 2011 May 30. PMID: 21632182

# Le plateau d'une alimentation saine

Le plateau d'une alimentation saine a été publié par l'école de santé publique de Harvard. Il intègre les nouvelles connaissances sur la nutrition et sur la prévention du cancer. Sa base repose sur l'exercice physique quotidien et le contrôle du poids. Pourquoi ? Parce que la combinaison de ces deux éléments a une forte incidence sur vos chances de rester en bonne santé. Ils touchent à ce que vous mangez et à la façon dont votre nourriture vous affecte. Les autres éléments du plateau pour une Alimentation Saine comprennent :

## Les aliments à base de céréales complètes (dans la plupart des repas)

Le corps a besoin d'hydrates de carbone, sa source principale d'énergie. Les meilleures sources d'hydrates de carbone sont les céréales entières telles que les flocons d'avoine, le pain complet (au blé entier) et le riz complet. Elles contiennent l'enveloppe (le son) et l'intérieur (le germe) en plus de l'amidon riche en énergie. Comme l'organisme ne peut pas digérer les céréales complètes aussi vite que les hydrates de carbone traités comme la farine blanche, ceci empêche les brusques variations du niveau de sucre et d'insuline dans le sang. Le meilleur contrôle du sucre dans le sang et de l'insuline permet de contenir la sensation de faim et de ce fait, de prévenir le développement du diabète de type 2.

## Les huiles végétales

La bouteille d'huile près du schéma « Plateau d'une Alimentation Saine » montre l'importance des bonnes graisses. Il faut noter que ce sont les huiles végétales qui sont précisément recommandées et non pas tous les types de matières grasses. Les bonnes sources de graisses insaturées sont les huiles d'olive extra vierge, de canola et d'autres huiles végétales, ainsi que les poissons gras comme le saumon. Ces bonnes graisses non seulement améliorent les niveaux de cholestérol (si elles sont consommées à la place des hydrates de carbone très raffinés) mais elles peuvent également protéger le cœur contre des problèmes de rythme brusques et potentiellement mortels. Limitez la consommation de beurre et d'huiles raffinées.

## Les légumes (en abondance)

Un régime riche en fruits et légumes peut :

- diminuer les risques de crise cardiaque ou d'infarctus,
- vous protéger d'un certain nombre de cancers, de l'hypotension,
- vous éviter les douleurs intestinales, appelées diverticulose,
- vous protéger contre la cataracte et la dégénérescence maculaire,
- varier votre alimentation et réveiller votre palais. Limitez la consommation de pommes de terre qui a les mêmes effets secondaires sur le sucre dans le sang que les graines raffinées et les sucreries.

## Les fruits (2 à 3 fois par jour)

Choisissez des fruits variés tous les jours, frais en saison ou surgelés, bios si possible.

## De bonnes protéines

Choisissez du poisson, de la volaille, des pois ou des noix qui contiennent des nutriments sains. La recherche suggère fortement que manger du poisson peut réduire le risque de maladie cardiaque. Le poulet et la dinde sont également de bonnes sources de protéines à faible taux de graisse saturée. Limitez la viande rouge et évitez les viandes préparées, parce que en manger même en faible quantité de façon régulière, augmente le risque de maladies cardiaques, de diabète de type 2, de cancer du colon et la prise de poids. Les œufs, qui ont longtemps été diabolisés parce qu'ils contiennent des taux assez élevés de cholestérol, ne sont pas aussi mauvais qu'on le croyait. En fait, un œuf est un bien meilleur petit déjeuner qu'un beignet frit dans une huile riche en matière grasse saturée ou qu'un bagel (petit pain en anneau) fait avec de la farine raffinée.

Les noix et les légumineuses sont d'excellentes sources de protéines, de fibres, de vitamines et de minéraux. Les légumineuses ce sont les haricots noirs, rouges et blancs, les pois chiche et les autres légumes secs. Plusieurs sortes de noix contiennent des matières grasses saines et pour certaines (amandes, noix, pécan, cacahuètes, noisette et pistaches), les emballages comportent même une mention qui affirme qu'ils sont bons pour votre cœur.

**Eau, jus et produits laitiers :** buvez de l'eau, du thé ou du café (avec peu ou pas de sucre). Limitez le lait et les produits laitiers (1 à 2 prises par jour), et les jus de fruits (un petit verre par jour) et évitez les boissons sucrées. Pour fabriquer les os et les garder solides il faut du calcium, de la vitamine D, de l'exercice et beaucoup d'autres choses encore. Les produits laitiers ont été traditionnellement considérés comme la source principale de calcium. Mais il y a aussi beaucoup de graisses dans le lait et le fromage. Trois verres de lait entier par exemple contiennent autant de graisses insaturées que trois tranches de bacon cuit. Si vous aimez les produits laitiers essayer de prendre des produits sans ou avec peu de matière grasse. Si vous n'aimez pas les produits laitiers, les compléments de calcium vous fournissent un moyen facile et peu onéreux d'avoir votre calcium quotidien.

**Les complexes multivitaminés :** La prise d'un complément alimentaire quotidien composé d'un cocktail de vitamines et/ou de minéraux apporte une sorte de protection alimentaire. Elle ne saurait remplacer en aucune façon une alimentation équilibrée ni compenser une mauvaise alimentation, mais elle peut pallier des carences qui peuvent toujours affecter même les personnes les plus précautionneuses. Il n'est pas nécessaire de prendre une vitamine de marque, coûteuse, un produit démarqué peut très bien suffire. Recherchez-en un qui réponde aux exigences des autorités sanitaires qui fixe les normes pour les médicaments et les suppléments alimentaires, évitez les achats sur internet de produits car ils risquent d'être frauduleux.

**Prenez de l'alcool avec modération, sauf contre indication :** De nombreuses études suggèrent qu'un verre de boisson alcoolisée par jour abaisse le risque de maladie cardiaque. La modération est vraiment de mise, parce que l'alcool présente des risques en même temps que des avantages. Pour les hommes, la bonne dose est de 1 à 2 verres par jour.

## Vivre en sachant

Avoir une maladie chronique est une expérience stressante. Il est facile de vous dire qu'avoir une tumeur au cerveau est comme avoir une verrue, mais c'est plus difficile à admettre en réalité. Personne ne peut complètement éviter le stress; il fait partie intégrante de notre vie. Intégrez dans votre façon de vivre, une méthode personnalisée de gestion du stress.

Il existe différents moyens - sports, yoga, prière, méditation - peu importe celui que vous choisissiez, le plus important est de vous y tenir dans la durée. (Voir schéma 17)

Veillez régulièrement à la maîtrise de votre stress. La recherche scientifique a donné des informations bien documentées et concluantes qui prouvent les avantages de la pratique régulière de la méditation et de différentes approches mentales/corporelles dans les programmes de réduction du stress. Ces approches peuvent avoir de profonds effets sur la guérison de la personne dans son entier : émotions, physique, social et spirituel.

Demandez à votre médecin de vous conseiller un programme d'entraînement à la maîtrise du stress ou allez chez votre libraire et trouvez un livre qui vous en parlera.

Si vous parlez/lisez l'anglais, lisez ceux qui ont été écrits par Benson, Kabat-Zinn, Borysenko, David Burns, Albert Ellis ou d'autres médecins dont les programmes de réduction du stress ont fait la preuve d'un ralentissement dans le cours des maladies chroniques. Aux USA, l'Alliance Familiale VHL tient à jour une liste de lectures conseillées sur la maîtrise du stress dont l'efficacité est médicalement prouvée. (Voir le chapitre, *Lectures Suggérées*, plus loin). En France, consultez votre médecin.



### Schéma 17 : L'art de la vie consciente

*"Lorsque nous arrivons à mobiliser nos ressources internes pour faire face à nos problèmes, nous découvrons que nous pouvons utiliser la pression causée par le problème pour passer au travers, tout comme le navigateur peut orienter sa voile et utiliser la poussée maximale du vent pour propulser son bateau. On ne peut pas naviguer face au vent et si vous ne savez naviguer qu'au vent arrière, vous n'irez que là où le vent vous poussera. Par contre, si vous savez comment utiliser l'énergie du vent et que vous êtes patient, vous pouvez vous rendre là où vous voulez. Vous pouvez toujours garder le contrôle..."*

*Nous savons tous que personne ne contrôle les phénomènes météorologiques. Les bons marins apprennent à les lire avec soin et à respecter leur puissance. Ils vont si possible, éviter la tempête, mais quand ils sont surpris par elle, ils savent affaler les voiles et se mettre à la cape, contrôler ce qui est contrôlable et laisser aller le reste. Développer ses compétences pour faire face et négocier efficacement les diverses "conditions climatiques" dans votre vie est ce que nous voulons dire par l'art de la vie consciente."*

*— Jon Kabat-Zinn, Ph.D., Directeur de la Clinique de Réduction de Stress du Centre Médical de l'Université du Massachusetts, Worcester. Tel que cité dans son livre, "Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of your Body and Mind to Face Stress, Pain and Illness", p. 3. (Delta Books, New York, 1990, 2009).*

Une formation sur la confiance en soi peut vous aider à faire baisser votre anxiété et à améliorer votre attitude lorsque vous rencontrez vos médecins et que vous faites face à des situations compliquées.

Une maladie chronique peut mettre en péril le meilleur des mariages. N'ayez pas peur de demander de l'aide ou de consulter. Vous n'êtes pas seul, ce n'est pas votre faute. Le VHL n'est pas une punition, c'est une maladie.

Les maris ou les épouses, les parents et les enfants ressentiront la pression chacun à sa façon. Les personnes touchées par la maladie, du fait des traitements et de leurs effets secondaires, subissent des pressions mentales et physiques très réelles.

Il est normal de passer par des phases de désaveu, de colère et toute la gamme d'émotions. Il est normal de se sentir plus vulnérable et de se fâcher lorsque votre famille ne comprend pas spontanément vos besoins. Il est important de parler en famille de la façon dont vous vous sentez. Vous ne les ennuyez pas ; vous leur donnez le privilège de participer avec vous. C'est moins stressant pour chacun si on fait face tous ensemble au VHL.



Les membres de la famille qui ne sont pas affectés ressentiront chacun à leur façon la tension, la colère et la culpabilité. Les enfants non affectés peuvent être perturbés du fait que celui qui est affecté capte toute l'attention ou bien peuvent se sentir coupables parce qu'ils ont été épargnés. Affectés ou pas, les enfants ont souvent des craintes non dites, pour eux mêmes ou pour leurs parents, qui peuvent se traduire par des écarts de conduite ou de mauvais résultats scolaires.

Les écoles ont souvent des assistantes sociales ou des psychologues auxquels on peut avoir recours pour aider les enfants. Dans certaines régions, il y a des groupes de soutien pour les enfants dont les familles sont affectées par le cancer ou par les maladies chroniques.

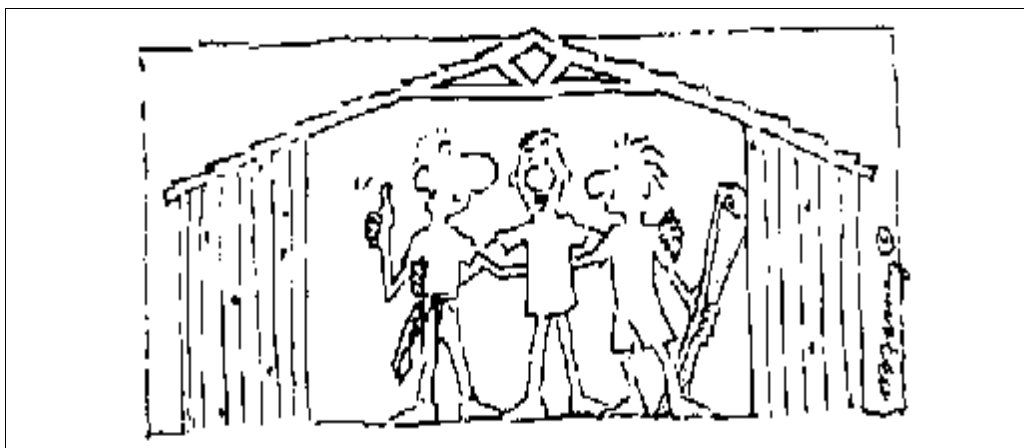
Découvrir que vous avez le VHL est un événement traumatisant, qui provoque des réactions déplaisantes mais tout à fait naturelles. Il est normal de ressentir de la colère et il est important de dépasser ces sentiments, afin d'atteindre un endroit où l'on puisse transformer cette énergie négative en une action constructive qui permette de vous protéger vous et les membres de votre famille.

Avec de la patience, de la compréhension, l'aide de votre médecin, de conseillers spirituels ou psychologiques et d'amis, votre famille réussira à surmonter cette épreuve.

## L'aide de la famille

Parler avec quelqu'un qui fait le même voyage, peut aussi vous aider. Adhérez à un programme de soutien familial tel que l'Alliance Familiale VHL. Prenez votre téléphone et appelez, même si c'est seulement pour parler un moment ou joignez vous au forum d'aide en ligne. D'autres familles VHL sont là pour écouter et pour faire part de leurs propres expériences. Cela peut vous aider à aborder le problème avec une autre perspective. Écoutez et apprenez ou participez au débat. Participez aux réunions locales de groupe de soutien.

Pensez-y comme si c'était la bonne vieille corvée de construction de la grange (voir schéma 17). Une personne seule, ni même un couple, ne peut seul construire une grange. La communauté, par contre, peut s'unir et la bâtir en quelques jours en mettant en commun compétences et expériences. Chaque membre du groupe bénéficie tour à tour de l'effort de la communauté.



**Figure 18 : "L'entraide c'est la bonne vieille corvée de construction de la grange, repensée."** Len Borman, fondateur du Centre d'entraide de l'Illinois. Tel que cité dans *Power Tools: Ways to Build a Self-Help Group* par Joal Fischer, M.D. Art by Tina B. Farney. Booklet and art copyright 1992 by Support Works, Charlotte, North Carolina. Tous droits réservés. Repris grâce à la gentillesse de Mlle Farney et du Dr. Fischer.

Demander de l'aide peut vous sembler difficile, mais être seul est pire. Mais nous avons besoin d'avoir de vos nouvelles. C'est grâce au besoin d'échanger des informations que notre organisation a vu le jour. C'est en mettant en commun nos expériences et en collectant les informations auprès des médecins et des chercheurs qui travaillent sur le VHL, que nous étudions les solutions clés pour améliorer le diagnostic, le traitement et la qualité de la vie pour chaque personne atteinte par le VHL.

"Rassembler les gens en bâtissant sur les relations interpersonnelles demeure une des stratégies les plus efficaces pour renforcer la santé sociale de l'Amérique."  
Robert D. Putnam, *Better Together*

## Parler de VHL avec les enfants

Les enfants qui ont un diagnostic moléculaire de VHL, vont commencer à se poser des questions sur le VHL, parfois à un âge précoce. VHL Family Alliance a préparé un livre sur le VHL pour les enfants, pour aider les parents à avoir une discussion constructive sur ce que le diagnostic veut dire pour l'enfant et sur ce qu'il peut faire pour rester en bonne forme.

**Voir le manuel VHL édition pour les enfants (2009)  
par Kruger, Eckerman, Doyle et Chan-Smutko.  
ISBN 978-1-929539-02-4  
disponible sur internet **ou auprès de VHL France****

Le manuel pour les enfants a été précisément écrit comme un guide pour vous aider à parler avec les enfants de la maladie de von Hippel Lindau, un syndrome de prédisposition au cancer qui accroît le risque d'avoir des tumeurs au niveau des yeux, du cerveau, de la moelle épinière, des reins, du pancréas et des surrénales. Il est conçu pour donner aux enfants de tous âges une information de base sur le VHL et sur la façon d'utiliser cette nouvelle pour gérer notre santé.

Le livre peut aussi être utilisé comme point de départ d'une discussion sur la façon dont VHL touche les familles. Il peut être utile à toute famille affectée par un syndrome de cancer héréditaire. Le livre est d'autant plus utile lorsqu'un membre de la famille a été directement touché et que votre enfant peut avoir à faire face aux examens médicaux.

Écrit et supervisé par une équipe de parents et de professionnels et illustré avec de charmants dessins et photos par des enfants VHL, leurs semblables et leurs amis, le livre est plein d'énergie et d'espoir, pour aider les enfants à comprendre ce qui se passe et apprendre à partager la responsabilité de gérer leur santé.

## Quelques suggestions de lectures

Robert E. Alberti, et al., *Your Perfect Right: Assertiveness and Equality in your Life and Relationships* (9th edition, 2008)

Herbert Benson, M.D., *Timeless Healing: The Power and Biology of Belief* (1996)

Joan Borysenko, Ph.D., *Penser le corps, panser l'esprit* (1987)

Jeffrey Brantley, M.D., *Calming the Anxious Mind* (2007)

David Burns, *Feeling Good: The New Mood Therapy* (1999)

David Burns, *Feeling good together* (2010)

Albert Ellis, *Feeling better, getting better, staying better* (2001)

John A. Gottman, Ph.D. and Jean DeClaire, *The Relationship Cure* (2001)

Jerome Groopman, M.D., *The Anatomy of Hope: How People Prevail in the Face of Illness* (2003)

Jerome Groopman, M.D. *Second Opinions: Stories of Intuition and Choice in the Changing World of Medicine* (2000)

Jon Kabat-Zinn, *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness* (1990, 2009)

Harold S. Kushner, *When Bad Things Happen to Good People* (1981)

Harold S. Kushner, *Overcoming life's disappointments* (2007)

Harold S. Kushner, *Conquering Fear* (2010)

Robert D. Putnam, *Better Together: Restoring the American Community* (2003)

McCue, Kathleen, and Ron Brown, *How to help children through a parent's serious illness*, St Martin's Press (1994)

## Liste de questions à poser aux médecins

Grâce à un diagnostic précoce et un traitement approprié, la maladie de von Hippel-Lindau a un meilleur pronostic que d'autres maladies tumorales ou cancers.

Tout diagnostic de maladie grave est potentiellement traumatisant. Il est normal de se faire du souci pour les examens et les traitements médicaux, pour la couverture par les assurances et les frais médicaux.

Les malades se posent beaucoup de questions importantes sur le VHL et leur médecin est le meilleur point d'entrée pour trouver des réponses. La plupart des personnes veulent savoir quelles sortes de complications ils vont avoir, comment elles peuvent être soignées et quelles sont les chances de réussite des traitements. Demandez et prenez un deuxième ou un troisième avis si vous le désirez.

Voici quelques questions que les patients pourraient poser à leur médecin :

- Faut-il que je change mes activités normales ?
- A quelle fréquence faut-il faire les contrôles ?
- Quels sont les signes cliniques qui doivent m'alerter ?
- Si on vous dit qu'une tumeur mesure (par exemple 2cm), demandez ce que cela signifie.
- A quel stade faut-il s'inquiéter pour une tumeur ?
- Quels sont les signaux d'alerte que je devrais surveiller ?
- Quels sont les traitements disponibles ?
- Quels sont les risques et les effets secondaires des traitements ?
- Quelles sont les probabilités de ces risques ?
- Quels sont les risques si je ne fais rien ?
- Existe-t-il un traitement moins invasif que je pourrais envisager ?
- Est-ce qu'une chirurgie abdominale peut être faite par laparoscopie ?
- De quel autre professionnel de la santé aurais-je besoin dans mon équipe médicale pour être sûr(e) d'être surveillé(e) pour toutes les manifestations du VHL ?
- Que puis-je faire pour aider les médecins en m'informant plus sur le VHL ?
- Quelle est votre expérience du VHL ?
- Où pourrais-je consulter un spécialiste expert sur VHL ?
- Qui sera la personne qui s'occupera de mon suivi médical et de coordonner l'information entre les spécialistes ?
- Avez-vous un programme de recherche médicale auquel je pourrais participer ?
- Y-a-t-il un essai clinique qui serait indiqué pour mon cas ?

## Mon calendrier : Prochains examens

Voir aussi « le livret de soins » disponible sur <http://www.vhl.org>

Date	Médecin	Examen	Résultat	Prochaine visite

## L'athlète et le VHL

« Lorsque je me préparais pour une délicate opération chirurgicale de moelle épinière, bien sûr j'appréhendais cette épreuve, mais je savais qu'elle était nécessaire si je voulais stopper l'engourdissement progressif et garder l'utilisation de mes bras et de mes mains.

J'ai recherché un bon modèle de comportement. J'ai remarqué que les coureurs de marathon ou les concurrents dans les triathlons, vont au bout et même au-delà de leurs limites physiques. Ils supportent la douleur, la soif et la souffrance tout cela pour gagner la première place, en se battant parfois plus avec eux mêmes qu'avec les autres participants.

En plus de la préparation minutieuse que nous avons faite mes médecins et moi, en consultant des spécialistes dans le monde entier pour choisir la meilleure approche chirurgicale, je me suis entraînée pour cette épreuve comme si c'était un événement sportif.

Je me suis assurée que mon corps soit fort et en bonne condition, avec l'aide de vitamines et d'une bonne alimentation et que mon esprit aussi était fort.

Par la méditation et une projection mentale, j'ai visionné que l'opération allait bien se passer, que les chirurgiens étaient confiants et réussissaient et que mon corps allait contribuer en réduisant au minimum l'hémorragie et en récupérant rapidement. J'ai travaillé avec un entraîneur sportif et j'ai eu recours à la psychologie du sport.

Le jour de l'opération chirurgicale est arrivé et notre équipe - mes médecins et moi - avons travaillé toute la journée. Le soir, lorsque je me suis réveillée, je serrais la main de mon mari, Bruce, et je remuais mes orteils. Tout le monde a fait la fête. Nous avons gagné la première étape du triathlon - maintenant nous pouvions passer à la kinésithérapie et puis au retour à la vie normale ».

— *Jennifer K., Australie*



## Chapitre 5

# RECOMMANDATIONS EN MATIERE DE DEPISTAGE ET D'EXAMENS PERIODIQUES

**En France, le protocole de surveillance est un peu différent.  
Nous vous recommandons de suivre les conseils des médecins spécialistes du VHL dans  
l'un des centres de compétences VHL, le plus proche de chez vous. (Liste et adresses sur le  
site du centre national PREDIR [www.predir.org](http://www.predir.org)).**

Le dépistage consiste à examiner les personnes à risque pour la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) asymptomatiques et ceux dont on sait qu'ils ont le VHL mais qui n'ont pas encore de symptômes. Les organes non affectés devraient tout de même être examinés.

Les médecins qui connaissent bien certains patients, ainsi que leurs antécédents familiaux, peuvent décider des modifications dans le programme de dépistage. Dès qu'une personne a une manifestation connue du VHL ou développe un symptôme, il faut que l'équipe médicale mette en place le programme de suivi. Des examens plus fréquents que ceux préconisés par le programme peuvent être nécessaires pour suivre le développement des lésions qui ont été repérées.

Les personnes qui ont fait le test ADN et qui ne portent pas le gène *VHL* altéré n'ont pas besoin d'examen supplémentaire. Pour les personnes qui ont atteint l'âge de soixante ans, même si elles sont porteuses du gène *VHL*, mais dont les examens de contrôle montrent qu'il n'y a toujours pas de manifestations, la fréquence des IRM peut être portée à deux ans.

La mise à jour de ce protocole de surveillance comporte des changements dans les recommandations pour le scanner et l'IRM afin de réduire l'exposition aux rayons X. Le scanner devrait être évité pour toutes les personnes pré-symptomatiques et être réservé aux moments où il est indispensable pour répondre à une question de diagnostic.

Pour surveiller les zones les plus sensibles du cerveau et de la moelle épinière de façon efficace, il est recommandé de demander une IRM avec agent de contraste avec des coupes fines de la fosse postérieure, en faisant attention à l'oreille interne et à l'os pariétal pour éliminer les risques de TSEL et d'hémangioblastomes de l'axe neural.

Des examens réguliers d'audiométrie font partie du protocole de dépistage afin d'avoir un point de référence pour les premiers signes ou symptômes de perte d'audition, acouphène (bourdonnement dans les oreilles) et/ou vertigo (vertige, perte d'équilibre).

**En France, ce dépistage n'est fait que lors de l'apparition de symptômes ou lorsque que l'on découvre des lésions dans l'IRM du cerveau.**

Il peut être nécessaire d'agir rapidement pour sauvegarder l'audition. Le groupe Danois conduit une étude sur les données audiométriques afin de savoir si l'on peut détecter des signes précoces de TSEL.

L'IRM est l'examen le plus adapté pour l'abdomen. Des échographies abdominales de qualité peuvent lui être substituées mais pas plus d'une fois tous les deux ans. "Qualité" veut dire un appareil qui produit des images de bonne qualité, servi par un opérateur expérimenté dans l'imagerie des organes étudiés. L'objectif est de détecter même les petites tumeurs qui sont difficiles à trouver par les ultrasons.

## À tout âge :

N'informez les familles que si elles le demandent, elles et leur généticien peuvent contacter un laboratoire d'analyse génétique connaissant le VHL, pour effectuer un test. Si la mutation familiale a été identifiée, le test ADN pourra révéler quels sont les membres de famille qui ne présentent pas de risque et pour lesquels on peut cesser la surveillance. Le test permet de savoir quels sont les risques pour les membres de la famille qui portent le gène altéré et qui ont besoin d'examens périodiques de dépistage. « Prédilection » ne signifie pas que cela se produira de façon certaine, mais indique quel est le risque de développer telle ou telle lésion de la maladie. Le dépistage précoce et le traitement à temps sont nos meilleures défenses.

## Dès la conception :

Informez l'obstétricien des antécédents familiaux VHL. Si la mère a le VHL, lisez le chapitre sur la grossesse dans ce manuel et dans le protocole de dépistage. **Si une femme ou son partenaire est porteur du gène VHL muté, on peut faire un examen prénatal pour connaître le statut de l'embryon.** Les résultats des examens prénataux sont habituellement inscrits dans le dossier médical de la mère, pas sur celui de l'enfant. Assurez-vous-en.

## A la Naissance :

Informez le pédiatre des antécédents familiaux VHL. Il pourra rechercher des signes de perturbation neurologique, de nystagmus (tremblement des yeux : mouvement incontrôlé d'oscillation des globes oculaires), de strabisme, de pupille blanche et tous autres signes qui pourraient être une indication pour consulter un spécialiste de la rétine. Examen habituel de l'ouïe du nouveau-né.

## Entre 1 et 4 ans :

### **Annuellement:**

- Examen ophtalmologique du fond de l'œil avec dilatation de la pupille par un ophtalmologiste qualifié dans le diagnostic et le traitement des affections rétinienues et connaissant le VHL, spécialement chez les enfants reconnus porteurs de la mutation VHL.
- Le pédiatre recherchera des signes de perturbations neurologiques : nystagmus, strabisme, pupille blanche, et vérifiera si la pression artérielle, la vision ou l'audition sont normales.

**En France, pas de surveillance particulière avant l'âge de 5 ans sauf si apparition de symptômes.**

## Entre 5 et 15 ans :

### **Annuellement :**

- Examen anatomique et évaluation neurologique par un pédiatre connaissant le VHL, avec une attention particulière portée à la pression artérielle couché et debout, aux pertes d'audition, aux perturbations neurologiques : nystagmus, strabisme, pupille blanche et tous autres signes qui pourraient être une indication pour consulter un spécialiste de la rétine.
- Examen ophtalmologique du fond de l'œil avec dilatation de la pupille par un ophtalmologiste connaissant le VHL.
- Mesure des mélanéphrines fractionnées, spécialement les normélanéphrines par une prise de sang (tests des mélanéphrines libres dans le plasma) ou dans un prélèvement d'urine sur 24 heures.
- Echographie abdominale annuelle à partir de 8 ans ou plus tôt **(en France à partir de l'âge de 5 ans)**, selon indication. Faire une IRM abdominale ou une échographie scintigraphique au MIBG (pour les surrénales) seulement en cas d'anomalies biochimiques.

### **Tous le 2-3ans :**

- Evaluation audiométrique complète par un spécialiste, à renouveler annuellement en cas de baisse d'audition, d'acouphène, ou de vertigo.  
**En France, uniquement en cas d'anomalie constatée lors de l'IRM ou en cas de symptôme.**

## **16 ans et plus : (en France à partir de 18 ans)**

### **Annuellement :**

- Examen ophtalmologique du fond de l'œil avec dilatation de la pupille par un ophtalmologiste connaissant le VHL.
- Échographie complète, alternée avec une IRM abdominale avec et sans produit de contraste au moins tous les deux ans, pour vérifier reins, pancréas, glandes surrénales mais pas durant la grossesse.
- Examen clinique par un médecin connaissant le VHL.
- **En France IRM du SNC tous les 1 à 2 ans en fonction des lésions.**
- Mesure des catécholamines et métanéphrines dans un prélèvement d'urine sur 24 heures ou prise de sang **(en France, essentiellement prélèvement d'urines)**. IRM abdominale ou scintigraphie au MIBG (pour les surrénales) seulement en cas d'anomalies biochimiques.

### **Tous les 2 ans :**

- IRM avec agent de contraste du cerveau et de la moelle épinière avec des coupes fines de la fosse postérieure et des conduits auditifs internes à la recherche d'éventuels hémangioblastomes ou tumeur du sac endolymphatique et d'hémangioblastomes dans l'axe neural.
- Evaluation audiométrique par un spécialiste **en cas d'anomalie**.

### **Pendant la grossesse :**

- Examen régulier de la rétine pour vérifier et anticiper un développement potentiellement plus rapide des lésions
- Test précoce des phéos, au milieu et en fin de grossesse pour s'assurer qu'il n'y ait pas de phéo actif pendant la grossesse et surtout pendant le travail d'accouchement.
- Au 4ème mois, IRM sans agent de contraste pour vérifier les lésions connues du cerveau et de la moelle.

### **Références :**

Maher ER, Neumann HP, Richard S., von Hippel-Lindau disease : a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2011 Jun; 19(6):617-23. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21386872

Richard S, Lindau J, Graff J, Resche F. von Hippel-Lindau disease. Lancet, 2004, 363: 1231-4. PMID: 15081659

Lonser RR, Glenn GM, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH, von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003 Jun 4; 361(9374):2059-67. PMID: 12814730

## Manifestations communes du VHL

L'âge des premières manifestations varie d'une famille à l'autre et d'un individu à l'autre. Les chiffres présentés dans le tableau 3 donnent l'âge à l'apparition du premier symptôme ainsi que l'âge lors du dépistage sur patient asymptomatique. Grâce au progrès technique, les diagnostics interviennent de plus en plus tôt. Ceci ne veut pas dire qu'il faille agir dès que des lésions sont trouvées, mais qu'il faut surveiller de près leur développement pour agir au bon moment.

Le *phéochromocytome* est très répandu dans certaines familles, alors que dans d'autres c'est le carcinome rénal à cellules claires. Au sein d'une même famille, les individus peuvent exprimer des tumeurs différentes.

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas peuvent être plus agressives chez les personnes qui ont une mutation sur l'exon 3.

Les *manifestations rares* sont les hémangioblastomes cérébraux (partie supérieure du cerveau), et dans des cas encore plus rares, la survenance d'hémangiomes dans le foie, la rate et le poumon.

**Tableau 3 : Évènement et âge de manifestation du VHL : Compilation bibliographique d'études de rapports entre 1976 et 2004, incluant des données de l'Alliance Familiale VHL.**

Lésion	âge lors du diagnostic	âge le plus fréquent	Fréquence
<b>Système nerveux central</b> Hémangioblastomes rétiniens	0 - 68	12 - 25	25 - 60%
Tumeurs du sac endolymphatique	1 - 50	18 - 28	11 - 16%
Hémangioblastomes cérébelleux	9 - 78	18 - 35	44 - 72%
Hémangioblastomes du bulbe (tronc cérébral)	12 - 46	24 - 35	10 - 25%
Hémangioblastomes de la moelle épinière	12 - 66	25 - 35	15 - 50%
<b>Viscères</b> Carcinomes ou Kystes des Cellules Rénales (CCR)	16 - 67	25 - 50	25 - 60%
Phéochromocytomes*	4 - 58	12 - 25	10 - 20%**
Tumeurs ou Kystes pancréatiques	5 - 70	24 - 35	35 - 70%
Cystadénomes de l'Epididyme	17 - 43	14 - 40	25 - 60% des hommes
APMO ou Cystadénomes du Ligament Large	16 - 46	16 - 46	10% des femmes

- \* Y compris les 20% de tumeurs qui se produisent en dehors des glandes surrénales que l'on appelle aussi paragangliomes
- \*\* La fréquence des phéochromocytomes varie énormément selon le génotype. Voir aussi le tableau 2.

Lire aussi : "Enquête 2005 sur les manifestations de VHL" Déc. 2004

## Recommandations générales de traitement

Il n'existe pas de recommandations générales de traitement. Les choix thérapeutiques ne peuvent être faits qu'après une évaluation précise de l'état général de santé du patient : les symptômes, les résultats des analyses, les études d'imagerie et l'état physique général.

Ce qui suit est donné à titre d'information générale sur les traitements thérapeutiques disponibles. Les médecins sont invités à lire Lonser et *al.* (*Lancet* 2003 ; 361:2059-67) pour plus de détails.

### **Angiomes rétiens :**

A la périphérie, traitez immédiatement (s'ils sont petits, au laser, s'ils sont importants par cryothérapie). Si l'angiome est sur le disque optique, surveillez sa vitesse de croissance. On commence à avoir des traitements pour les tumeurs du disque optique.

Le traitement idéal serait un médicament mais à ce jour, les essais n'ont pas été couronnés de succès. Vérifiez auprès d'un centre de référence quelles sont les dernières options thérapeutiques pour les angiomes sur ou près du nerf optique.

### **Hémangioblastomes du cerveau et de la moelle épinière :**

Les symptômes liés aux hémangioblastomes dans le cerveau et sur le cordon médullaire dépendent de la localisation et de la taille de la tumeur ainsi que de l'œdème qui y est associé ou de la présence d'un kyste.

Les lésions symptomatiques se développent plus rapidement que les lésions asymptomatiques. Les kystes provoquent des symptômes plus souvent que la tumeur elle-même. Une fois la lésion enlevée, le kyste disparaîtra mais si une partie de la tumeur reste en place, le kyste se remplira de nouveau.

Les hémangioblastomes de petite taille (moins de 3 cm<sup>3</sup> ou de 1,7 cm dans la diagonale) qui ne sont pas symptomatiques ni associés à un kyste ont été traités dans certains cas par radio chirurgie stéréotaxique, mais ceci constitue plutôt une mesure préventive qu'un traitement et les résultats à long terme semblent présenter des avantages marginaux (Asthagiri, *Neuro Oncology*, 2010).

### **Tumeurs du sac endolymphatique :**

Les patients qui ont ce type de lésion ou une hémorragie visible sur l'IRM mais qui peuvent encore entendre, nécessitent une chirurgie pour éviter la détérioration de leur état.

Les patients sourds dont la tumeur est visible par l'imagerie devraient subir une opération chirurgicale s'ils ont d'autres symptômes neurologiques afin d'empêcher l'aggravation de leurs problèmes d'équilibre.

D'autres études devront être faites pour savoir si les patients qui présentent des symptômes cliniques de TSEL mais sans tumeur ou hémorragie visibles sur l'imagerie, doivent subir une chirurgie pour prévenir la perte d'audition ou pour diminuer des symptômes (Lonser et *al.*, *Neurochirurgie* 2008).

### **Phéochromocytomes :**

Chirurgie après blocage spécifique par un médicament. L'adrénalectomie partielle par laparoscopie est la solution à privilégier.

Une surveillance étroite des signes vitaux pendant au minimum la semaine qui suit l'opération, le temps que le corps se rétablisse et s'adapte à sa "nouvelle condition". On prendra des précautions particulières pour toute opération chirurgicale pendant la grossesse et lors de l'accouchement.

Il y a débat sur la prudence qui consiste à ne pas intervenir pour les phéos qui ne semblent pas actifs et qui ne causent pas de problèmes. Dans les cas de phéos de petite taille, le NIH Américain surveille généralement jusqu'à ce que les catécholamines urinaires dépassent deux fois la normale (même si les catécholamines plasmatiques sont élevées).

### **Carcinome Rénal à Cellules Claires :**

Grâce aux progrès des techniques d'imagerie, les tumeurs du rein sont souvent découvertes alors que leur taille est très petite et dans les premiers stades de leur développement.

La stratégie pour s'assurer qu'un individu disposera d'une fonction rénale suffisante tout au long de sa vie commence par la surveillance particulière et par le choix de n'opérer que lorsque la taille de la tumeur ou sa vitesse de croissance suggère qu'elle peut devenir métastatique (environ 3 cm).

La technique de chirurgie qui permet de sauvegarder le rein, est largement décrit dans ce manuel. L'*Ablation par Radio Fréquence* (ARF) ou la cryothérapie peuvent être envisagées, spécialement pour les tumeurs de petite taille à des stades précoces.

Toutefois, il faut prendre des précautions pour ne pas endommager les structures adjacentes et limiter la cicatrice, ce qui pourrait compliquer les interventions chirurgicales ultérieures. On peut recourir à la chirurgie par robot pour limiter la cicatrice (Matin et al, BJU Int, 2008 ; Hoeffel et al., Euro Radiol, 2010 ; Gupta et al., Urol Oncology, 2011).

### **Tumeurs Pancréatiques Neuroendocrines :**

Il faut une analyse approfondie pour faire la différence entre des cystadénomes séreux et des tumeurs pancréatiques neuroendocrines (TPNE). Les kystes et les cystadénomes ne nécessitent généralement pas de traitement.

Les TPNE devraient être considérées en fonction de leur taille, leur agressivité et le type de mutation du gène *VHL*.

Pour les tumeurs de plus de 3 cm ou qui ont un taux de doublement inférieur à 500 jours, une chirurgie peut être envisagée. Chez les patients qui ont une mutation dans l'exon 3, une chirurgie peut également être envisagée pour les tumeurs de plus de 2 cm (Blansfield et al., Surgery, 2007).

### **Références :**

General :

Maher ER, Neumann HP, Richard S., von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2011 Jun; 19(6):617-23. Epub 2011 Mar 9. PMID : 21386872

Lonser RR, Glenn GM, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH, von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003 Jun 14; 361(9374):2059-67. PMID: 12814730

Voir les autres articles cités dans les chapitres thématiques pour chaque organe.

## Se préparer pour le test des phéos :

Faire un test de recherche des phéochromocytomes est de première importance avant toute opération chirurgicale et tout accouchement. Passer par l'une ou l'autre de ces situations de stress sans connaître la présence d'un phéo peut s'avérer extrêmement dangereux. Lorsque les médecins connaissent la présence d'un phéo, ils prennent des précautions pour assurer la sécurité du malade ou celle de l'enfant à naître.

L'analyse de sang ou d'urine est le meilleur moyen de détecter la présence d'un phéo actif et de savoir s'il faut faire un scanner complémentaire pour trouver ou pour *localiser* la tumeur. La fiabilité du test d'urine est meilleure si l'on s'assure de la bonne conservation de l'échantillon du début du prélèvement jusqu'à la fin de l'analyse au laboratoire.

Pour obtenir le meilleur résultat possible sur une analyse d'urine de 24 heures, il est impératif que le patient suive scrupuleusement les instructions qui lui sont données. Les laboratoires d'analyse ne donnent pas toujours ces instructions aux patients et tous les patients ne les suivent pas consciencieusement. Les méthodes d'analyse utilisées peuvent provoquer des différences dans les instructions données.

Si le personnel de laboratoire vous donne des instructions, c'est super ! Sinon, demandez-leur si les instructions ci-dessous permettent de s'assurer que l'échantillon soit frais et que les niveaux des éléments chimiques qu'ils recherchent ne sont pas artificiellement influencés par votre régime. Il est aussi très important que l'urine soit soigneusement conservée au frais pendant toute la période des 24 heures de recueil, soit apportée fraîche au laboratoire et soit traitée immédiatement. Certains portent le conteneur dans un sac isolant ou l'entourent avec un ou plusieurs sachets réfrigérants.

## Se préparer pour l'analyse de sang :

**En France, on ne pratique que le dosage des métanéphrines dans les urines.**

Ne prenez aucun médicament, y compris l'aspirine et le paracétamol, à l'insu ou sans l'accord du médecin qui a demandé le test. Parlez lui notamment de la théophylline (principe actif de la feuille de thé), des antihypertenseurs (médicaments contre la tension artérielle) comme le méthylidopa (**ALDOMET**), le L-Dopa (**MODOPAL, SINEMET, STALEVO**) tous les antidiurétiques, les pilules contraceptives, les patches de contraception ou pour cesser de fumer, les antidépresseurs de toute sorte. La théophylline se trouve dans le thé et quelques autres compléments à base de plantes.

Ne buvez rien d'autre que de l'eau à partir de 22h, la veille de votre prélèvement sanguin et ne prenez aucun médicament ce matin-là sauf accord du médecin qui a demandé le test. S'il vous a été demandé de ne pas prendre vos médicaments ce matin-là, emportez-les avec vous de sorte que vous puissiez les prendre aussitôt après le prélèvement.

Si vous êtes fumeur, vous ne devriez pas fumer le jour de l'examen. Si vous avez des questions concernant votre régime, consultez votre médecin.

L'examen dure environ 45 minutes. Pour assurer la fiabilité des résultats, il est important que vous soyez tranquille et au calme pendant les 20 à 30 minutes qui précèdent la prise de sang. Apportez un livre pour lire ou votre baladeur avec votre musique préférée, quelque chose que vous trouvez relaxant. Il pourra vous être demandé de vous étendre au calme 20 minutes avant que le test ne commence. Etre couché améliore les chances de précision du test.

Il y a des publications qui disent que la petite douleur causée par la piqûre de l'aiguille peut provoquer une élévation des catécholamines. C'est pour cela que la recommandation de départ était d'insérer un cathéter court et d'attendre 20 minutes. On sait maintenant que ceci n'est pas si important pour les adultes chez qui le stress de l'aiguille est faible et dure peu. Cependant chez les enfants et chez les adultes très sensibles à la piqûre de l'aiguille voire à l'anticipation de la piqûre, il est recommandé d'utiliser le cathéter court.

Les phéos, dans les tumeurs liées à VHL, ne produisent pas d'épinéphrine (adrénaline) ou son métabolite, la métanéphrine. Les tumeurs liées à VHL ne produisent que de la norépinéphrine et son



métabolite la normétanéphrine. C'est donc la valeur de la normétanéphrine plasmatique ou urinaire qu'il faut examiner soigneusement chez les patients VHL

Les limites supérieures de référence pour la concentration de métanéphrines chez les enfants (à partir d'échantillons pris sur des sujets couchés avec un cathéter court) ont été publiées (J Clin Endocrinol Metab. 2002 May ; 87 (5) : 1955-60 Utilité des métanéphrines libres dans le plasma pour détecter les phéos de l'enfance Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G).

- Pour les garçons de 5 à 18 ans, la limite supérieure pour la normétanéphrine est de 97 pg/mL (0.53 nmol/L) et pour la métanéphrine de 102 pg/mL (0.52 nmol/L).
- Pour les filles de 5 à 18 ans, la limite supérieure pour la normétanéphrine est de 77 pg/mL (0.42 nmol/L) et pour la métanéphrine de 68 pg/mL (0.37 nmol/L).

Les limites de référence choisies par votre laboratoire peuvent varier légèrement selon la méthode utilisée. Si vous êtes préoccupé par des interactions possibles avec d'autres médicaments, il est important que le laboratoire utilise les techniques LC-MS/MS pour analyser votre échantillon afin d'atteindre la définition et la sélectivité les plus élevées pour la mesure des métanéphrines fractionnées, spécialement la normétanéphrine. (LC-MS/MS préconise la chromatographie multidimensionnelle couplée avec un spectromètre de masse).

## Préparation pour le recueil d'urines sur 24 heures :

*Test de l'acide vanylmandélique (AVM)* : Ce test n'est plus employé car il ne mesure pas les métanéphrines fractionnées.

Pour la recherche des *Catécholamines, Métanéphrines, Epinéphrine, Norépinéphrine* : évitez de fumer et de prendre des médicaments, du chocolat, des fruits (particulièrement des bananes) et de la caféine le jour du test. Pensez à dire à votre médecin et au technicien quels médicaments vous prenez, y compris les antidépresseurs.

**En France, on ne fait pas ce genre de recommandation : les nouvelles techniques permettent de l'éviter.**

**Instructions pour le recueil des urines** : Ne commencez pas le recueil un vendredi ou un samedi afin de pouvoir rapporter votre échantillon au laboratoire un jour où il est ouvert et de vous assurer qu'il pourra être traité rapidement.

- Commencez le recueil le matin. Videz complètement votre vessie.
- Écrivez la date et l'heure sur le récipient.\*
- Conservez la totalité de votre urine pendant les 24 heures suivantes dans le récipient qui vous a été donné, y compris le dernier échantillon, 24 heures précisément après avoir commencé le recueil.
- Pour conserver l'urine au réfrigérateur, vous pouvez mettre le récipient dans un sac en papier ou en plastique pendant les 24 heures de durée du recueil. Si vous devez sortir de chez vous, vous pouvez le transporter dans un sac ou dans un sac à dos avec des glaçons autour du récipient.
- Écrivez la date et l'heure de fin du recueil.
- Apportez le récipient et la feuille d'enregistrement au laboratoire dès que possible après la fin du recueil (en vous rendant à l'école ou au travail). Les laboratoires sont habituellement ouverts tôt le matin ou ont un endroit où vous pouvez déposer le récipient avant l'ouverture.

\*Si un agent de conservation a été mis dans le récipient, prenez soin de ne pas le mettre en contact avec la peau. Si cela arrive, nettoyez immédiatement la zone de contact avec de l'eau.

**En France, l'acide est généralement ajouté lorsque vous apportez votre recueil d'urines au laboratoire.**

### Références :

Grouzmann E, et al., Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma, Eur J Endocrinol. 2010 May; 162(5):951-60. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20142367

Eisenhofer G, et al., Measurements of plasma methoxytyramine, normétanéphrine, and metanéphrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma, Clin Chem. 2011 Mar; 57(3):411-20. Epub 2011 Jan 24. PMID 21262951

Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2002 May; 87(5):1955-60. PMID: 11994324

## Chapitre 6

# FAIRE LE TEST ADN

Toute personne qui a un parent au premier ou au second degré ayant le VHL est considérée comme étant “à risque” d’être porteur du VHL. Les parents au premier degré sont les parents, les enfants, les sœurs et les frères. Les parents au second degré sont les cousins, les tantes, les oncles, les grands-parents et les petits-enfants d’une personne qui a le VHL.

Chaque enfant d’une personne qui a le VHL a une chance sur deux d’avoir le VHL. La seule façon de savoir de façon certaine si quelqu’un a le VHL est de faire le test ADN. C’est une analyse de sang qui doit être faite dans un laboratoire de génétique qui possède l’équipement et les réactifs nécessaires pour la recherche du VHL et qui a été certifié par le CLIA aux Etats Unis ou qui a réussi des contrôles de qualité équivalents dans d’autres pays.

**En France, l’analyse doit être faite dans un des laboratoires agréés.**

Si l’analyse génétique trouve une anomalie dans le gène *VHL*, le résultat est positif : oui, cette personne a le VHL. Si le test ADN indique que les deux copies du gène *VHL* sont normales, le test est négatif. Cette personne n’a probablement pas le VHL. Il y a toujours une certaine marge d’erreur. Dans un laboratoire certifié par le CLIA, la marge d’erreur est inférieure à 1 ou 2%, on la considère comme aussi peu probable que dans la nature. Si la marge d’erreur est de 15%, vous pouvez demander à faire un nouveau test.

Toute personne à risque de VHL qui n’a pas un résultat négatif au test, devrait continuer à suivre un programme de surveillance spécifique pour s’assurer du diagnostic précoce de tous les problèmes causés par VHL.

Pour amorcer le dépistage génétique dans une famille, il faut que le parent qui a un diagnostic clinique de VHL, après avoir vu un médecin généticien et/ou un conseiller en génétique, se soumette à un test sur un échantillon de son sang.

**En France, la loi oblige à avoir une consultation de conseil génétique avant tout prélèvement pour le test, par un médecin généticien ou un médecin qui a l’agrément pour prescrire un test génétique.**

Le laboratoire recherchera chez cette personne l’anomalie génétique (ou mutation) en effectuant un séquençage complet du gène *VHL* et avec d’autres techniques, en recherchant parfois également de grands réarrangements du gène. Ce test permet de trouver dans plus de 99 % des cas, une mutation germinale du gène *VHL*.

Une fois qu’une anomalie génétique a été identifiée chez la personne atteinte du VHL, c’est exactement la même altération du gène *VHL* qui sera éventuellement transmise, et donc qui pourra être identifiée, chez les autres membres de sa famille. Une autre personne dans la même famille peut ainsi faire tester un échantillon de son sang, qu’elle ait ou pas des signes cliniques du VHL. Le laboratoire peut voir s’il y a la même mutation de l’ADN chez cette deuxième personne. Le premier test génétique dans la famille devient un indicateur pour le deuxième test dans cette même famille.

Les personnes qui ont été testées avant l’an 2000 en utilisant une méthode indirecte appelée « analyse de liaison » peuvent demander un nouveau test utilisant le séquençage de l’ADN ou d’autres méthodes plus modernes et plus fiables. Dans certains cas les résultats de l’analyse de liaison se sont avérés incorrects.

Pour les personnes qui sont les premières dans leurs familles à être diagnostiquées VHL, pour celles qui ont été adoptées et pour toutes celles qui n’ont pas d’apparentés connus par le laboratoire (cela peut aider à cibler l’analyse), l’obtention des résultats complets de l’examen peut prendre un peu plus de temps et coûter un peu plus cher.

**En France, le coût de l’analyse génétique VHL est pris en charge par le ministère de la santé, excepté pour les prélèvements venant de l’étranger.**

Pour ces personnes, il est important de choisir un laboratoire qui a un taux élevé de succès dans la recherche des mutations.

Il est important de passer par un généticien ou par un conseiller en génétique pour faire le test d'ADN afin d'envisager en détail l'impact personnel qu'aura le résultat, qu'il soit positif ou négatif et ses conséquences possibles en matière d'assurance.

**En France, la consultation d'un généticien est obligatoire pour les tests chez les personnes n'ayant pas de signe clinique de la maladie.**

Pour trouver un généticien ou un conseiller en génétique, consultez le site web des conseillers en génétique [www.nscg.org](http://www.nscg.org). Vous pouvez faire une recherche par établissement, pays ou code postal. Les grands centres hospitaliers ont habituellement un service d'oncogénétique.

**Pour la France, consulter le site web [www.predir.org](http://www.predir.org)**

Si une future mère fait un test génétique, elle peut demander qu'un test VHL soit inclus dans le protocole des tests effectués durant la grossesse, particulièrement s'il y a des VHL dans la famille ou des antécédents de tumeurs VHL chez d'autres membres de la famille.

**En France, le DPN est très encadré. Très peu de laboratoires ont l'agrément pour faire le test génétique VHL au cours d'un DPN. Le dossier qui doit passer devant un conseil multidisciplinaire après conseil génétique avec le couple et entretien avec un psychologue.**

La liste de laboratoires d'analyses médicales disposant du test complet VHL (incluant les grandes délétions) est mise à jour sur Internet à l'adresse [www.genetest.org](http://www.genetest.org).

La liste des laboratoires de test génétique qui sont en relation étroite avec les équipes de recherche est mise à jour par VHLFA sur <http://vhl.org/dna>.

Si votre diagnostic ADN n'est pas clair, contactez VHLFA pour en parler, pour étudier votre participation à une étude ou pour comprendre ce qui se passe. Ecrivez à [info@vhl.org](mailto:info@vhl.org)

**En France, prenez contact avec l'association VHL France [france@vhlfrance.org](mailto:france@vhlfrance.org)**

**Téléphone : 04 50 64 15 65.**

**Lire aussi :**

**"Faire le test ADN" Oct. 2009**

**"Non discrimination génétique" Mai 2010**

### **Références :**

The American Society of Human Genetics (ASHG) has information on policy and ethics on their website. <http://genetics.faseb.org/genetics/ashg/ashgmenu.htm>

Collins, Debra, Information for Genetic Professionals. See <http://www.kumc.edu/gec/prof/kugenes.html>

National Library of Medicine has a list of labs that meet the standards set by CLIA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab>

National Society of Genetic Counselors has a website where you can find a genetic counselor near you. <http://nsgc.org>

The US government offers a tool for preparing a Family Health History document to help you and your family assess their health risks and learn to manage them. <http://familyhistory.hhs.gov>

The Office of Biotechnology Activities maintains a website that contains information on the work of the Advisory Committee to the Secretary of Health and Human Services on "Genetic Testing." <http://www4.od.nih.gov/oba/>

The Human Genome Institute has a section on Policy and Ethics that deals with the Ethical, Legal, and Social Implications of the Human Genome Project and genetic testing. See <http://www.genome.gov/PolicyEthics>

## Chapitre 7

### LEXIQUE DES TERMES MEDICAUX

**ABLATION PAR RADIO-FRÉQUENCE.** Un procédé chirurgical laparoscopique où une sonde de chaleur est introduite par laparoscopie dans la tumeur et la tumeur est chauffée pour neutraliser son développement. C'est un traitement possible de la tumeur rénale VHL.

**ADÉNOMES MICRO KYSTIQUES SÉREUX :** un ensemble de kystes formant une "grappe" qui peuvent se produire dans le pancréas (appelé aussi cystadénome séreux). Les kystes sont formés d'une série de prolifération cellulaire (épithélium) et de fluide séreux qui peuvent mesurer entre quelques millimètres et plus de 10 centimètres (plus de quatre pouces).

**ADN :** Acide désoxyribonucléique. Les quatre substances (nucléotides) qui composent les chromosomes et leurs gènes. Ces sont des séquences de codage (voir aussi codon) et l'ordre des acides aminés de la protéine qui déterminent ce à quoi sert un gène - par exemple la synthèse d'une protéine.

**ADRÉNALECTOMIE :** ablation chirurgicale d'une glande surrénale. Peut être partielle ou totale.

**ADRENALINE** ou épinéphrine : hormone sécrétée par la médullosurrénale à la suite d'une stimulation du système nerveux central en réponse à un stress comme la colère ou la peur. Son action accélère le rythme cardiaque, augmente la tension artérielle, agit sur le cœur et le métabolisme des hydrates de carbone.

**ALLÈLE :** (nom masculin) une des deux copies de chacun des gènes chez un individu. Chez les porteurs de VHL, une des deux copies du gène VHL est modifiée alors que l'autre est normale.

**ANGIOGRAMME :** image ou représentation des vaisseaux sanguins dans une région particulière du corps, habituellement obtenue en injectant un agent colorant spécial dans les vaisseaux sanguins et en prenant des clichés par rayon X. Voir aussi angiogramme à la fluorescéine.

**ANGIOGRAMME À LA FLUORESCÉINE :** angiogramme de la rétine de l'œil, ainsi nommé d'après le colorant de contraste qui est utilisé. Ce procédé produit une image des vaisseaux sanguins de la rétine, parfois en plein mouvement par vidéo afin que l'ophtalmologiste puisse examiner l'état des vaisseaux sanguins et comment le sang se déplace.

**ANGIOMATOSE RÉTINO-CÉRÉBELLEUSE :** autre nom pour la maladie de von Hippel-Lindau.

**ANGIOME :** excroissance anormale formée de sang ou de vaisseaux lymphatiques, formant une tumeur bénigne ; hémangiome (vaisseaux sanguins) ou lymphangiome (vaisseaux lymphatiques). Dans le VHL, des angiomes sont constitués de vaisseaux sanguins, techniquement ce sont des hémangiomes.

**ASYMPTOMATIQUE :** le patient n'éprouve pas d'inconfort ni d'autres symptômes.

**AUDIOLOGIE :** étude de l'audition. Se rapporte souvent à un test auditif (audiogramme) qui mesure la perte d'audition.

**AUDIOMÉTRIE :** un examen audiométrique est un examen dans lequel l'audition est mesurée.

**AUTOSOME :** chromosome commun aux deux sexes. Un caractère autosomique est un caractère qui est produit par un des chromosomes qui ne détermine pas le sexe. Il est appelé dominant s'il n'a besoin que d'une copie modifiée du gène pour faire apparaître la caractéristique.

**BÉNIGNE, TUMEUR.** Une grosseur anormale qui n'est pas cancérigène et ne se propage pas dans d'autres parties du corps. Bénin ne veut pas dire sans danger, mais seulement que cela ne se propage pas.

**BIOMARQUEUR** : trace chimique dans le sang ou dans l'urine que l'on peut rechercher et qui indique la progression d'une maladie. Par exemple, la recherche des PSA pour le cancer de la prostate indique si la prostate grossit et s'il faut refaire le test ultérieurement ou si vous avez besoin d'un traitement.

**CANCER** : un terme générique pour plus de 100 maladies dans lesquelles les cellules anormales se développent et se reproduisent rapidement. Les cellules cancéreuses se propagent par le sang ou par le système lymphatique et produisent de nouveaux cancers dans d'autres parties du corps.

**CAPILLAIRES** : les plus petits des vaisseaux sanguins. Ils apportent aux cellules leurs aliments.

**CATECHOLAMINES** : Sous-produits dérivés de l'adrénaline que l'on trouve dans l'urine. Leur mesure est utilisée pour repérer la présence d'un phéochromocytome. Ce qui est le plus important dans le VHL est la mesure des métanéphrines fractionnées, et plus spécifiquement de la normétanéphrine.

**CEREBRAL** : adjectif désignant ce qui a trait à la partie principale ou supérieure du cerveau, souvent utilisé pour désigner le cerveau dans son ensemble.

**CERVELET** : une vaste zone de la base du cerveau qui sert à coordonner les mouvements volontaires, la posture, et l'équilibre.

**CHROMOSOME** : ensembles de brins d'ADN sur lesquels sont disposés les gènes qui portent les instructions propres à chaque espèce. Les êtres humains ont 23 paires de chromosomes. Dans chaque paire, chacun des deux chromosomes contient une copie des gènes, l'une qui provient de la mère et l'autre du père.

**CODON** : le codon génétique correspond à l'enchaînement ordonné par 3 (triplet) des 4 bases nucléotidiques (il y a 64 codons) permettant de définir le code des 20 acides aminés utilisés dans la synthèse des protéines.

**CONSEILLER EN GÉNÉTIQUE** : Professionnel de santé qui contribue, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, à répondre aux besoins des personnes et des familles atteintes, potentiellement atteintes, ou susceptibles de transmettre une affection génétique (comme le VHL), en les accompagnant dans leurs décisions et leurs parcours de soins.

**CRYOTHÉRAPIE** : un moyen de stopper la croissance des tissus en les congelant. Utilisée régulièrement sur les angiomes rétiens.

**DE NOVO** : pour la première fois.

**DENSITÉ** : propriété qu'a un tissu à être mou ou solide. Le muscle est moins dense que l'os ; un sac rempli de liquide (kyste) est moins dense qu'une tumeur solide.

**DEPISTAGE** : examens à faire avant que les symptômes n'apparaissent de façon à s'assurer que les problèmes sont découverts au plus tôt. Il est préférable de ne pas attendre les symptômes.

**DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL** : identification d'une pathologie grâce à la comparaison entre eux des symptômes causés par plusieurs affections voisines que l'on cherche à différencier les unes des autres en utilisant un processus d'élimination logique.

**ÉCHOGRAPHIE** : une technique de diagnostic qui fournit des clichés des organes et des structures internes. Cela fonctionne comme le sonar utilisé par les sous-marins, renvoyant les échos d'un objet. Un ordinateur est utilisé pour interpréter le son en retour (**écho**). L'interprétation des ultrasons dépend beaucoup de la structure du corps, de la quantité de graisse dans le corps et de la compétence du technicien.

**ECTOMIE** : suffixe signifiant "ablation". Par exemple, l'adrénalectomie est l'ablation de la glande surrénale.

**EMBRIOLOGIQUE** : ce qui a trait au processus de développement du bébé avant la naissance. Le bébé commence à l'état de cellule unique, à partir de laquelle se développent tous les organes et tous les tissus. Pendant que l'embryon se forme, les cellules changent. L'épididyme chez l'homme et le ligament large chez la femme, se forment à partir des mêmes cellules.

**ENDOCRINOLOGUE** : médecin spécialiste du traitement du système endocrinien, de ses hormones et de ses glandes, ce qui inclut les glandes surrénales, le pancréas ainsi qu'un certain nombre d'autres organes et glandes.

**ÉNUCLÉATION** : lorsqu'on parle du rein ou du pancréas, ablation d'une tumeur et d'une petite portion de tissu sain afin de s'assurer que tout le tissu malade soit enlevé. On l'appelle aussi lumpectomie ou mastectomie. En ophtalmologie, l'énucléation signifie ablation de l'œil. Lorsque la rétine se détache, l'arrivée de sang dans l'œil est réduite et l'œil peut s'abîmer et entraîner un trouble. Si cela se produit, l'énucléation de l'œil peut être nécessaire. On fait de bonnes prothèses (globe oculaire artificiel) qui ressemblent à un œil sain.

**ÉPIDIDYME** : petit conduit enroulé en forme de glande qui se situe à l'arrière du testicule, dans le scrotum, qui mène au canal déférent. Ce vaisseau conduit le sperme du testicule à la prostate et il est important pour la maturation du sperme, sa mobilité et son stockage.

**EPINEPHRINE** : voir ADRENALINE

**FAMILIAL** : ce qui se transmet dans la famille, génétiquement ou pas. La varicelle est dite familiale, mais elle n'est pas génétique.

**FOIE** : un grand organe dans le coin supérieur droit de la cavité abdominale qui sécrète la bile et qui agit en réglementant les différentes parties du processus de digestion pour le meilleur profit du corps.

**GADOLINIUM** : agent de contraste, injecté dans la circulation sanguine du patient avant l'IRM pour montrer les vaisseaux sanguins avec plus de contraste et que le radiologue puisse voir plus clairement toutes les structures anormales.

**GASTROENTEROLOGUE** : Médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement des troubles du tractus digestif qui comprend l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le pancréas, le foie, la vessie et la vésicule biliaire.

**GÈNE** : endroit sur un chromosome contenant une séquence spécifique d'ADN. Les changements dans la séquence d'un des deux gènes d'une paire de chromosome (un qui vient du père, l'autre de la mère), appelé aussi allèle, peuvent être transmis à la génération qui suit.

**GÉNÉTICIEN** : scientifique spécialisé dans l'étude des gènes et la façon dont ils agissent sur notre santé et dans le traitement des maladies génétiques.

En France, terme qui désigne un médecin spécialisé en génétique médicale. Le terme plus général désigne un spécialiste en génétique qui étudie les gènes, leur transmission et la manière dont ils agissent sur notre santé ainsi que les maladies génétiques et leur traitement éventuel.

**GÉNOME** : ensemble des gènes portés par les chromosomes d'une espèce.

**GÉNOTYPE** : la paire spécifique d'allèles (copies du gène) qu'un individu possède en un endroit ou à un emplacement précis du gène (deux copies de chaque gène). Un de ces allèles (copies) est hérité de la mère, l'autre du père. Le génotype dit quelle est la configuration du gène muté. Désigne également l'ensemble des allèles (paternels et maternels) de tous les gènes d'un individu (le génotype permet de décrire la constitution exacte d'un individu que ce soit au niveau d'un gène particulier ou de son patrimoine génétique complet).

**GERMINALE** (Germline), **MUTATION** : toute mutation génétique qui existe dans toutes les cellules du corps, y compris celles des testicules chez l'homme ou des ovaires chez la femme qui produisent le sperme ou les ovules qui formeront les enfants.

**GLANDES SURRÉNALES** : situées au sommet de chacun des reins, elles produisent l'épinéphrine (adrénaline) quand nous sommes stressés ou excités.



**GRAMME ou GRAPHIE** : suffixes qui indiquent que l'on a fait une représentation ou une image. Par exemple, une angiographie est une image des vaisseaux sanguins (angio, en grec).

**HÉMANGIOBLASTOME** : une forme d'hémangiome dans le cerveau ou la moelle épinière que l'on trouve particulièrement dans le VHL.

**HÉMANGIOME** : développement anormal des vaisseaux sanguins et qui forme une tumeur bénigne.

**HÉRÉDITAIRE** : qui se produit en raison d'une caractéristique dont vous avez héritée de vos parents dans vos gènes et non en raison d'une infection ou d'un accident pendant votre vie.

**HYPERNÉPHROME** : une tumeur rénale qui contient des cellules cancéreuses. La dénomination la plus récente est Carcinome Rénal à Cellules Claires (CRCC),

**IMAGE À RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)** : une technique d'imagerie où l'énergie magnétique est employée pour examiner les tissus dans votre corps. L'information est travaillée avec un ordinateur pour créer une image. Il n'y a pas d'exposition aux radiations. Les images obtenues ressemblent beaucoup à celles des rayons X, mais elles permettent de voir les tissus mous (comme les vaisseaux sanguins) en plus des tissus solides (comme les os). La claustrophobie peut poser un problème car ce procédé exige d'être couché et immobile dans un appareil qui ressemble à un tunnel pendant au moins une demi-heure. On peut recourir à des sédatifs ou utiliser de nouveaux appareils qui sont plus ouverts et qui ressemblent à une cage. On fait aussi des essais pour raccourcir la durée nécessaire à l'examen.

**INVASIF** : adjectif qui désigne les procédures médicales qui exigent d'entrer ou "d'envahir" votre corps.

**KYTE** : une poche fermée, remplie d'air ou de liquide qui peut se produire de temps en temps dans les tissus normaux ou qui peut se former autour des inflammations.

**LAPAROSCOPIE** : une technique chirurgicale qui introduit des sondes chirurgicales spéciales au travers de micro incision, au lieu d'une grande incision. La position de la tumeur et l'importance de l'opération peuvent rendre impossible l'utilisation de cette technique.

**LASER** : utilisation chirurgicale d'une lumière concentrée sur une courte durée pour provoquer une cautérisation ou brûlure microscopique.

**LÉSION** : toute modification structurelle, anormale et localisée comme un ANGIOME.

**LIGAMENT LARGE** : le ligament large est un tissu plissé qui enveloppe l'utérus, les trompes de Fallope et les ovaires.

**LOCALISER** : trouver. Les médecins emploient ce terme pour dire "trouver" sur un scan l'endroit exact où se situe une tumeur. Pour un phéo, par exemple, la tumeur peut se produire n'importe où entre votre aine et les lobes de vos oreilles, de chaque côté du corps. Localiser un phéo n'est donc pas une mince affaire.

**MALIN/MALIGNE** : cancéreux. Les cellules cancéreuses peuvent utiliser le moyen du sang ou du système lymphatique pour se répandre et former de nouveaux cancers dans d'autres parties du corps.

**MÉDECINE NUCLÉAIRE** : ensemble des moyens médicaux pour le diagnostic et le traitement qui utilisent certains isotopes radioactifs.

**MÉTANÉPHRINES** : un ensemble de composés organiques, sous-produits de l'adrénaline que l'on trouve dans l'urine ou dans le sang, et dont le dosage sert à détecter la présence d'un phéochromocytome. L'analyse des métanéphrines fractionnées permet de mesurer les différents composés (métanéphrine et normétanéphrine) séparément. C'est le dosage de la normétanéphrine qui est le plus approprié pour détecter un phéo dans le VHL.

**MÉTASTASER** : se répandre d'une partie du corps à une autre. Lorsque les cellules cancéreuses métastasent, elles forment des tumeurs secondaires. Les cellules dans la tumeur métastatique sont identiques à celles de la tumeur d'origine.

**MLPA** : Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification. Un tout nouveau procédé plus efficace et plus précis pour analyser les échantillons d'ADN

**SURVEILLANCE (MONITORING)** : consiste à vérifier les problèmes connus afin de s'assurer qu'ils soient traités au meilleur moment pour préserver votre santé sur le long terme. Vous et vos médecins déterminerez quelle est la bonne périodicité pour ces examens en fonction de votre situation personnelle.

**MUTATION** : un changement dans la séquence de codage de l'ADN sur un gène.

**MYÉLOGRAMME / MYELOGRAPHIE** : un moyen de diagnostic qui crée une image de la moelle épinière. On injecte un colorant dans le canal rachidien et on prend des photos de la moelle épinière avec des rayons X.

**NÉOPLASIE** : littéralement "nouveau tissu". Lésion qui se développe à partir d'une seule cellule, qui ne vient pas d'ailleurs, qui n'est pas transplantée.

**NÉPHRECTOMIE** : ablation de la totalité (élargie) ou d'une partie (partielle) d'un rein.

**NEUROCHIRURGIEN** : médecin spécialisé dans le traitement chirurgical du système nerveux : du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs périphériques.

**NEUROENDOCRINE** : concerne les interactions entre le système nerveux et le système endocrinien qui sécrète (produit) les hormones. Neuroendocrine décrit certaines cellules spécialisées qui sécrètent des hormones (neurohormones) dans le sang en réponse à une stimulation du système nerveux. Dans le cas du VHL, elles se situent dans les phéochromocytomes et dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas (TPNE).

**NEUROLOGUE** : médecin spécialisé dans le traitement non chirurgical du système nerveux : cerveau, moelle épinière et nerfs périphériques.

**NEUROTOLOGISTE** : médecin spécialisé dans la structure et le fonctionnement de l'oreille interne, ses raccordements nerveux avec le cerveau et le traitement des maladies situées à l'intérieur du crâne. Le neurotologiste est un chirurgien des oreilles, du nez et de la gorge (oto-rhino-laryngologiste) qui a reçu une formation supplémentaire dans ce domaine et qui travaille habituellement en relation avec une équipe de spécialistes comprenant d'autres Oto-rhino-laryngologistes, neurologues et neurochirurgiens.

**NORADRENALINE** : Le métabolite de l'adrénaline produit lorsque l'adrénaline est métabolisée ou utilisée par l'organisme.

**NOREPINEPHRINE voir NORADRENALINE.**

**NORMETANEPHRINE** : le métabolite de la métanéphrine, produite lorsque la métanéphrine est dégradée par l'organisme.

**ONCOLOGUE** : médecin spécialisé dans le traitement de diverses formes de cancer

**OPHTALMOLOGISTE** : médecin spécialisé dans le traitement des maladies des yeux

**OPTOMÉTRISTE** : un optométriste, ou un médecin en optométrie est un professionnel de santé qui diagnostique et traite les affections de l'œil et les problèmes de vision. Ils prescrivent des lunettes, des verres de contact, la rééducation des déficiences visuelles, la thérapie et la médication de la vision et ils font des opérations chirurgicales non liées au VHL.

**PANCRÉAS** : une glande près de l'estomac qui sécrète les enzymes digestifs dans l'intestin et sécrète aussi une hormone, l'insuline, dans le sang pour y réguler le niveau de sucre.

**PANCRÉATITE** : inflammation du pancréas.

**PAPILLAIRE** : en forme de mamelon.

**PARAGANGLIOME** : phéochromocytome situé en dehors de la glande surrénale, aussi appelé phéochromocytome extra-surrénalien (extra signifiant en dehors de). Dans ce manuel on les appelle tous phéos. Paragangliome est le terme le plus fréquemment utilisé pour les phéos de la tête et du cou.

**PÉNÉTRANCE** : probabilité qu'un gène produira un effet manifeste de sa mutation. Le gène de VHL a une pénétrance presque totale (si quelqu'un a le gène modifié du VHL, il aura quasi certainement au moins une manifestation de la maladie au cours de sa vie), mais avec une expression extrêmement variable (la gravité de ses manifestations variera considérablement).

**PHÉNOTYPE** : la manifestation clinique d'un génotype spécifique, par exemple l'ensemble des symptômes de VHL qu'une personne peut avoir. Le même génotype peut s'exprimer différemment d'un individu à l'autre, en raison des différences dans d'autres gènes ou dans l'environnement.

**PHÉOCHROMOCYTOME** : ou "phéo" en abrégé. Une tumeur de la glande surrénale qui l'amène à sécréter trop d'adrénaline, ce qui peut entraîner des dommages au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Les phéos peuvent aussi se produire en dehors des glandes surrénales et on peut avoir plus de deux phéos. Lorsqu'ils sont situés en dehors des surrénales, on les appelle parfois PARAGANGLIOMES.

**PMID** : abréviation pour PubMed ID, le n° de catalogue d'un article répertorié sur internet. Allez sur, <http://www.pubmed.com> Pour trouver "PMID: 18799446" allez sur PubMed et rechercher 18799446. Le catalogue fournira le résumé de l'article et vous dira comment vous procurer le texte complet en anglais et parfois dans d'autres langues.

**RADIOGRAPHIE** : un moyen de diagnostic par technique d'imagerie dans lequel une onde radio traverse le corps pour créer des images des tissus durs (comme les os et les tumeurs solides) sur un film photographique.

**RADIOLOGUE** : médecin spécialisé dans des techniques de diagnostic pour l'examen des organes et des tissus internes sans chirurgie. Les moyens radiologiques comprennent les rayons X, l'IRM, le scanner tomodensitométrie, les ultrasons, l'angiographie, et les isotopes nucléaires.

**REIN** : un des deux organes situés à l'arrière de la cavité abdominale qui filtre les déchets du sang et les élimine du corps sous la forme d'urine.

**RÉSECTION** : terme utilisé pour désigner le fait d'enlever une tumeur sur un organe comme le rein, tout en conservant (épargnant) l'organe lui-même.

**RÉTINE** : le tissu nerveux situé sur le fond de l'œil. Il est semblable au film dans un appareil photographique. Il prend l'image de ce que vous regardez et la transmet au cerveau par le nerf optique. Cette région est alimentée par un réseau de vaisseaux sanguins très fins.

**SAC ENDOLYMPHATIQUE** : extrémité du conduit endolymphatique en forme de bulbe, relié aux canaux semi-circulaires de l'oreille interne.

**SCANNER MIBG** : un procédé de médecine nucléaire utilisant un isotope radioactif ou agent de contraste qui est absorbé par le tissu du phéochromocytome. L'agent à base de gadolinium (Guanidine Meta-Iodo-Benzyl) est injecté au patient avant la prise d'image, faisant ressortir le phéo clairement sur les images.

**SCANNER TDM (TOMODENSITOMETRIE, en anglais CT scan)**. Un moyen de diagnostic utilisant des rayons X et un ordinateur et parfois, un agent de contraste. On prend une série d'images par rayon X des tissus que l'on veut étudier. L'ordinateur est ensuite utilisé pour calculer la taille et la densité de toutes les tumeurs que l'on voit sur les images.

**SCANNER TEP** : scanner par Tomographie par Émission de Positons, une technique spécifique d'imagerie utilisant des substances radioactives à période courte pour fournir des informations sur la chimie du corps. Cette technique produit des images tridimensionnelles en couleur montrant le niveau d'activité de certaines tumeurs.

**SIGNE (CLINIQUE)** : manifestation physique de l'existence d'une cause qui peut être expliquée par un médecin.

**SPÉCIALISTE DE LA RÉTINE** : un ophtalmologiste qui se spécialise dans le traitement des maladies de la rétine.

**SPORADIQUE** : qui se produit par hasard dans la population générale. Pas d'origine héréditaire.

**SYMPTOMATIQUE** : le patient a des symptômes.

**SYMPTÔME** : une sensation ou toute autre plainte subjective suggérant l'existence d'un problème médical.

**SYNDROME** : un ensemble de signes (cliniques) et de symptômes associés à une maladie.

**SYRINX (ou fente syringomyélique)** : cavité contenant du liquide céphalo-rachidien, semblable à un kyste, à l'intérieur de la moelle épinière, qui a une forme d'un tube allongé situé au centre ou le long de la moelle épinière et de l'os de la colonne vertébrale.

**SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE** : une chaîne de petites structures qui transmettent des signaux du système nerveux central aux organes. La glande surrénale est la glande la plus grosse dans cette chaîne, mais de petits ganglions courent entre l'aîne et les lobes des oreilles des deux côtés du corps. Un phéochromocytome peut se cacher n'importe où, le long de ce système.

**TINNITUS** : aussi appelé acouphène. Un tintement dans une ou les deux oreilles Cela peut aussi être un bourdonnement ou un sifflement.

**TPNE** : Tumeur Pancréatique Neuroendocrine. Une tumeur solide dans la partie cellulaire des îlots du pancréas qui sécrète des hormones quand elle est "active". L'abréviation TPNE désigne aussi deux autres tumeurs qui ne sont pas liées à VHL.

**TROMPE DE FALOPPE** : conduit qui transporte les œufs de l'ovaire à l'utérus.

**TUMEUR** : une croissance anormale solide et qui peut être bénigne ou maligne.

**UROLOGUE** : médecin spécialisé dans le traitement chirurgical ou non du rein, de la vessie et des organes génitaux masculins, comprenant le pénis et les structures scrotales.

**VERTIGO** : une sensation de vertige ou de perte d'équilibre, incapacité à marcher en ligne droite, ou à "marcher dans les clous".

**VISCÈRE** : n'importe lequel des organes contenus dans l'abdomen dont entre autre, le rein, le foie, le pancréas et les glandes surrénales.

# Chapitre 8

## PRÉPARÉ PAR :

La présente Edition Anglaise Internationale a été réalisée par les membres de VHL Family Alliance et éditée par Joyce Wilcox Graff.

Elle a été traduite par JJ CRAMPE, association VHL France et supervisée par Sophie DEVEAUX, Ph.D., Conseillère en Génétique (Centre Expert National du VHL, Hôpital de Bicêtre)

Avec l'aide bénévole et inappréciable de :

Lloyd M. Aiello, M.D., Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

Lloyd P. Aiello, M.D., Ph.D., Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

Marie Luise Bisgaard, Institute for Molecular Medicine, University of Copenhagen, Denmark

Gennady Bratslavsky, M.D., Urology, State University of New York Upstate Medical University, Syracuse, New York

Michael Brown, O.D., Veterans Administration, Huntsville, Alabama

Jerry D. Cavallerano, Ph.D., Optometry, Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts

Emily Y. Chew, M.D., Ophthalmology, National Eye Institute, Bethesda, Maryland

Daniel Choo, M.D., Otolaryngology, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Debra L. Collins, M.S., Department of Genetics, University of Kansas Medical Center, Kansas City

Maria Czyzyk-Krzeska, Ph.D., Vontz Center for Molecular Studies, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio

Molly Daniels, M.S., C.G.C., Clinical Cancer Genetics, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Jochen Decker, M.D., Ph.D., Oncology, Johannes Gutenberg University of Mainz, Germany

Graeme Eisenhofer, Ph.D., Neurochemistry, University of Dresden, Germany

Yasser El-Sayed, M.D., Obstetrics, Stanford University Medical Center, Palo Alto, California

Joal Fischer, M.D. and Tina B. Farney, SupportWorks, Charlotte, North Carolina

Rachel Giles, Ph.D., Nephrology, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands, and President of the Dutch VHL Family Alliance

Vincent Giovannucci, O.D., medical cartoonist, Auburn, Massachusetts

Gladys M. Glenn, M.D., Ph.D., Cancer Epidemiology and Genetics, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

James Gnarr, Ph.D., Urology and Pathology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Michael B. Gorin, M.D., Ophthalmology, University of Southern California, Los Angeles, California

Jane Green, M.S., Ph.D., Community Medicine, Health Sciences Center, St. John's, Newfoundland, Canada

David Gross, M.D., Endocrinology, Hadassah-Hebrew Hospital, Jerusalem, Israel

Tina Gruner, R.D., C.D.E., Mountain View Medical Associates, Madras, Oregon

Pascal Hammel, M.D., Gastroenterology, Hôpital Beaujon, Clichy, France

Adrian Harris, M.D., Ph.D., Cancer Research, Churchill Hospital, Oxford, England, UK

Yujen Edward Hsia, M.D., Medical Genetics, Retired, Honolulu, Hawaii

Tien Hsu, Ph.D., Hematology and Medical Oncology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland

Othon Iliopoulos, M.D., Familial Renal Cell Cancer Program, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

G. P. James, M.S., Medical writer, and Frank James, Illustrator, Springfield, Ohio

Eric Jonasch, M.D., Urologic Oncology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

William G. Kaelin, Jr., Genetics, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

Jeffrey Kim, M.D., Neurology, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C., and National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland

James M. Lamiell, M.D., Clinical Investigation Regulatory Office, Retired, Fort Sam Houston, Texas

Jacques W. M. Lenders, M.D., Internal Medicine, St. Radboud University Hospital, Nymegen, the Netherlands

Richard Alan Lewis, M.D., M.S., Ophthalmology, Pediatrics and Genetics, Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

John Libertino, M.D., Urology, Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts

Steven K. Libutti, M.D., Director, Einstein-Montefiore Center for Cancer Care, New York, New York

W. Marston Linehan, Chief, Urologic Oncology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

Cornelius J. M. Lips, M.D., Retired, University Hospital, Utrecht, the Netherlands.

Joseph A. Locala, M.D., Psychiatry and Psychology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

Russell R. Lonser, M.D., Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland

Eamonn R. Maher, M.D., Medical Genetics, University of Birmingham, Birmingham, England, U.K.

Patrick Maxwell, M.D., Ph.D., Nephrology, University College London, England, UK

Ian McCutcheon, M.D., FRCSC, Neurosurgery, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Scott McLean, M.D., Genetics, San Antonio Genetics, San Antonio, Texas

Virginia V. Michels, M.D., Medical Genetics, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Alessandra Murgia M.D. Ph.D., Pediatrics and Genetics, University of Padua, Italy

Haring J.W. Nauta, M.D., Ph.D., Neurosurgery, Retired, University of Texas, Galveston, Texas

Hartmut P. H. Neumann, M.D., Department of Nephrology, Albert-Ludwigs University, Freiburg, Germany, and the VHL Study Group in Germany

Edward H. Oldfield, M.D., Surgical Neurology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia

Karel Pacak, M.D., Ph.D., DSc, Medical Neuroendocrinology, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Stephen Pautler, M.D., FRCS, Urology, St. Joseph's Hospital, London, Ontario

Arnim Pause, Ph.D., Biochemistry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Marie Louise Mølgaard Poulsen, International Health, Immunology and Microbiology, University of Copenhagen, Denmark

Stéphane Richard, M.D., Ph.D., Oncogenetics, Faculté de Médecine, Paris-Sud and Bicêtre Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France, and the International French-Speaking VHL Study Group

Armand Rodriguez, M.D., Internal Medicine, Fort Lauderdale, Florida

R. Neil Schimke, M.D., Ph.D., Endocrinology and Genetics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

Laura Schmidt, Ph.D., Urologic Oncology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Taro Shuin, M.D., Urology, Kochi Medical School, Kochi, Japan

Cecile Skrzynia, M.S., C.G.C., Director of Cancer Genetic Counseling Services, University of North Carolina, Chapel Hill

Philippe E. Spiess, M.D., M.S., FACS, FRCS, Genitourinary Oncology, Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida

The Illustration Studios of Stansbury, Ronsaville, Wood

Karina Villar Gómez de las Heras, M.D., President of La Alianza de las Familias VHL, Ministry of Health and Social Welfare for Castilla-LaMancha, Toledo, Spain

Steven G. Waguespack, M.D., FAAP, FACE, Endocrine Neoplasia & Hormonal Disorders, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Robert B. Welch, M.D., Emeritus Professor of Ophthalmology, Johns Hopkins University School of Medicine and Greater Baltimore Medical Center, Baltimore, Maryland

Gary L. Wood, Psy.D., Psychology, Wood and Associates, Tampa, Florida

Berton Zbar, M.D., Laboratory of Immunobiology, Retired, National Cancer Institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland



## Chapitre 9

# LA BANQUE DE TISSUS VOTRE CONTRIBUTION A LA RECHERCHE SUR LE VHL

Nous cherchons en permanence à accroître le niveau de la recherche sur le VHL. Autrefois considéré comme une « obscure curiosité médicale », VHL est en train de devenir une des maladies les plus importantes dans l'étude du cancer. C'est la cause principale des cancers héréditaires. Même dans les cas sporadiques de cancer dans la population générale, les anomalies qui peuvent se produire dans le gène VHL sont impliquées dans le développement du cancer du rein et d'autres cancers. Alors que l'on estime que seulement une personne sur 32.000 a le VHL, on estime que 60.000 personnes par an pour les seuls USA vont développer un cancer du rein. Parmi elles, 75% ont des carcinomes rénaux à cellules claires dont 90% ont une mutation du gène VHL dans la tumeur- Cela fait donc 40.500 personnes qui ont des carcinomes rénaux à cellules claires, pour lesquelles nous avons besoin des mêmes molécules et thérapies que pour soigner le VHL.

La maladie de VHL est la cause principale des phéochromocytomes génétiques représentant environ 30% de tous les phéos. Là aussi l'étude du VHL et de six autres causes génétiques nous donne une évaluation plus précise de la voie génétique ou de la succession d'évènements qui mènent à un phéo et qui pourrait fournir des indications pour les guérir.

Le besoin de tissus pour la recherche augmente en même temps que le niveau de recherche. C'est là que nous pouvons aider, VHL Family Alliance a créé une banque d'échantillons de tissus en 1995. Nous nous efforçons d'améliorer la collecte et la conservation de tissus de façon à la rendre encore plus utile pour les chercheurs. Les échantillons de tissus donnés par les patients VHL sont conservés dans la Banque de Tissus jusqu'à ce qu'un projet de recherche approuvé en ait besoin.

Si vous avez été diagnostiqué VHL et que vous allez subir une intervention chirurgicale, vous pouvez aider les chercheurs en donnant votre accord pour que les tissus prélevés après l'intervention chirurgicale soient conservés à la banque de tissus VHL. Tous les coûts et les moyens pour leur récupération et leur transfert seront pris en charge par la Banque de Tissus. Si vous voulez aider la recherche, prenez contact avec un responsable de projet le plus proche en lien avec la banque de tissus et organisez la donation des tissus après intervention chirurgicale. Les informations seront traitées dans le plus strict respect de la confidentialité. Le pré enregistrement simplifie le processus en cas d'opération chirurgicale. Prenez simplement contact avec la Banque de Tissus, donnez le nom, les coordonnées du chirurgien et la date de l'intervention, et la Banque de Tissus prendra les dispositions nécessaires. Même si vous n'êtes pas pré-enregistré les dispositions peuvent être prises en prenant contact avec la Banque de Tissus.

**En France, tous les tissus sont conservés après signature d'un consentement par le patient qui va être opéré. Le consentement pour le test génétique VHL au Centre PREDIR, demande l'accord du patient en cas d'intervention chirurgicale pour récupérer éventuellement un fragment de la lésion à fins d'étude génétique.**

***Faites le don que vous seul pouvez faire et aidez à promouvoir la recherche sur le VHL***

Les chercheurs qui veulent avoir accès aux échantillons doivent envoyer leur demande au Comité de Gestion de la Recherche, VHL Family Alliance, email [research@vhl.org](mailto:research@vhl.org) ou prendre directement contact avec la banque [atbank@vhl.org](mailto:atbank@vhl.org). Remplissez les renseignements demandés dans le formulaire qui suit et envoyez le par mail à la banque de tissus de votre région.

Prenez contact avec le groupe d'aide de votre pays pour vous informer ou écrivez à **VHL France tél : 04 50 64 15 65, email : [france@vhlfrance.org](mailto:france@vhlfrance.org)**

Une liste à jour des banques de tissus des différents pays est disponible à [www.vhl.org/bank](http://www.vhl.org/bank). Si votre pays n'y figure pas, contactez [contactinfo@vhl.org/bank](mailto:contactinfo@vhl.org/bank)

## Chapitre 10

### S'INFORMER

Le monde médical évolue rapidement. Le travail fait ensemble depuis 1993, a permis à la communauté VHL – patients, médecins et chercheurs - de faire de grands progrès, à la fois dans la compréhension et dans la prise en charge de la maladie.

Afin de toucher les familles et les médecins dans leur langue maternelle, une équipe de bénévoles a travaillé dur pour traduire ce manuel dans de plus en plus de langues. C'est pour cela que nous avons essayé de garder ce manuel aussi direct et inchangé que possible.

Lorsque vous vous trouvez en face d'un problème concernant le VHL, vous avez besoin de l'information la plus récente sur la façon de le gérer - les traitements vont varier suivant l'endroit où il se manifeste, de sa taille et d'un certain nombre d'autres caractéristiques que votre équipe médicale peut vous aider à évaluer.

Si vous avez besoin d'aide pour trouver des adresses pour un deuxième avis médical, vous pouvez contacter l'antenne VHL Family Alliance de votre pays. La liste des personnes disponibles est régulièrement mise à jour sur le site internet [vhl.org](http://vhl.org), ou vous pouvez écrire et demander à [info@vhl.org](mailto:info@vhl.org).

Internet peut vous servir à trouver de l'aide même si vous vivez dans un lieu isolé sans moyen de transport. Appelez les personnes de l'assistance en ligne sur [vhl.org/support](http://vhl.org/support). Si vous n'avez pas internet, vous pouvez appeler gratuitement des USA, Canada et Mexique au 1-800-767-4. Dans les autres cas, nous vous invitons à utiliser les adresses, téléphones ou fax qui figurent dans ce manuel.

**En France, notre adresse mail : [france@vhlfrance.org](mailto:france@vhlfrance.org) Nous téléphoner : 04 50 64 15 65**

Echangez sur ce que vous avez appris et utilisez l'aide de la merveilleuse communauté dont vous faites maintenant partie.

Les professionnels de santé sont invités à appeler ces mêmes numéros ou à prendre contact avec les coordonnateurs des centres de prise en charge afin de demander un avis.

Nous espérons aussi que le Manuel VHL édition pour les enfants (2009) vous aidera à parler avec vos enfants qu'ils aient ou pas le VHL. Un groupe de parents et de professionnels ont travaillé à concevoir ce manuel pour vous aider à avoir une discussion constructive et plein d'espérance avec vos enfants.

**Vous pouvez vous procurer ce manuel dans sa traduction française auprès de TheBookEdition**

L'avenir pour les enfants atteints du VHL n'est pas semblable au passé. De nos jours, les porteurs de la maladie de VHL qui jouent un rôle actif dans la surveillance et la préservation de leur santé ont de meilleures chances de vivre une vie pleine et heureuse.

Nous espérons que vous allez devenir un membre actif de l'Alliance. Nous avons besoin de tous : familles, amis, médecins, chercheurs travaillant ensemble pour trouver un traitement. La mission de VHL Family Alliance est d'

**AMELIORER LE DIAGNOSTIC, LE TRAITEMENT ET LA QUALITE DE VIE  
DE TOUS CEUX QUI SONT TOUCHES PAR LE VHL.  
Aidez nous à atteindre cet objectif !**

Les publications de VHL Family Alliance :

- Le Manuel VHL 2012
- Le Manuel VHL expliqué aux enfants (2009)
- Votre arbre généalogique (2008)

Les ressources internet :

Les groupes d'aide

Le moteur de recherche

Les dernières nouvelles sur le diagnostic et les traitements.

**Allez sur [vhl.org](http://vhl.org)**