Bibliothèque de l'Université de Limoges
Section de Médecine et de Pharmacie

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

---

106 008294 5

ANNEE 1991

THESE N° 115/1

ASSOCIATION D'UN CANCER RENAL A UN PHEOCHROMOCYTOME : MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU?

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 19 avril 1991

par

EL-MIMOUNI MOHAMMED

né le 09 janvier 1960 à BOUJAD (MAROC)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur COLOMBEAU	Président
Monsieur le Professeur VALLAT	Juge
Monsieur le Professeur DUPUY	Juge
Monsieur le Professeur HUGON	Juge
Monsieur le docteur SATGE - CHG TULLE	Directeur de thèse
Monsieur le docteur HASSAN - CHG TULLE	Membre invité

THESE MED LIMOGES 1991 N 115

Bibliothèque de l'Université de Limoges
Section de Médecine et de Pharmacie

Ex 1
SibiP : 296075

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1991

THESE N°115

ASSOCIATION D'UN CANCER RENAL A UN PHEOCHROMOCYTOME : MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU?

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 19 avril 1991

par

EL-MIMOUNI MOHAMMED

né le 09 janvier 1960 à BOUJAD (MAROC)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur COLOMBEAU	Président
Monsieur le Professeur VALLAT	Juge
Monsieur le Professeur DUPUY	Juge
Monsieur le Professeur HUGON	Juge
Monsieur le docteur SATGE - CHG TULLE	Directeur de thèse
Monsieur le docteur HASSAN - CHG TULLE	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- Doyen de la Faculté : Monsieur le Professeur BONNAUD

- Assesseurs: Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie Infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique Médicale Cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie Digestive
De LUMLEY-WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique Thérapeutique et Rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Tavail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale
GAY Roger	Réanimation Médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires

HUGON Jacques	Histologie-embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation Fonctionnelle
LASQUAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie Pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine Légale
RAVON Robert	Neuro-Chirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes parents,

A mes frères et soeurs,

A tous ceux que j'aime,

A la mémoire de Christian et Marie-Claude,

Pour Lucie et Antoine,

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur COLOMBEAU

Professeur des Universités d'Urologie
Chirurgien des Hôpitaux
Chef de Service

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence
de notre jury de Thèse.
Qu'il reçoive le témoignage de nos remerciements et de notre profond respect.

A NOS MAITRES ET JURY DE THESE

Monsieur le Professeur VALLAT

Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes heureux de vous voir siéger dans notre jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur DUPUY

Professeur des Universités de Radiologie
Electro-radiologiste des Hôpitaux
Chef de Service

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre Jury de Thèse.
Veuillez trouver ici l'assurance de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

Monsieur le Professeur HUGON

Professeur des Universités d'Histologie - Embryologie - Cyto-génétique

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre considération respectueuse.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le docteur SATGE

Chef de service d'anatomie pathologique
Centre Hospitalier Général de TULLE

Nous sommes heureux de vous voir siéger dans notre jury.
Vous nous avez aidé dans ce travail avec bienveillance.
Soyez assuré de notre gratitude.

A Monsieur le docteur HASSAN

Chef de Service d'Urologie
Centre Hospitalier Général de TULLE

Nous vous exprimons ici nos remerciements et notre profond respect.

P L A N

INTRODUCTION

OBSERVATION

ETUDE DE LA FORME COMMUNE DU PHEOCHROMOCYTOME

I - DEFINITION

II - HISTORIQUE

III - EPIDEMIOLOGIE

IV - EMBRYOLOGIE

V - SIGNES CLINIQUES

A - SIGNES SUJECTIFS
B - SIGNES OBJECTIFS

VI - DIAGNOSTIC POSITIF

A - Diagnostic biochimique
B - Diagnostic topographique
1 - L'échographie abdominale
2 - La tomodensitométrie
3 - La scintigraphie à la Méta-Iodo-Benzyl-guanidine marquée à l'Iode 131
4 - La résonance magnétique nucléaire

VII - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A - MACROSCOPIE
B - MICROSCOPIE
1 - Type alvéolaire géant
2 - Type alvéolaire fin
3 - Type intermédiaire
4 - Les phéochromocytomes malins
C - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

VIII - FORMES FAMILIALES

IX - PATHOLOGIES ASSOCIEES

1 - Les Néoplasies Endocriniennes Multiples
2 - La neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN
3 - La maladie de VON HIPPEL-LINDAU

X - TRAITEMENT

LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

I - DEFINITION ET CONCEPT DE PHACOMATOSE
II - HISTORIQUE
III - GENETIQUE
IV - EVENTAIL DES LESIONS POSSIBLES

A - LESIONS OCULAIRES
B - LESIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

1 - La recherche d'un hémangioblastome du cervelet

1.1 - La gamma-encéphalographie
1.2 - La tomodensitométrie cérébrale
1.3 - L'artériographie

1.4 - L'imagerie par résonance magnétique.

2 - La recherche d'une lésion médullaire

2.1 - La myélographie à l'amipaque
2.2 - La tomodensitométrie rachidienne
2.3 - L'artériographie médullaire
2.4 - L'imagerie par résonance magnétique

C - LESIONS VISCERALES

1 - Atteintes rénales et maladie de Von Hippel-Lindau

1.1 - Particularités
1.2 - Traitement
1.3 - Dépistage

2 - Phéochromocytome et maladie de VON HIPPEL-LINDAU

V - HISTOIRE NATURELLE ET SURVEILLANCE

VI - TRAITEMENT ET PRONOSTIC

ASSOCIATION CANCER DU REIN ET PHEOCHROMOCYTOME - REVUE DE LA LITTERATURE

I - ASSOCIATION D'UN CANCER DU REIN ET D'UN PHEOCHROMOCYTOME AVEC LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

II - ASSOCIATION D'UN CANCER DU REIN ET D'UN PHEOCHROMOCYTOME SANS PREUVE FORMELLE DE MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

DISCUSSION ET INTERET DE NOTRE OBSERVATION

I - LE PATIENT ETUDIE : A-T'IL UNE MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU ?

II - INTERET

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

La Maladie de VON HIPPEL-LINDAU ou angiomatose rétino-cérébelleuse de VON HIPPEL-LINDAU est une affection rare, héréditaire autosomique dominante, appartenant au groupe des PHACOMATOSES, caractérisée historiquement par l'association d'un hémangioblastome cérébelleux, d'un hémangioblastome rétinien et parfois de lésions viscérales.

Cette définition mérite d'être nuancée et complétée car il existe des formes sporadiques et des formes frustes se résumant parfois à quelques tumeurs isolées.

A propos d'une observation personnelle, nous allons étudier l'association très rare de deux tumeurs :

* LE PHEOCHROMOCYOME SURRENALIEN
* LE CANCER DU REIN

Cette association peut survenir de façon isolée ou dans le cadre de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU.

O B S E R V A T I O N

PREMIERE HOSPITALISATION

Monsieur ARR... Daniel, âgé de 62 ans est hospialisé dans le service d'Urologie au C.H.G. de TULLE le 28 juillet 1989 pour une hématurie macroscopique.

Dans ses antécédents personnels, on trouve :

- deux crises de coliques néphrétiques droites en 1985 avec élimination d'un calcul d'acide urique ; depuis, il est asymptomatique sous traitement préventif par ZYLORIC.
- un glaucome chronique traité par TIMOPTOL
- une ostéotomie de valgisation pour gonarthrose secondaire à un genu varum.

A l'interrogatoire, Monsieur ARR... aurait présenté , il y a deux mois, une hématurie totale et isolée, survenue lors d'une seule miction.

Cet épisode hématurique a récidivé, ce qui a motivé son admission dans le service.

Il ne signale pas de douleur lombaire ni de brûlure mictionnelle.

A l'examen d'entrée, le patient est en bon état général. Il est apyrétique ; la tension artérielle est à 150/90 mm Hg ; le pouls est à 70 pulsations / mn. Son poids est de 70 kg.

L'examen uro-génital ne montre pas d'anomalie décelable cliniquement. Les fosses lombaires sont libres. Les organes génitaux externes sont normaux.

Au toucher rectal, la prostate est de volume et de consistance normaux.

Sur le plan cardio-vasculaire, les bruits du coeur sont réguliers. Il n'y a pas de souffle cardiaque, pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque. Les pouls périphériques sont tous perçus et symétriques.

L'auscultation pulmonaire est normale.

L'abdomen est souple et il n'y a pas de masse palpable.

L'examen neurologique est strictement normal ainsi que le reste de l'examen clinique.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1 - La numération de la formule sanguine ne montre pas d'anomalie ainsi que l'étude de la fonction rénale et la glycémie.

* On trouve un syndrome inflammatoire biologique.

Le taux de fibrinogène est augmenté (8,4 g/l pour une valeur normale de 2 - 4,5 g/l).

La vitesse de sédimentation globulaire est de 50 mm pour la première heure , 80 mm pour la deuxième heure.

L'électrophorèse des protides sanguins montre une augmentation des alpha 2 globulines (11,3 g/l pour une valeur de 1 à 3 g/L).

2 - L'abdomen sans préparation montre des calcifications au pôle supérieur du rein droit.

3 - La radiographie pulmonaire est normale.

4 - L'électrocardiogramme inscrit un rythme sinusal à 70/mn, sans aucune anomalie particulière.

5 - L'examen cyto-bactériologique des urines (aspect - cytologie - culture) est normal.

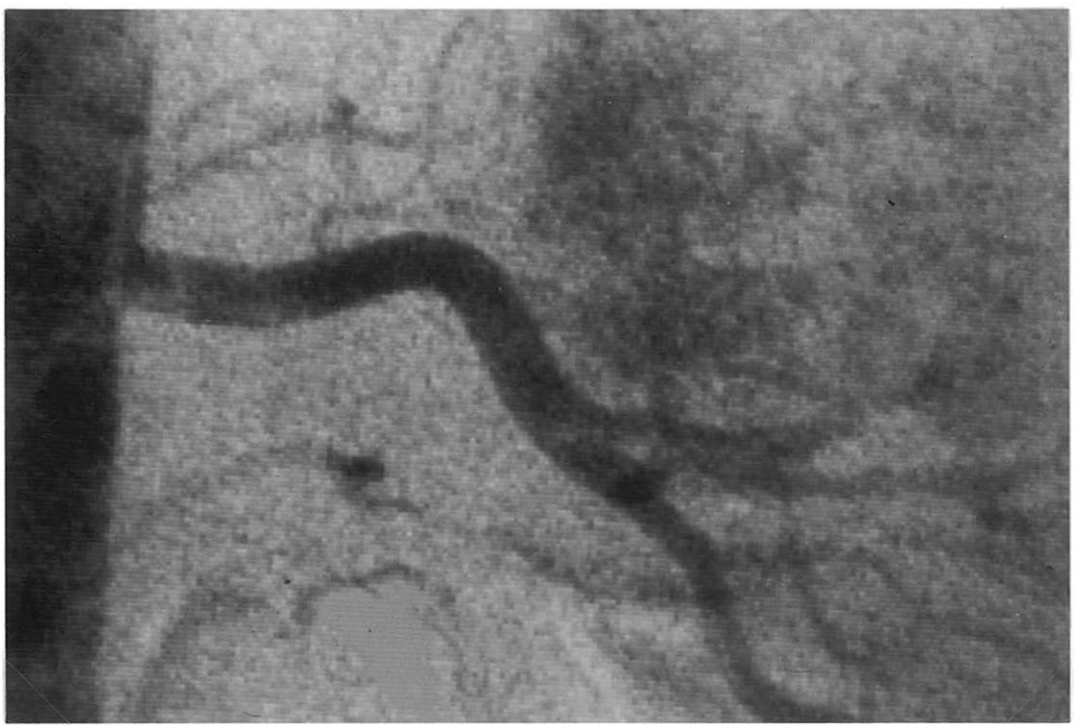
6 - Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire et celui de l'antigène spécifique de la prostate se sont avérés normaux.

7 - L'échotomographie rénale objective un syndrome tumoral polaire supérieur du rein droit en faveur d'un processus expansif.

8 - L'urographie intraveineuse montre une opacité homogène du pôle supérieur du rein droit.

9 - Le scanner abdominal montre un volumineux néoplasme partiellement nécrotique renfermant des calcifications des 2/3 supérieurs du rein droit. Il n'y a pas d'image pathologique tumorale ou kystique visible au niveau du rein gauche.
Il n'y a pas d'image pathologique visible au niveau hépatique. La vésicule biliaire, le pancréas et la rate ne présentent pas d'anomalie notable. Il n'y a pas d'adénomégalie des chaines lombo-aortiques.

10 - L'artériographie rénale droite sélective montre un seul pédicule rénal à droite non envahi.
L'artériographie confirme la présence d'une volumineuse tumeur du pôle supérieur du rein droit qui apparait fortement hypervascularisée, sans envahissement extra-capsulaire ni d'envahissement intra-veineux.



11 - La cavographie avec opacification de la veine rénale objective une bonne perméabilité de celle-ci, une absence de bourgeon intra-veineux ainsi qu'une absence de prolifération intra-cave.

Une néphrectomie élargie droite avec surrénalectomie a été réalisée le 2 août 1989 par voie antérieure sous costale et transpéritonéale (Docteur HASSAN).

Une poussée des chiffres tensionnels à 190/100 mm de Hg a été notée en per-opératoire, résolutive sous inhibiteurs calciques.

Les suites opératoires ont été simples.

L'examen anatomopathologique est le suivant :

- Le rein droit : Le rein pèse 270 grammes et mesure décapsulé 13,5 cm x 6,5 cm x 6,5 cm. Au pôle supérieur la surface externe est déformée par une tumeur de 5 cm x 4,5 cm qui se prolonge dans les cavités excrétrices à leur partie supérieure ; l'uretère est modéremment dilaté.

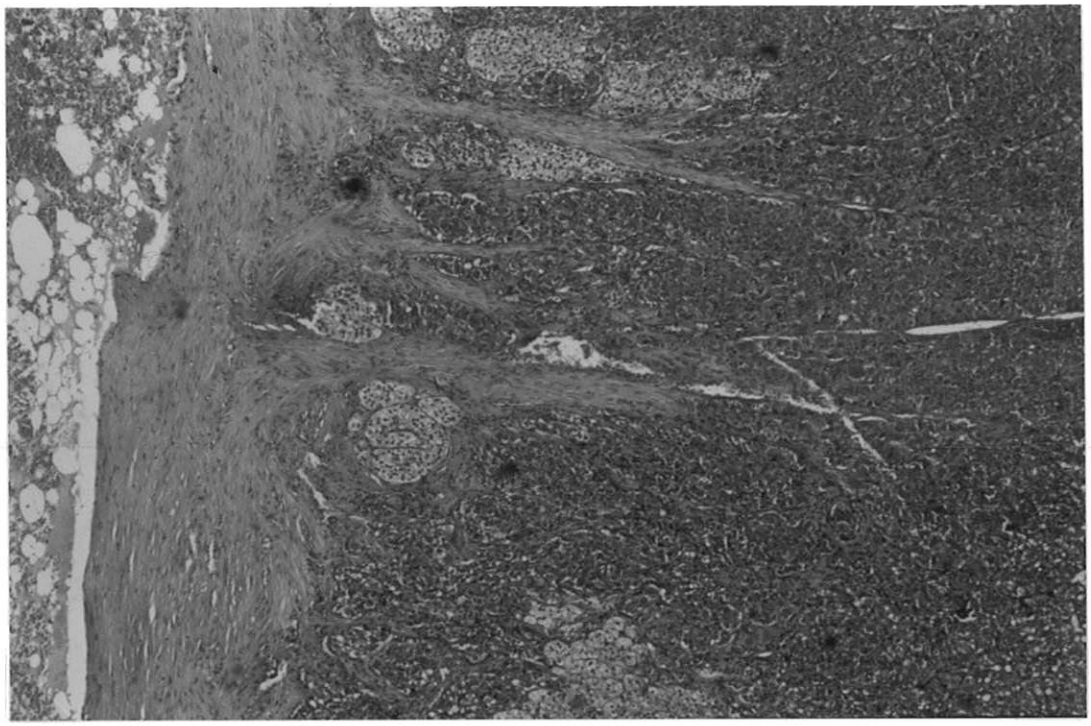
A la section, on n'observe pas macroscopiquement de dépassement capsulaire, la tumeur est de coloration jaune centrée par des zones fibreuses mais on n'observe peu d'hémorragie et de nécrose.

Histologiquement, la tumeur est constituée exclusivement de cellules à cytoplasme clair disposées en files, en plages avec de très rares images glandulaires ou papillaires. Les cellules ont un petit noyau, elles comportent par place un petit nucléole et de rares irrégularités, il s'agit d'un GRADE II de FUHRMAN, STADE II de ROBSON.

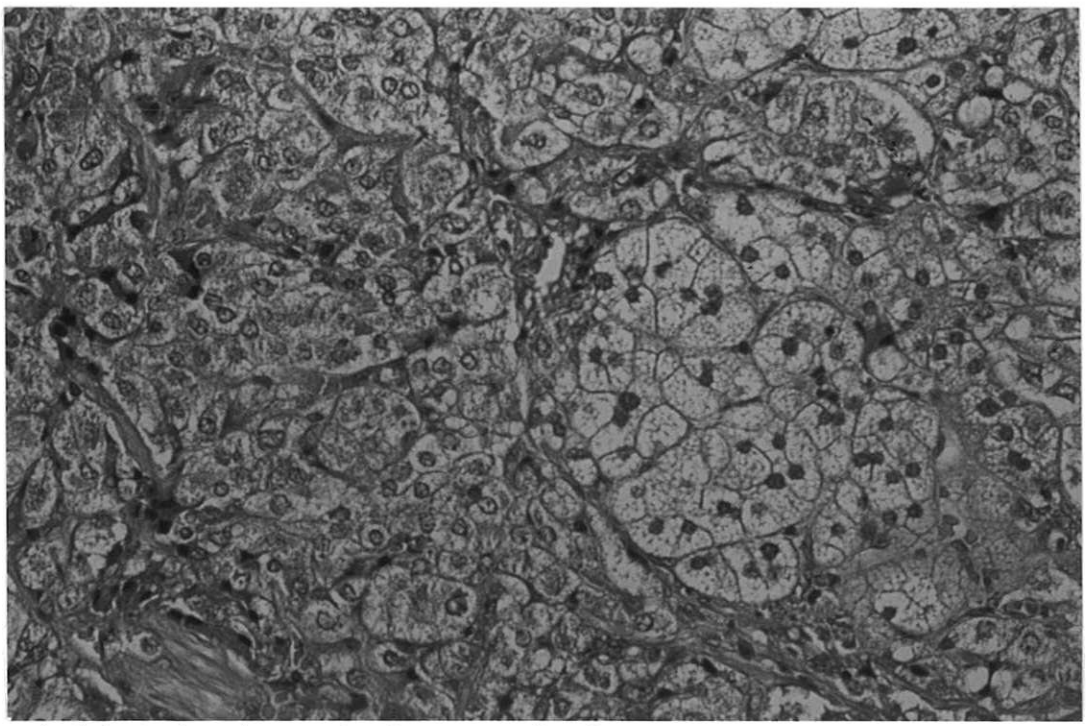
- La surrénale droite :

Histologiquement, la médullosurrénale présente un aspect hyperplasique qui se propage dans les ailes de l'organe et sur certaines coupes, colonise la corticale, certains boyaux atteignant la capsule.

Les cellules constituant cette prolifération ont les caractéristiques du tissu médullosurrénalien, elles sont fortement marquées par le Grimelius, nettement positives aux colorations immuno-histochimiques de la N.S.E. et de la chromogranine.
Elles comportent un noyau central sans atypie et un cytoplasme périphérique peu abondant, clair. Par place, elles s'associent à quelques cellules de type ganglionnaire nerveuses.
Ailleurs, on note quelques amas lymphocytaires.
Selon le Professeur A. PAGES (Université de MONTPELLIER), il s'agit d'un phéochromocytome saisi à un stade très précoce, cliniquement latent.



Aspect histologique de la surrénale :
X 40 - coloration immuno-histochimique antichromogranine
Larges ilôts de cellules médullosurrénaliennes atteignant la capsule.



Aspect histologique de la surrénale
X 200 HE - Ilôt de cellules corticosurrénaliennes cernées par les cellules tumorales de phéochromocytome

L'hypothèse de la maladie de VON HIPPEL - LINDAU a été évoquée devant l'association d'un phéochromocytome de petite taille de la surrénale et d'un épithélioma à cellules claires rénal homolatéral ; d'autant plus que le rein contenant la tumeur était aussi porteur de kystes.

DEUXIEME HOSPITALISATION

L'interrogatoire minutieux du patient ne retrouve pas la notion de poussée hypertensive, ni la triade classique du phéochromocytome (céphalées, sueurs et palpitations).

Le patient ne présente aucune symptomatologie fonctionnelle en faveur d'une atteinte neurologique ou ophtalmologique.

Les renseignements recueillis auprès du médecin traitant ne retrouvent pas d'antécédents familiaux de tumeurs du systéme nerveux central ou de maladie de VON HIPPEL-LINDAU.

Le fond d'oeil , le dosage des dérivés méthoxylés et de l'acide vanylmandélique sont normaux ainsi que celui de la calcitonine.

Ce patient est alors exploré pour rechercher une maladie de VON HIPPEL-LINDAU.

La tomodensitométrie cérébrale a démontré l'absence de processus occupant l'étage sus ou sous tentoriel et de localisation secondaire.

La scintigraphie à la Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine marquée à l'iode 131 (MIBG) n'a montré aucune anomalie en faveur d'une autre localisation controlatérale ou ectopique de phéochromocytome.

La scintigraphie osseuse montre trois zones d'hyperfixation correspondant à une maladie de Paget ; il n'y a pas de métastase.

Actuellement, le patient est revu en consultation tous les six mois.

Son état général est excellent , vingt mois après l'intervention.

Aucun suivi carcinologique n'est à envisager pour l'instant (bilan d'extension normal).

ETUDE DE LA FORME COMMUNE DU PHEOCHROMOCYTOME

I - DEFINITION

Selon le dictionnaire des termes techniques de Médecine, le phéochromocytome est une "tumeur très riche en adrénaline et en noradrénaline, développée aux dépens des cellules chromaffines du tissu médullaire de la glande surrénale...ou beaucoup plus rarement... aux dépens des formations aberrantes du même tissu situées dans le plexus sympathique de la région surrénale, au niveau du glomus carotidien ou du bassin ".

Selon KRAMER (54),il s'agit d'une tumeur fonctionnelle de siège médullosurrénalien ou ectopique.

II - HISTORIQUE

1886 : FRANCKEL décrit le phéochromocytome et évoque pour la première fois la relation : tumeur surrénalienne - hypertension artérielle.

1898 : FURTH et ABEL isolent l'adrénaline.

1910 : Des cas de phéochromocytome associés avec une neurofibromatose ont été rapportés par SUZUKI.

1926 : ROUX réussit en EUROPE la première exérèse de phéochromocytome mais cet honneur sera plus souvent attribué à MAYO.

1947 : Première description des phéochromocytomes familiaux par CALKINS et HOWARD.

III - EPIDEMIOLOGIE

Les différents auteurs confirment la rareté des phéochromocytomes mais considèrent cette atteinte comme une cause fréquente d'hypertension artérielle.

Sur une population d'hypertendus , la fréquence de phéochromocytome se situe autour de 0,5 % (85).

Dans les séries autopsiques, l'incidence va de 0,1 à 0,005 % (72).

Ces tumeurs peuvent survenir à tout âge de la vie ; il y a de rares exemples de cas congénitaux (72), 10 % se voient chez l'enfant et le reste chez l'adulte.

Il n'y a pas de prédominance de l'un ou de l'autre sexe.

Il n'y a pas de préférence raciale ou éthnique.

IV - EMBRYOLOGIE

A la troisième semaine du développement embryonnaire, le système nerveux est constitué par la plaque neurale qui s'invagine pour donner la gouttière neurale dont les bords vont se souder progressivement pour constituer le tube neural. Au moment de la fermeture, des cellules provenant des bourrelets neuraux vont se séparer et constituer la crête neurale.

Celle-ci va se fragmenter; les cellules vont migrer , coloniser tout l'organisme embyronnaire et donner naissance au système paraganglionnaire chromaffine..

Chez l'embryon, les cellules paraganglionnaires chromaffines sont disséminées, tandis que chez l'adulte, on les trouve en majeure partie dans la médullosurrénale. Cependant, il existe d'autres localisations, vestiges des proliférations paraganglionnaires embryonnaires (94).

On a trouvé ces cellules dans :

- l'axe vasculaire aortico-cave
- l'organe de ZUCKERKANDL
- le pédicule rénal
- la paroi vésicale
- le thorax et notamment le coeur et la région cervicale.

(66 - 69 - 81 - 86 - 97).

V - SIGNES CLINIQUES

A - SIGNES SUBJECTIFS

Les phéochromocytomes synthétisent d'énormes quantités de catécholamines, déversées dans la circulation de façon continue ou intermittente.

La symptomatologie clinique et biologique est déterminée par cette hypersécrétion.

La majorité des patients ayant un phéochromocytome se plaignent de sueurs, de céphalées ou de palpitations.

Les autres symptomes pouvant survenir fréquemment sont :

- des crises d'anxiété
- une nervosité
- un amaigrissement
- des douleurs thoraciques
- une intolérance à la chaleur
- des sensations soudaines de réchauffement
- des paresthésies et des extrémités froides ou pâles.

A noter que l'anesthésie et la chirurgie peuvent être des actes catastrophiques chez un patient ayant un phéochromocytome non diagnostiqué, des antécédents d'intervention chirurgicale compliquée par des problèmes tensionnels ou de choc prolongé sont un élément important pour le diagnostic.

B - SIGNES OBJECTIFS

Une élévation paroxytique ou permanente de la pression artérielle est le signe le plus constamment retrouvé à l'examen physique. Une tachycardie sinusale et une hypotension orthostatique sont fréquentes (40 à 70 %).

Les signes associés à toute hypertension artérielle peuvent se rencontrer. Nous n'insisterons pas sur eux.

VI - DIAGNOSTIC POSITIF

Les tests pharmacodynamiques nombreux qui ont été proposés pour le diagnostic de phéochromocytome sont peu fiables, comportent un risque non négligeable, donnent autant de faux positifs que de faux négatifs et ne sont plus utilisés.

Nous les citons ici pour mémoire :

- les tests freinateurs à la REGITINE
- les tests excitateurs à l'HISTAMINE, au GLUCAGON, au SULPIRIDE , à la CLONIDINE.

Les examens pratiqués autrefois (phlébographie, artériographie, prélèvements veineux étagés avec dosage des catécholamines plasmatiques, urographie intra-veineuse, rétropneumopéritoine) n'ont plus aucun intérêt.

Ces techniques sont abandonnées, dangereuses , par rapport à l'échographie, la tomodensitométrie, la scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode 131 (I131 MIBG), la résonance magnétique nucléaire (R.M.N.). Ces dernières techniques de diagnostic morphologique sont précises et peu invasives.

Le diagnostic à l'heure actuelle repose sur les examens complémentaires biochimiques et topographiques.

A - Diagnostic biochimique

Le dosage sanguin des catécholamines circulantes est controversé. La libération des catécholamines par certains phéochromocytomes est intermittente et cette variabilité sécrétoire, jointe à la demi-vie brève de ces molécules, explique qu'une mesure unique puisse donner un faux négatif si le prélèvement est obtenu dans l'intervalle des poussées d'un phéochromocytome à manifestation paroxystique.
Inversement, le stress élève les catécholamines plasmatiques de façon non spécifique et expose à de faux positifs.
Ces éléments expliquent que la mesure des catécholamines plasmatiques, malgré son excellente spécificité biochimique ait de médiocres sensibilité et spécificité diagnostiques. Selon le mode de dosage, on peut considérer comme normal un taux de noradrénaline plasmatique, inférieur à 600 ng/l et un taux d'adrénaline plasmatique inférieur à 400 ng/l.

Les dosages sur les urines de 24 heures des catécholamines totales, des dérivés méthoxylés (métanéphrines et normétanéphrines) et de l'acide vanylmandelique (VMA) sont les examens à demander lorsqu'on suspecte un phéochromocytome.

	Sensibilité
	%
Catécholamines totales	89
Acide vanylmandélique	76
Dérivés méthoxylés (métanéphrines et normétanéphrines)	98

TABLEAU I : Fiabilité des dosages urinaires chez des patients ayant un phéochromocytome.

D'autres études comparatives sur des échantillons plus étendus ont trouvé la même fiabilité de ces dosages urinaires (Mayo clinic-Cleveland Clinic).
Dans toutes les séries publiées, le dosage des dérivés méthoxylés est le test le plus sensible des dosages urinaires et constitue le meilleur test de dépistage.
La valeur normale est de 38 à 139 ng/24 heures.

B - Diagnostic topographique

Le but que doit se fixer cette étape localisatrice est de fournir au chirurgien un état complet des lésions : topographie, volume, extension, caractère unique ou multiple.

Dans 90 % des cas, le phéochromocytome est surrénalien et unique.

Mais 10 % sont multiples ou de localisations ectopiques , d'où l'intérêt de pratiquer une exploration topographique (70).

1 - L'échographie abdominale

C'est un excellent examen. Pour certains, (48), elle sera demandée de façon systématique. Sa sensibilité se situe entre 82 et 97 % (75). Elle est faible lorsque les tumeurs sont extra-surrénaliennes ou intra-surrénaliennes et petites, homogènes, déformant peu les contours.

2 - La tomodensitométrie (T.D.M.)

C'est un examen peu invasif, reproductible, de large diffusion, précis. Sur un scanner abdominal chez un sujet normal, les surrénales ont une forme de V ou en Y , d'aspect concave ou rectiligne mais jamais convexe.

De ce fait, on se basera sur une modification des contours afin de confirmer ou d'infirmer la présence d'une masse tumorale.

La sensibilité oscille entre 90 et 100 % (58 - 11 - 80 - 83 - 79 - 74 - 1 - 93).

Là encore, la sensibilité est faible en cas de phéochromocytome extra-surrénaliens (94).

3 - La scintigraphie à la Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine marquée à l'iode 31 (I 131 MIBG)

Les propriétés physiologiques de la MIBG sont mises à contribution depuis 1981 pour l'imagerie des glandes médullosurrénales.

La MIBG est un analogue de la guanéthidine structurellement proche de la noradrénaline qui a une affinité pour le tissu chromaffine, où elle se concentre dans les granules de stockage.

La technique est standardisée selon le protocole du groupe de Michigan (27). Après blocage de la thyroïde par le Lugol et contrôle systématique de la région cervicale par scintigraphie pour affirmer la qualité de ce blocage, on injecte par voie intraveineuse 0,5 MCi de MIBG I 131 pour 1,73 m2 de surface corporelle , sans dépasser la dose totale de 1 MCi.

De multiples clichés du corps entier sont faits en trois incidences à horaires précis (24ième, 48ième, et au besoin 72ième heure).

Certains phéochromocytomes sont détectables seulement sept jours après l'injection.

LINDBERG (61) préconise donc des clichés très tardifs lorsque ceux de la 24 et 48ème heure sont négatifs, et qu'il y a une forte suspicion de phéochromocytome.

Cette technique est fiable, atraumatique, visualise les tumeurs de petite taille, précise leur siège et a un intérêt surtout pour les localisations ectopiques , de plus, il n'y a pas d'effet secondaire allergique.

Cet examen a été mis au point par BEIERWALTES et SISSON (92) afin de pallier aux inconvénients du scanner et de l'échographie pour les phéochromocytomes extra-surrénaliens et d'accroître la sensibilité des explorations morphologiques.

Cette méthode a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 95 % en moyenne . Sa fiabilité est supérieure au scanner lorsque le phéochromocytome est extra-surrénalien , malin ou métastatique (37 - 104 - 75 - 74 -58 - 51 - 100 - 98 - 10 - 30).

La scintigraphie à la MIBG marquée à l'iode 131, donne des renseignements fonctionnels et permet la discrimination entre un phéochromocytome et les autres types de tumeur surrénalienne.

L'inconvénient de cette méthode est son manque de précision anatomique.

4 - La Résonance Magnétique Nucléaire (R.M.N.)

La R.M.N. est plus performante que le scanner et donne des renseignements anatomiques supérieurs (12 - 73).
La visualisation de petites tumeurs est possible, de même qu'une meilleure exploration des gouttières para-vertébrales et thoraco-abdominales pour les localisations ectopiques (12).

Cet examen ne nécessite pas l'injection de produit de contraste pour visualiser les structures vasculaires (73 - 12 - 26).
La R.M.N. n'impose pas d'irradiation . On peut donc l'utiliser en cas de grossesse ou d'allergie aux produits de contraste.

La R.M.N. présente également un énorme avantage : celui de distinguer parmi différents types de lésions surrénaliennes les adénomes des phéochromocytomes (26).

Actuellement, puisque la R.M.N. n'est pas employée couramment, l'idéal, pour la plupart des auteurs, serait de pratiquer à la fois une scintigraphie à la MIBG marquée à l'iode 131 et une tomodensitométrie (58 - 79 - 11 - 10 - 89 - 51 - 32 - 37).

En effet, les deux examens couplés ont une sensibilité voisine de 100 %. On détient alors la quasi certitude de ne laisser échapper aucune tumeur.

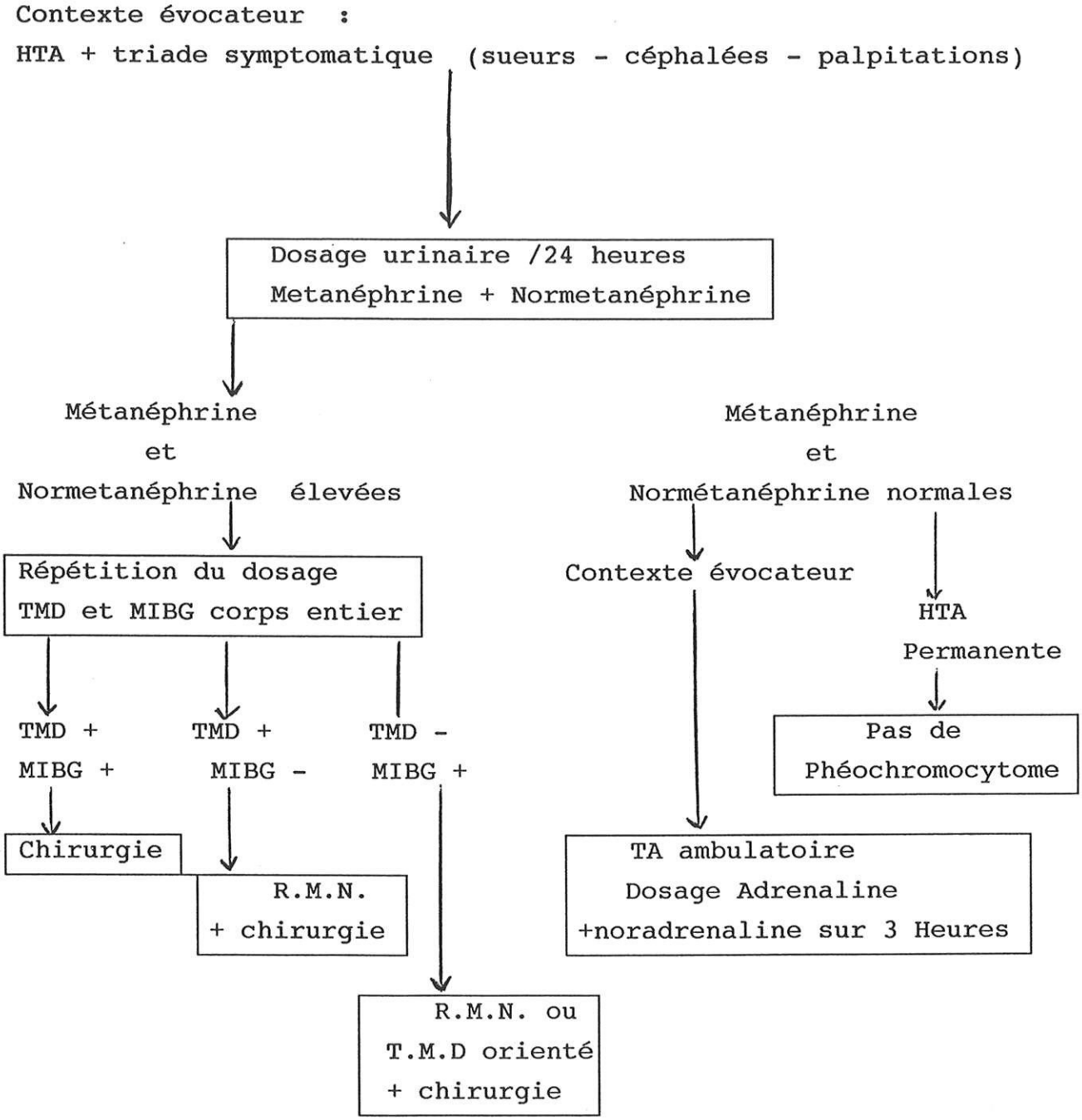


Tableau II : Arbre décisionnel dans le diagnostic de phéochromocytome (16)

VII - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A - MACROSCOPIE

Le phéochromocytome mesure le plus souvent de 1 à 10 cm ; il pèse en moyenne 30 g et peut atteindre le poids de 1 à 3 kg. Il est en principe bien encapsulé. La surface de section de couleur chamois devient rapidement brune par oxydation. Il existe une alternance de zones denses et de zones hémorragiques (surtout centrales) ou kystiques. Sa croissance concentrique conduit à un éclatement du cortex surrénal.

Il est bilatéral et multiple dans 10 % des cas.

B - MICROSCOPIE

C'est une tumeur endocrine centrée sur des vaisseaux avec un grand polymorphisme cellulaire. On observe des masses cellulaires compactes ou alvéolaires , des cordons solides ou trabéculaires , des arrangements cellulaires diffus dans un stroma conjonctif hautement vascularisé. Les cellules sont polygonales ou sphériques et ressemblent à celles de la médullosurrénale normale. Elles sont souvent bi ou multi-nuclées avec des mitoses multiples. On peut voir souvent des cellules géantes.

On distingue quatre types histologiques principaux (34) :

1 - Type alvéolaire géant

Il possède une capsule fibreuse , épaisse , de larges trabécules cellulaires composées de phéochromocytes mûrs à noyaux multiformes et de sinusoïdes importants à parois minces.

2 - Type alvéolaire fin

Il est plus fréquent dans les petites tumeurs. Il est formé de nodules, de cellules plus ou moins évoluées et mal séparées par une membrane indistincte. La capsule est fine, les vaisseaux dilatés et il n'y a pas de sinusoïde.

3 - Type intermédiaire

Il est formé de larges trabécules, de cellules jeunes et de sinusoïdes peu définis.

4 - Les phéochromocytomes malins

Les phéochromocytomes malins représentent 10 % des cas (70) ; mais cette proportion de la malignité augmente quand le site de la tumeur est extra-surrénalien.

Ce sont des tumeurs qui croissent lentement. Ses localisations secondaires sont le foie, les ganglions et les os (surtout les vertèbres, les côtes et le crâne). Ils peuvent envahir localement très largement.

On signale 120 cas en 1974 mais cette valeur est sensiblement sous estimée (25).

Les critères histologiques habituels de malignité sont toujours pris en défaut, comme souvent pour les glandes endocrines. Ni la présence de mitoses, ni l'existence de cellules tumorales dans la capsule ou dans les vaisseaux, ni le pléimorphisme cellulaire et nucléaire, ni la richesse en cellules fusiformes, ne doivent être considérés comme des critères de malignité. Seule l'apparition très tardive de métastases signe cette malignité (16).

Le pourcentage de survie à cinq ans est de 44 % (42).

Les phéochromocytomes intra-surrénaux non expansifs se situent à la limite du macroscopique et du microscopique et restent encapsulés à l'intérieur d'une glande surrénale qu'ils déforment à peine (39).

Les problèmes diagnostiques sont avant tout d'ordre biologique en raison de la faible élimination urinaire des catécholamines et également d'ordre radiologique du fait de la discrétion des anomalies morphologiques surrénaliennes (intérêt de la MIBG).

C - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'hyperplasie des glandes médullosurrénales constitue un aspect anatomique particulier qui a été décrit (CARNEY) chez des sujets porteurs d'une hypertension artérielle et surtout dans les formes associées où la présence d'une autre tumeur poussait à rechercher un phéochromocytome.

Elle se caractérise par une diminution du rapport cortico-médullaire et par la présence de tissu médullaire dans les ailes de l'organe.

Elle peut précéder le phéochromocytome ou rester isolée (70). On peut extraire de la pièce d'exérèse des catécholamines qui ont une concentration par gramme de tissu très supérieure à la concentration normale.

Ce n'est pas une véritable tumeur, mais un excès de tissu glandulaire qui conserve des caractères organoïdes.

VIII - FORMES FAMILIALES

10 % des phéochromocytomes sont familiaux.

L'étude génétique de ces familles montre que le mode de transmission le plus probable est dominant puisque cette transmission est égale dans les deux sexes et se fait de père en fils , et que 50 % des enfants sont atteints. La pénétrance du gène serait variable.

Dans les formes familiales, les tumeurs sont souvent multiples (35 à 56 %) et bilatérales (48 %) (88).

IX - PATHOLOGIES ASSOCIEES

Le phéochromocytome est associé dans 10 % des cas avec d'autres maladies :

1 - Les Néoplasies Endocriniennes Multiples
2 - la Neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN
3 - La Maladie de VON HIPPEL-LINDAU

1 - Les Néoplasies Endocriniennes Multiples

On parle de M.E.N. ou Néoplasies Endocriniennes Multiples pour désigner un syndrome souvent familial dans lequel deux ou plusieurs glandes sont touchées chez le même individu en même temps ou successivement (101).

Trois associations sont plus fréquentes et bien individualisées :

Type I : Syndrome de WERMER

Il comporte l'association de deux ou plusieurs tumeurs parmi lesquelles une atteinte para-thyroïdienne, une atteinte pancréatique, une atteinte hypophysaire antérieure, une hyperplasie du cortex surrénalien secondaire à la sécrétion d'ACTH par la lésion pituitaire et rarement des tumeurs carcinoïdes.

Type II : Syndrome de SIPPLE

Il associe un carcinome médullaire thyroïdien, un phéochromocytome et une hyperparathyroïdie.

Type III : Syndrome de GORLIN

Il comporte tous les éléments du syndrome de SIPPLE avec en plus un syndrome dysmorphique et une neurofibromatose multiple.

Certains auteurs ont attiré l'attention sur la scintigraphie au MIBG dans ces tumeurs (61 - 99).

Ces tumeurs ont été considérées comme des tumeurs du système APUD.

Le système APUD est un concept proposé par PEARSE en 1966.
Il regroupe un ensemble de cellules issues de la crête neurale, réparties dans de nombreux tissus (glandes endocrines, tube digestif, épithélium du revêtement cutané...) que certains caractères communs permettent de réunir en un véritable système :

- le pouvoir de capter les amines et leurs précurseurs
- la présence d'amino-acide décarboxylase
- l'origine embryologique dans la crête neurale.

Ces cellules sécrètent pour la plupart des amines ou polypeptides et des hormones.
Actuellement, il existe des doutes sur plusieurs points concernant la validité de la théorie APUD. Tout d'abord, toutes les cellules APUD ne sont pas d'origine neuro-ectodermique. Ensuite, la fonction APUD de ces cellules n'est pas liée à la production d'hormones peptidiques et enfin, certaines tumeurs sécrétant une hormone ectopique, ne possèdent pas les caractéristiques APUD (31).

2 - La Neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN

Les phéochromocytomes peuvent survenir dans le cadre d'une Maladie de RECKLINGHAUSEN plus souvent qu'avec la Maladie de VON HIPPEL-LINDAU.

3- La Maladie de VON HIPPEL-LINDAU

Le phéochromocytome peut survenir dans le cadre d'une maladie de VON HIPPEL-LINDAU (sera étudiée ultérieurement).

X - TRAITEMENT

Le seul traitement curatif des phéochromocytomes est l'exérèse chirurgicale.

La prémédication doit être rigoureuse pour limiter les risques de l'induction anesthésique.

Au cours de l'intervention, la manipulation de la tumeur doit être douce afin d'éviter les poussées tensionnelles par libération des catécholamines tumorales.

La palpation des deux surrénales, l'exploration de la chaine sympathique et de la région située le long de l'aorte devront être effectuées (70).

Le traitement complémentaire des phéochromocytomes malins est encore mal codifié. Les métastases sont radio-résistantes. La chimiothérapie semble peu efficace et on essaye actuellement une irradiation sélective après repérage du tissu tumoral par la MIBG marquée à l'Iode 131. La dose administrée habituellement est de 100 à 200 mCi, tous les trois à six mois (36). La dose cumulative totale est de 800 à 900 mCi.

L A M A L A D I E D E V O N H I P P E L - L I N D A U

I - DEFINITION ET CONCEPT DE PHACOMATOSE

La Maladie de VON HIPPEL-LINDAU est une maladie héréditaire rare, transmise sur un mode autosomique dominant.

Sa fréquence est évaluée à environ 1/100 000 (64).
Sur treize cas, environ douze sont familiaux et le treizième sporadique (64).

C'est une phacomatose qui se caractérise par de nombreuses tumeurs bénignes et malignes de divers organes et notamment du système nerveux central.

Le terme de phacomatose a été créé par VAN DER HOEVE en 1923 à partir du mot grec "phacos" qui signifie lentille.

La pathogénie générale des phacomatoses a fait l'objet de nombreux travaux. ANDRE, PICARD et JACQUIER (3) en précisent les mécanismes en 1980 de la façon suivante :

Deux mois sont nécessaires à la mise en place des trois feuillets embryonnaires et définissent l'embryogénèse.
A partir de ces feuillets, sont édifiés les différents organes résultant de croissances, migrations et différenciations cellulaires. La coordination rigoureuse dans le temps et l'espace dépend principalement du phénomène d'induction, processus par lequel un groupement cellulaire, dit "inducteur" provoque la différenciation d'un autre groupe cellulaire dit "compétent".
Pour être compétentes, les cellules subissent une pré-différenciation qui les place en "état de détermination".
La différenciation cellulaire qui aboutit à la synthèse de protéines spécifiques est le résultat de la tranmission d'informations par l'intermédiaire d'ADN et d'ARN dépendant des gènes de structure.
Leur mise en jeu est contrôlée par des gènes régulateurs, n'intervenant qu'à des moments et en des sites précis.

Ainsi, le développement des organes dépend d'une suite de réactions en chaine rigoureusement ordonnancée par deux mécanismes de contrôle, l'un génétique (gène de structure et gène régulateur), l'autre épigénique (induction, régression, migrations cellulaires).

Les phacomatoses sont des anomalies du développement embryonnaire survenant à la fin du premier mois.

L'agent dysembryogénétique agit soit sur les cellules du blastomère qui constitue l'inducteur primaire, responsable de la différenciation des feuillets, soit sur les premières ébauches issues de ces feuillets. Que sa structure soit anormale ou que son action s'exerce trop précocément sur des cellules incompétentes, ou trop tardivement sur des ébauches non réceptives et l'inducteur ne joue plus son rôle.

Les phacomatoses peuvent être héréditaires ou acquises à la suite d'une mutation génique ou d'un processus épigénique (embryopathie).

Les phacomatoses, d'abord caractérisées par la présence de tâches lenticulaires et de petites néo-formations cutanées , oculaires, et encéphaliques sont actuellement considérées comme des affections dysgénétiques portant sur un ou plusieurs feuillets primordiaux (Ectoderme, Mésoderme, Entoderme).

La classification des phacomatoses se fait selon le feuillet atteint de façon exclusive ou seulement prépondérante. Il est également usuel de différencier les formes généralisées et les formes régionales.

Feuillet embryonnaire principalement atteint	*Phacomatoses correspondantes*
Ectoderme	*Sclérose tubéreuse de Bourneville* *Neurofibromatose de Recklinghausen* *Syndrome des neurones muqueux multiples* *Polyadénomatoses endocriniennes* *Glomangiomatoses familiales* ** Glomangiomatoses régionales* *Mélanose neuro-cutanée, * naevus de Ota* *Naevomatose baso-cellulaire*
Mésoderme	*Von Hippel Lindau* *Angiomatose télangiectasique de Rendu-Osler* ** Angiomatose encéphalotrigéminée de Sturge-Weber* ** Angiomatose rétino-mésencéphalique de Bonnet Dechaume et Blanc* ** Angiomatose cutanéo-médullaire de Cobb* ** Syndromes de Klippel-Trenaunay* *Blue Rubber Bled Naevus* ** Syndrome de Maffuci* *Lipomatose multiple (Roch-Leri...)* *Dysplasie fibreuse d'Albright*
Entoderme	** Polypose rectocolique* *Syndrome de Gardner* *Lentigénose périorificielle de Peurtz-Jeghers* *Syndrome gliome-polypose (Turcot)*

** Les formes précédées d'un astérisque correspondent aux formes régionales, les autres aux formes diffuses.*

TABLEAU III : CLASSIFICATION DES PRINCIPALES PHACOMATOSES (J.M ANDRE, L. PICARD, A. JACQUIER) (2)

II - HISTORIQUE

PANAS et **REMY** décrivent en 1879 chez plusieurs membres d'une même famille des lésions rétiniennes (attribuées à des décollements kystiques).

Il faut attendre l'année 1904 pour que soit publiée sous le nom de **VON HIPPEL** l'observation d'un sujet ayant présenté des accidents rétiniens à répétition.

VON HIPPEL(40) attribue au départ ces lésions à une malformation vasculaire, mais en 1911, il revient sur sa première hypothèse et affirme la nature tumorale de l'atteinte rétinienne sur des preuves histologiques. L'autopsie de ce patient, décédé à l'âge de 47 ans, permet de découvrir une tumeur de l'hémisphère cérébelleux droit, située près de la pointe du rocher ainsi que des kystes pancréatiques et rénaux.

C'est en 1926 qu'**AVRIL LINDAU** (60) démontre la fréquence des atteintes cérébello-rétiniennes dans cette maladie et prouve leur association à des lésions viscérales. Il constate en outre la fréquence de l'atteinte familiale.

En 1927, **SCHUBACH** introduit pour la première fois le terme de maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** et un an plus tard **CUSHING** et **BAILEY** cités par **ESCOUROLLE** et **POIRIER** (28) effectuent la première étude anatomo-clinique sérieuse sur ce sujet et établissent la distinction formelle entre :

- malformations vasculaires (télangiectasies, angiome) et,
- tumeurs vasculaires (hémangioblastomes).

En 1964, **MELMON** et **ROSEN** (67) donnent les critères largement acceptés pour le diagnostic de cette affection " deux hémangioblastomes ou un hémangioblastome associé à une manifestation viscérale ".

En 1987, plus de 500 cas ont été décrits.

En 1990, **MAHER** et Coll. (64) publient la plus grande série de cas qui rassemble 152 nouveaux patients atteints.

III - GENETIQUE

La Maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** est une maladie autosomique dominante avec pénétrance incomplète et expressivité variable.

Elle atteint environ un sujet sur 100 000.

Le rapport des cas familiaux sur les cas sporadiques est de 11,7/1 pour **MAHER et Coll** et 14,4/1 dans la littérature générale.

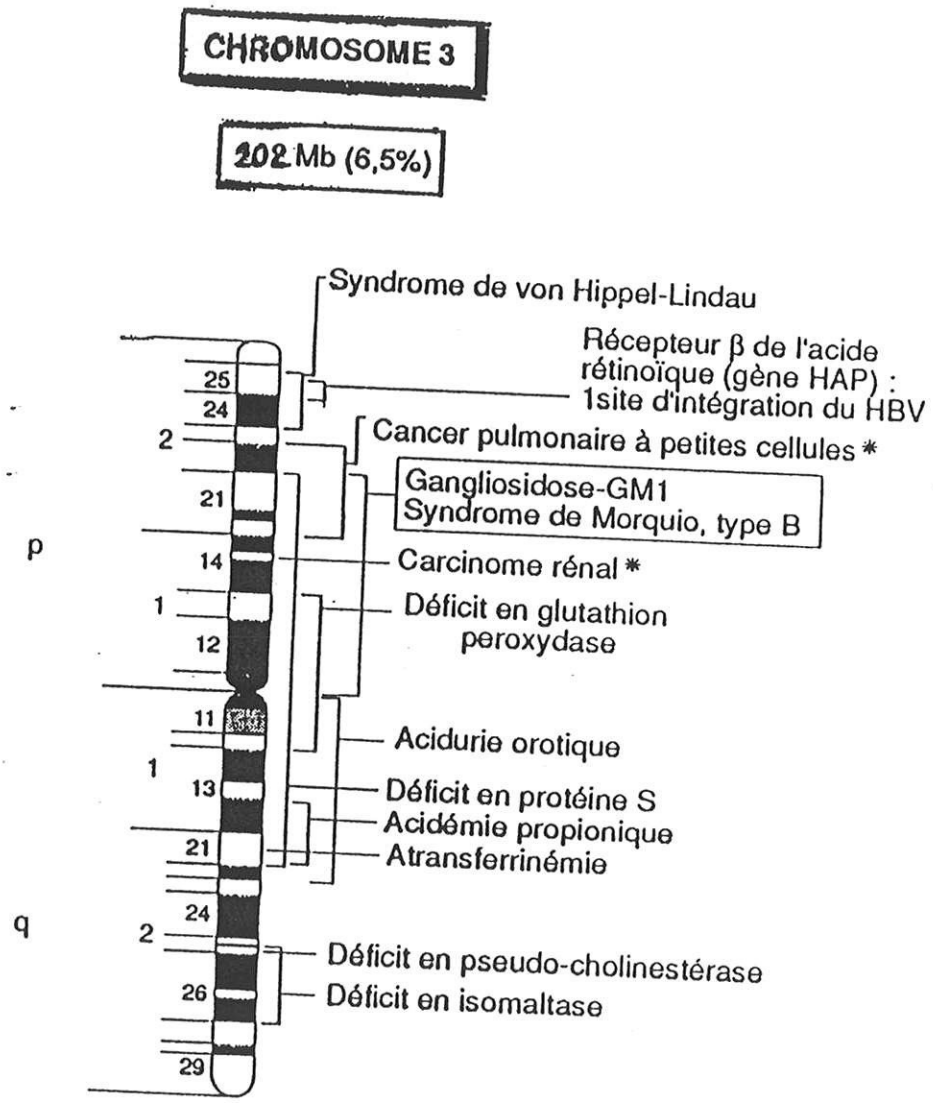
En fait, si l'on inclut les sujets porteurs de deux tumeurs, cette proportion est de 5,2/1 (64).

La transmission se fait par des sujets porteurs du gène, qu'ils aient ou non des tumeurs, selon le mode autosomal dominant (78 - 45 - 82 - 102). Ainsi, il existe des sujets porteurs de tumeurs, nés de parents apparemment indemnes (45).

La certitude de l'absence de tumeurs chez un sujet porteur du gène et apparemment sain ne peut être apportée que par l'autopsie, qui peut révéler des lésions , par exemple, médullaires ou bulbaires passées inaperçues.

En 1988, **SEIZINGER** et Coll. (87) ont cartographié le chromosome responsable de la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU**. Le locus du gène responsable se situe au niveau de la portion distale du bras court du chromosome 3 (3p 24).

KAPLAN J.C., DELPECH M. -
Biologie moléculaire et médecine
Médecine-Sciences. Flammarion, 1989.



Ceci permet d'envisager des diagnostics pré-symptomatiques en utilisant le polymorphisme de longueur des fragments de restriction.

Les études cytogénétiques des tumeurs de la Maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** sont très rares.

JORDAN et Coll. (47) ont trouvé des délétions du bras court du chromosome 3 et des monosomies du chromosome 3 dans plusieurs carcinomes rénaux chez des sujets atteints de la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU**. Cette délétion se retrouve aussi dans les tumeurs rénales non associées à la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU**, et dans d'autres tumeurs. Elle se situe à distance du locus de la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** dans la région p14.

KING et Coll. (53) et **DECKER** et Coll. (21) ont montré une délétion du bras court au niveau du chromosome 3 chez des patients atteints de la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** et porteurs d'un carcinome rénal.

IV - EVENTAIL DES LESIONS POSSIBLES

L'âge moyen de révélation se situe entre 25 et 35 ans, mais il n'y a pas d'âge au delà duquel le risque de présenter un ou plusieurs symptômes de la maladie devienne nul.

Les lésions les plus précoces sont oculaires et cérébelleuses.

Les études statistiques globales ont également permis de mettre en évidence que les deux sexes sont également touchés par la maladie. Il n'y a pas de prédominance raciale ou géographique de la maladie (18).

A - LESIONS OCULAIRES

Les lésions oculaires constituent dans les 2/3 des cas les premiers signes de la maladie.

Elles sont bilatérales dans 30 à 50 % des cas (56).

Il s'agit d'hémangioblastome de la rétine, connu également sous le nom d'angiomatose rétinienne. La tumeur siège habituellement en périphérie de la rétine et se développe dans la couche plexiforme.

L'atteinte se traduit par une baisse de l'acuité visuelle, lente ou brutale, souvent accompagnée de sensation de brouillard visuel.

C'est grâce au fond d'oeil d'une part et à l'angiographie rétinienne d'autre part que sont visualisés les hémangioblastomes rétiniens (8).

B - LESIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

* Les hémangioblastomes de la fosse postérieure :

Les hémangioblastomes cérébelleux représentent 2 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales pour CUSHING (19). Leur fréquence au cours de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU est de 36 % pour HORTON (44).

La localisation hémisphérique est de loin la plus fréquente devant les localisations vermiennes ou du plancher du quatrième ventricule.

Ces tumeurs occasionnent céphalées, hypertension intra-crânienne et polyglobulie dans 20 % des cas.

*** Les hémangioblastomes rachidiens :**

Ils sont moins fréquents, avec 4 % de localisation intra-médullaire, parfois associés à une syringomyélie.

Les localisations radiculaires et extra-durales sont encore plus rares.

Le diagnostic topographique est radiologique et repose sur les examens suivants :

1 - La recherche d'un hémangioblastome du cervelet :

1.1 **La gamma-encéphalographie** , on peut voir soit une hyperfixation très dense dans la fosse postérieure en cas de tumeur, soit l'examen est normal lorsqu'il s'agit d'un kyste.

1.2 **La tomodensitométrie cérébrale** semble fournir des images typiques des lésions cérébelleuses et permet de distinguer les différentes formes macroscopiques des hémangioblastomes.

En effet, les kystes donnent préférentiellement des images hypodenses tandis que les tumeurs solides apparaissent isodenses ou discrètement hyperdenses (5).

Cet examen permet en outre d'évaluer l'effet de masse des tumeurs et d'affirmer une éventuelle hypertension intra-crânienne.

Dans un deuxième temps, l'utilisation de produit de contraste permet de confirmer la très importante vascularisation des lésions qui apparaissent homogènes.

Ces aspects permettent de différencier les hémangioblastomes des kystes arachnoïdiens, qui demeurent hypodenses après injection du produit de contraste.

A lui seul, le scanner ne permet pas de détecter toutes les lésions cérébelleuses de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU, mais il permet en tout cas d'orienter l'artériographie.

1.3 L'artériographie vertébrale est l'examen primordial de l'exploration des hémangioblastomes de la fosse postérieure.

Au temps précoce, elle visualise les artères participant à la vascularisation de la tumeur, ce qui permet de mieux la situer, tandis qu'à un temps plus tardif, elle dessine littéralement la tumeur sous forme d'un fin lacis de vaisseaux entremêlés, associé à des flaques vasculaires denses et homogènes.

Ce temps permettra donc de juger du volume de la tumeur et de son siège précis.

Au temps veineux, les veines de drainage apparaissent dilatées, s'étendant parfois loin de l'hémangioblastome (23).

1.4 L'imagerie par résonance magnétique permet de visualiser la tumeur du cervelet et ses rapports avec l'aqueduc de Sylvius et le quatrième ventricule.

La lésion cérébelleuse se traduit sur les images pondérées en T1 par un hypospinal dont la taille et le siège peuvent être déterminés avec précision.

2 - La recherche d'une lésion médullaire

2.1 La myélographie à l'amipaque peut montrer une grosse moelle localisée ou une irrégularité, dues à l'hypervascularisation en regard de la lésion.

Elle n'est cependant pas décisive et peut être normale même s'il est cliniquement évident qu'il existe une atteinte médullaire.

2.2 La tomodensitométrie rachidienne peut améliorer les résultats en montrant en particulier le siège lésionnel.

Elle n'a d'intérêt que si elle est couplée à l'examen précédent.

2.3 L'artériographie médullaire apporte de précieux renseignements puisqu'il s'agit d'une tumeur vasculaire, mais c'est un examen très lourd qui ne peut en aucun cas servir au dépistage de la lésion.

L'image artériographique est extrêmement évocatrice. C'est en effet l'injection en un temps, régulièrement croissante et durable définissant avec netteté la néoformation qui permet de différencier l'hémangioblastome de l'angiome, dont les vaisseaux entremêlés s'opacifient successivement sans qu'à aucun moment ne persiste une opacification complète de la malformation.

Un autre intérêt de l'artériographie médullaire est de permettre le repérage pré-opératoire des pédicules nourriciers de la tumeur ainsi que ses voies de drainage.

2.4 L'imagerie par résonance magnétique donne les meilleurs renseignements et permet de visualiser, le cas échéant, une syringomyélie et les rapports avec un éventuel hémangioblastome associé. Elle précise l'étendue lésionnelle.

Certaines techniques (coupes pondérées en T1) sont les plus aptes à mettre en évidence une cavité syringomyélique.
Il s'agit d'un hypospinal intra-médullaire d'extension variable, dont la morphologie oriente vers une cavité syringomyélique simple (image régulière sans allongement de T1 et T2), ou vers une tumeur intra-médullaire (image régulière, bosselée, multiple, avec allongement de T1 et T2 (77).
On peut la répéter sans danger : c'est donc un élément important de surveillance.

C - LESIONS VISCERALES

Les atteintes viscérales sont variées quant à leurs localisations et natures histologiques.

Elles ne sont pas spécifiques et ce sont leurs associations entre-elles ou à un hémangioblastome, ou encore le caractère familial qui incitent à les inclure dans le cadre de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU.

	NATURE DES LESIONS	DIAGNOSTIC CLINIQUE Nbre de cas	DIAGNOSTIC A L'AUTOPSIE Nbre de cas	FREQUENCE A L'AUTOPSIE %
REIN	Kyste	1	17	59
	Adénocarcinome	5	17	59
	Angiome	0	2	7
MEDULLO-SURRENALE	Phéochromocytome	2	5	17
PANCREAS	Kyste	1	21	72
	Adénome	1	2	7
	Adénome langerhansien	0	0	0
FOIE	Kyste	0	5	17
	Angiome	0	2	7
	Adénome	0	1	3
RATE	Kyste	0	2	7
	Angiome	0	1	3
POUMON	Kyste	0	1	3
	Angiome		1	3
CORTICO-SURRENALE	Angiome	0	1	3
	Adénome	0	1	3
	Hyperplasie	0	2	7
OS	Angiome	0	1	3
EPIDIDYME	Kyste	2	2	7
	Adénome	0	3	10
OVAIRE	Kyste	0	1	3
	Angiome	0	1	3

TABLEAU IV : Lésions trouvées par HORTON à l'autopsie de sujets atteints de la maladie de VON HIPPEL

En dehors de l'adénocarcinome rénal ou tumeur de GRAWITZ, la plupart des lésions sont bénignes et essentiellement de type kystique, angiomateux, adénomateux.

S'il existe environ 25 lésions viscérales décrites en dehors de l'atteinte rétinienne et cérébelleuse, le phéochromocytome et l'adénocarcinome rénal expliquent pratiquement toute la morbidité et la mortalité de cette maladie.

1 - Atteintes rénales et maladie de VON HIPPEL-LINDAU

1.1 Particularités

Rencontrée selon GILLOZ et Coll. (33), LEVINE et Coll. (59) chez plus de 35 % des patients présentant une maladie de VON HIPPEL-LINDAU, l'atteinte rénale est la lésion viscérale la plus fréquemment associée à la maladie.

L'adénocarcinome rénal survient précocément dans ce cadre avec un pic de fréquence vers l'âge de 41 ans pour CHRISTENSEN et Coll. (13).

Il est habituellement découvert une dizaine d'années plus tardivement que les hémangioblastomes cérébelleux et rétiniens.
Mais cette notion classique doit être nuancée, car d'une part, la pratique de bilans rénaux systématiques au sein de la famille de patients atteints de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU permet de découvrir des adénocarcinomes rénaux isolés et souvent asymptomatiques. D'autre part, l'atteinte rénale peut être occasionnellement la première manifestation de la maladie (55).

La topographie corticale et périphérique est quasi-constante.
La petite taille des tumeurs est frappante.

Ces cancers sont bilatéraux dans 15 % des cas contre seulement 1,8 % pour les cancers du rein de l'adulte dans la population générale (33). Cette bilatéralité peut être initiale ou survenir secondairement , parfois plus de dix ans après exérèse controlatérale d'une première tumeur (20).

Ils surviennent avec la même fréquence chez l'homme et chez la femme alors que le sex-ratio est de 3/1 habituellement pour le cancer du rein isolé. Signalons enfin, que le cancer est multi-focal dans trois cas sur cinq (57).

Ces tumeurs rénales malignes sont généralement asymptomatiques et leur découverte peut donc être fortuite, d'où l'intérêt du dépistage systématique des patients atteints de cette maladie et de leur famille.

Cependant, lorsqu'elles s'expriment, le symptome essentiel est l'hématurie typiquement totale et spontanée, parfois accompagnée de douleurs lombaires.

Sur le plan macroscopique, on trouve dans les reins de sujets atteints de maladie de VON HIPPEL-LINDAU, des kystes simples ou multiples, ou des tumeurs malignes.

Des études histologiques récentes ont montré que certains de ces kystes apparemment bénins sont bordés par des cellules claires carcinomateuses. D'où l'importance de surveiller l'évolution des kystes qui peuvent être bénins, de malignité intermédiaire ou carcinomateux (92 - 13 - 7).

L'adénocarcinome dans la maladie de VON HIPPEL-LINDAU a un pronostic sombre, voisin de l'adénocarcinome rénal dans sa forme commune.

Le diagnostic de carcinome rénal associé à cette maladie se fait par échographie rénale , scanner abdominal, urographie intraveineuse et angiographie rénale sélective (46).

1.2 Traitement

Le traitement des tumeurs rénales malignes, dans le cadre de cette maladie fait essentiellement appel à la chirurgie et reste mal codifié (15).

Les attitudes radicales et conservatrices se discutent.

Le traitement chirurgical radical avec mise en place d'une dialyse pose souvent de nombreux problèmes chez des patients jeunes ayant quelquefois perdu des parents atteints de cette maladie.

Certains auteurs comme DAS (20) ont proposé de réaliser une transplantation rénale si le patient est indemne de récidive tumorale à cinq ans , mais là encore de nombreuses difficultés se posent (traitement immuno-suppresseur au long cours...).

A l'opposé, un nombre grandissant d'auteurs comme LOUGHLIN (62), proposent des tumorectomies et une surveillance clinique et radiologique.

Si cette attitude paraît carcinologiquement moins satisfaisante, les résultats à long terme sont peu différents de ceux des traitements radicaux (76).

Enfin, d'autres techniques conservatrices ont été proposées (embolisation artérielle (9) , chimiothérapie intra-artérielle directe), mais le recul est insuffisant.

La multiplicité des attitudes proposées traduit bien l'incertitude des équipes soignantes. L'absence de recul dans les différentes séries empêche de généraliser une conduite. Celle ci reste affaire de cas particuliers et dépend aussi de la docilité des patients à se soumettre aux contrôles réguliers et à accepter une intervention complémentaire en cas d'aggravation des lésions.

Au total, les tumeurs rénales qui sont responsables de la majorité des décés des patients qui ont survécu à leurs lésions cérébrales sont préférentiellement traitées par une chirurgie conservatrice associée à une surveillance étroite. C'est donc dire tout l'intérêt de la détection précoce des lésions rénales solides et kystiques associées à la maladie (17).

1.3 dépistage

- la radiographie standard de l'abdomen sans préparation

Cet examen n'entre pas dans le cadre du dépistage en raison de sa sensibilité insuffisante , mais peut toutefois révéler des calcifications qui commande une exploration approfondie. (Le carcinome rénal est considéré comme associé à des calcifications dans 20 % des cas).

- l'urographie intra-veineuse

Jusqu'à une époque récente, l'urographie intra-veineuse restait la modalité radiologique la plus souvent responsable du dépistage initial des masses rénales.

Mais cet examen nécessite l'injection d'un produit de contraste iodé pouvant occasionner des réactions allergiques parfois fatales . Il faut également tenir compte de l'altération possible de la fonction rénale.

Ces complications doivent être prises en considération dans le choix des examens utilisés pour la surveillance systématique et répétée de patients, parfois seulement susceptibles de présenter une maladie de VON HIPPEL-LINDAU.

- l'échographie rénale

Les techniques d'ultra-sonographie jouent un rôle considérable dans l'évaluation des masses rénales. Mais l'intérêt de cette technique dépend considérablement à la fois de la coopération du patient et de l'expérience de la personne qui la pratique.

Cependant, elle apparaît fiable dans le diagnostic des masses rénales avec une sensibilité pouvant aller jusqu'à 98 % pour certains auteurs (**POLLACK**) et permet dans la majorité des cas de distinguer les tumeurs solides des kystes (**CHYNN**).

LEVINE et **LEE** (57 - 59) rapportent même quelques cas de maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** avec atteinte rénale où l'échographie a permis de visualiser la présence de tumeurs solides dans la paroi des kystes.

La topographie habituellement corticale et périphérique des lésions rénales au cours de la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** constitue un facteur améliorant la sensibilité de cette technique qui peut mettre en évidence des masses de 1 cm de diamètre et qui présente une excellente fiabilité pour les lésions de plus de 2 cm.

L'ultrasonographie ne présente évidemment aucun risque pour le malade et l'on n'aura alors aucun regret d'utiliser une autre méthode d'investigation.

Par ailleurs, l'échographie est très intéressante, car elle permet de diriger la ponction aspiration et de réaliser des ponctions biopsiques.

Ces techniques, réalisées par des mains expérimentées, sont très sûres : aucune morbidité n'est rapportée dans la littérature.

- La tomodensitométrie

Elle nécessite l'injection d'un produit de contraste , et reste difficile à mettre en oeuvre pour un dépistage systématique car cet examen est long et coûteux.

La plupart des auteurs insistent sur l'intérêt de cette méthode pour compléter une investigation sonographique mettant en évidence une masse dont la nature reste indéterminée.

Le pouvoir de définition du scanner est plus élevé que celui de la sonographie, tout particulièrement dans l'exploration des masses rénales multiples, ce qui est fréquent dans la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU.**

Nous n'insisterons pas sur l'intérêt de la tomodensitométrie dans le bilan d'extension loco-régional des adénocarcinomes qui ne présente pas d'originalité dans ce cadre.

D'autres examens (angiographie rénale, scintigraphie) n'ont d'intérêt que dans le bilan d'extension et pré-opératoire, ceci de manière spécifique en fonction de chaque cas personnel.

Au total, l'échographie rénale , par sa fiabilité et sa simplicité de mise en oeuvre constitue l'examen idéal pour effectuer un dépistage systématique et répété des atteintes rénales dans le cadre de la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU.**

Les sujets de plus de 18 ans, apparemment indemnes, mais possédant des antécédents familiaux, ou ceux présentant d'autres atteintes de cette maladie devraient tous bénéficier de cette méthode, et cela annuellement, en raison de l'expression plus ou moins tardive de l'atteinte rénale.

En raison du caractère fréquemment bilatéral des adénocarcinomes rénaux, éventuellement asynchrones, les patients ayant subi une néphrectomie auront une surveillance attentive du rein résiduel.

2 - Phéochromocytome et maladie de VON HIPPEL-LINDAU

L'association d'un phéochromocytome avec la maladie de VON HIPPEL-LINDAU a été décrite pour la première fois par HARBITZ en 1915.

En 1953, GLUSHIEN, MANSUY, LITTMAN (35) font la première revue de la littérature des cas de phéochromocytomes associés à une maladie de VON HIPPEL-LINDAU. Selon MAHER et Coll. (64), 7 % des patients avec maladie de VON HIPPEL-LINDAU développent un phéochromocytome.

Dans leur localisation à la médullosurrénale, les phéochromocytomes associés à cette maladie sont bilatéraux dans un tiers des cas (41), mais ils peuvent également, comme dans la population générale, siéger dans les zones para-aortique supérieure (entre l'aorte et le pédicule rénal) ou para-aortique inférieure (entre l'artère mésentérique inférieure et l'organe de Zuckerkandl).

Dans la majorité des cas, ces phéochromocytomes n'ont pas de traduction clinique mais il est important de savoir les rechercher en raison du risque majeur encouru par les patients lors de l'induction d'une anesthésie, lors d'une intervention chirurgicale, lors d'une angiographie ou lors d'une grossesse si une telle tumeur était méconnue (63).

L'échographie abdominale, le scanner et la scintigraphie au MIBG marquée à l'Iode 131 permettent de localiser les phéochromocytomes mais ce sont les dosages biochimiques qui permettent de porter avec certitude le diagnostic de phéochromocytome.

Le traitement de ces phéochromocytomes est essentiellement chirurgical.

Pour remplacer les glandes enlevées, BARZILAI et Coll. (6) ont proposé de réaliser une transplantation de tissu surrénalien dans un muscle du bras ou de la cuisse des malades opérés.

V - HISTOIRE NATURELLE ET SURVEILLANCE

L'évolution de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU est imprévisible car il s'agit d'une association de lésions à localisations successives et à caractère multiple et récidivant .

Même si le patient est en apparence guéri d'une localisation, il n'est jamais à l'abri d'un incident, soit dans le même territoire, soit du fait d'une autre localisation de la maladie.

Celle-ci comporte à la fois des lésions bénignes cliniquement et histologiquement et des lésions graves , soit par leur nature cancéreuse (adénocarcinome rénal), soit par le risque vital qu'elles comportent (hémangioblastome du système nerveux, phéochromocytome), soit enfin par leur risque fonctionnel (perte de la vision par hémangioblastome rétinien).

Selon MAHER et Coll. (64), l'âge moyen de début est de 26,3 ans.
Les premières lésions à apparaître sont l'hémangioblastome rétinien puis l'hémangioblastome cérébelleux et le carcinome rénal.

Dans sa série :

- 59 % des patients ont eu un hémangioblastome cérébelleux
- 59 % des patients ont eu un hémangioblastome rétinien
- 28 % des patients ont eu un adénocarcinome rénal
- 20 % des patients ont eu un hémangioblastome spinal
- 7 % des patients ont eu un phéochromocytome surrénalien.

L'âge moyen de diagnostic étant de 29 ans pour l'hémangioblastome cérébelleux, 25 ans pour l'hémangioblastome rétinien, et de 44 ans pour l'adénocarcinome rénal.

Vu la grande fréquence de ces différentes lésions, il est essentiel de surveiller ces patients et leur fratrie.

L'équipe de **MAHER** propose de le faire par deux protocoles différents pour les patients atteints de la maladie et les membres à risque de leur famille.

* Les patients atteints :

Examen physique }
Dosages urinaires }
Dosage urinaire des VMA des 24 heures } Annuels
Examen du fond de l'oeil }
Angioscopie ou angiographie à la fluoresceine }

Scanner cérébral ou R.M.N tous les trois ans jusqu'à l'âge de 50 ans
puis tous les cinq ans.

Echographie rénale annuelle (elle doit être plus fréquente en cas de kystes rénaux).

Scanner abdominal tous les trois ans

* Les membres de la famille

Examen physique }
Dosage urinaire }
Examen du fond de l'oeil à partir de l'âge de 5 ans } Annuels
VMA des 24 heures }

Angiographie à la fluoresceine à partir de l'âge de 10 ans jusqu'à l'âge de 60 ans.

Scanner cérébral ou R.M.N de l'âge de 15 à 40 ans
puis tous les 5 ans de l'âge de 40 à 60 ans.

Echographie rénale annuelle

Scanner abdominal tous les trois ans de l'âge de 20 à 65 ans .

VI TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Il n'y a pas de traitement général de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU, mais un traitement ponctuel de chacune des lésions qu'elle provoque.

Certaines peuvent être simplement surveillées (kystes rénaux, pancréatiques, épididymaires).

D'autres doivent être impérativement traitées : hémangioblastomes cérébelleux et rétiniens, adénocarcinome rénal, phéochromocytome.

Les hémangioblastomes extirpables sont traités par exérèse ; les lésions inextirpables de localisations bulbaires et médullaires par exemple, sont laissées à la radiothérapie.

L'hémangioblastome rétinien est traité par cryothérapie (2-4).

Les tumeurs rénales, du fait de leur bilatéralité, posent des problèmes thérapeutiques que nous avons évoqués plus haut : double néphrectomie ou tumorectomie et surveillance notamment des kystes.

Bien que les formes comportant une expression multi-viscérale soient rares, le pronostic général de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU reste très sombre.

Selon MAHER et Coll., en 1990, le décès survient en moyenne à l'âge de 49 ans et il est dû surtout à la tumeur rénale.

Pour HORTON et Coll.,(44), en 1976, dans la moitié des cas environ, le décès est dû aux lésions cérébelleuses et ce malgré les progrés considérables réalisés par la neuro-chirurgie.

Le pronostic pourrait être amélioré dans les formes familiales de la maladie grâce à une surveillance régulière, au moyen d'examens complémentaires simples, non invasifs, permettant une détection et donc un traitement précoce.

ASSOCIATION
CANCER DU REIN ET PHEOCHROMOCYTOME

REVUE DE LA LITTERATURE

I - ASSOCIATION D'UN CANCER DU REIN ET DU PHEOCHROMOCYTOME AVEC LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

Le tableau V rassemble 17 cas publiés entre 1934 et 1981 de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU, comportant l'association d'un adénocarcinome rénal avec un phéochromocytome.

Le nombre est vraisemblablement proche de la réalité puisqu'environ 500 cas ont été publiés, jusqu'en 1980, que 40 % environ des patients ont un adénocarcinome rénal et que 7 % ont un phéochromocytome.

Année	Auteur	Sexe	Age	Lésions viscérales		Atteintes neurologiques et/ou oculaires	Antécédents	Autopsie
				Association phéochromocytome et cancer du rein	Autres			
1934	WOLF WILENS	Masc.	33	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes pancréatiques Kystes rénaux	Hémangioblastome cérébelleux Syringomyélobulbie Hémangioblastome médullaire	Père : tumeur cérébrale	OUI
1953	ADAMS et Coll.	Masc.	40	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes rénaux	Hémangioblastome cérébelleux	NON	Refusée
1964	MELMON et ROSEN	Masc.	37	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes rénaux	Hémangioblastome cérébelleux Hémangioblastome rétinien	OUI	NON
1968	GOLDBERG et DUKE	Masc.	39	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal métastasé	Kystes rénaux Kystes pancréatiques	Hémangioblastome cérébelleux Hémangioblastome rétinien	Mère : Kystes cérébelleux	OUI

Année	Auteur	Sexe	Age	Lésions viscérales		Atteintes neurologiques et/ou oculaires	Antécédents	Autopsie
				Association phéochromocytome et cancer du rein	Autres			
1969	RHO	Masc.	58	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes pancréatiques Kystes rénaux	Hémangioblastome cérébelleux	Fils : Phéochromo--cytome nièce : kyste rénal	OUI
1969	RHO	Masc.	31	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal		Hémangioblastome cérébelleux	OUI	OUI
1969	MULHO--LLAND et Coll.	Fem.	36	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal		Hémangioblastome cérébelleux Hémangioblastome rétinien	NON	NON

Année	Auteur	Sexe	Age	Lésions viscérales		Atteintes neurologiques et/ou oculaires	Antécédents	Autopsie
				Association phéochromocytome et cancer du rein	Autres			
1975	TISHLER	Fem.	38	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes pancréatiques Kystes rénaux	Hémangioblastome cérébelleux	OUI	OUI
1975	LUZINS et Coll.	Fem.	33	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes pancréatiques Kystes rénaux Kystes hépatiques	Hémangioblastome cérébelleux Hémangioblastome rétinien	OUI	NON
1976	ANDERSON et BERGDAHL	Masc.	28	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal		Hémangioblastome Cérébelleux	OUI	NON
1976	HORTON et Coll.	Masc.	56	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes pancréatiques Kystes rénaux	Hémangioblastome cérébelleux hémangioblastome médullaire Syringomyélie	Fils : hémangioblastome cérébelleux	OUI

Année	Auteur	Sexe	Age	Lésions viscérales		Atteintes neurologiques et/ou oculaires	Antécédents	Autopsie
				Association phéochromocytome et cancer du rein	Autres			
1976	LOWDEN et NARRIS	Masc.	56	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes rénaux	Hémangioblastome rétinien	OUI	NON
1977	ROQUE--BRUNE	Masc.	14	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes rénaux	Hémangioblastome cérébelleux Hémangioblastome rétinien	Neveu : tumeur rénale	?
1979	ATUK et Coll.	Fém.	29	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal	Kystes ovariens	Hémangioblastome cérébelleux Hémangioblastome rétinien	OUI	NON
1979	HULL et Coll.	Fém.	29	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal		Hémangioblastome rétinien	?	?
1980	KEES et Coll.	Fém.	31	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal métastasé	Kystes hépatiques Kystes pancréatiques	Hémangioblastome cérébelleux	?	?
1981	LUDMERER et KISSANE	Masc.	39	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal		Hémangioblastome cérébelleux Hémangioblastome rétinien	?	NON

II - ASSOCIATION D'UN CANCER DU REIN ET D'UN PHEOCHROMOCYTOME SANS PREUVE FORMELLE DE MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU.

Le tableau VI rassemble 12 cas publiés entre 1915 et 1987 (43) de patients présentant l'association d'un adénocarcinome rénal à un phéochromocytome avec ou sans autre tumeur viscérale.

Année	Auteur	Sexe	Age	Association cancer du rein et phéochromocytome	Lésions viscérales	Antécédents de la maladie de Von Hippel-Lindau	Autopsie
1915	HARBITZ (38)	Masc	47	Phéochromocytome droit Adénocarcinome rénal gauche bilatéral avec métastases pulmonaires et hépatiques	Adénome Vessie + pancréas	Non	Non
1951	CONLEY et JUNKERMAN (14)	Masc	46	Phéochromocytome gauche Adénocarcinome rénal gauche		Non	??
1954	MINNO et Coll.	Masc	45	Phéochromocytome droit Adénocarcinome rénal		Non	??
1967	Mc Ellistrem (65)	Fem	47	Adénocarcinome droit Phéochromocytome droit		Non	Non

Année	Auteur	Sexe	Age	Association cancer du rein et phéochromocytome	Lésions viscérales	Antécédents de la maladie de Von Hippel-Lindau	Autopsie
1969	SIEGELMAN (90)	Fem	66	Adénocarcinome gauche Phéochromocytome droit	Cancer thyroïdien Hémangioblastome Hépatique	Non	Oui
1975	DEKLERK et Coll. (22)	Masc	35	Phéochromocytome Adénocarcinome gauche		Non	Non
1977	OSAMURA et Coll. (96)	Masc	58	Phéochromocytome gauche Adénocarcinome gauche	Adénome pituitaire		Non
1978	NANCE et Coll. (71)	Masc	55	Phéochromocytome gauche Adénocarcinome rénal gauche Métastases vessie-surrénale Poumons.		Non	
1979	FAIRCHILD (29)	Fem	26	Phéochromocytome		Non	Non

Année	Auteur	Sexe	Age	Association cancer du rein et phéochromocytome	Lésions viscérales	Antécédents de la maladie de Von Hippel-Lindau	Autopsie
1983	DUCATMAN et Coll. (24)	Masc	53	Adénocarcinome rénal Phéochromocytome	Kystes et hémangiome hépatique	Non	Non
1985	TARR et Coll. (95)	Masc	26	Phéochromocytome Adénocarcinome rénal bilatéral		Oui ?	patient vivant
1987	HORBACH et Coll. (43)	Masc	45	Phéochromocytome Adénocarcinome	Kystes pancréas	Oui ?	Patient vivant

Ces cas pourraient correspondre à des formes frustes (encore appelées atténuées) de la maladie.

Les critères exigés par **MELMON** et **ROSEN** dans les années 60 (67) largement acceptés pour affirmer une maladie de VON HIPPEL-LINDAU sont la présence simultanée ou successive de deux hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine ou bien d'un hémangioblastome avec une atteinte viscérale.

Antérieurement, l'équipe d'**ESCOUROLLE** et **POIRIER** (28) avait accepté d'autres critères. Cette équipe juge qu'un hémangioblastome isolé rétinien et cérébelleux est un marqueur de la maladie s'il survient chez un membre d'une famille où existent déjà des cas de cette phacomatose.

Dans les observations rassemblées dans le tableau VI, les patients ont eu des lésions viscérales sans atteinte du système nerveux central.

Comme ce sont des tumeurs fréquentes dans la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** et rarement rencontrées ensembles, par ailleurs, elles posent le problème de leur appartenance à cette maladie. Elles soulèvent donc la question de la nécessité de la présence d'un hémangioblastome pour affirmer le diagnostic de cette phacomatose.

Les douze observations du tableau VI et la notre peuvent correspondre à trois cas de figure :

- une association fortuite et isolée d'un carcinome rénal et d'un phéochromocytome.
- l'association de ces mêmes lésions dans le cadre d'une forme fruste de la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU**
- l'association de ces lésions sans lien avec cette maladie, mais située dans le cadre d'une autre atteinte que nous n'avons pas identifier. Cette hypothèse est très spéculative mais ne peut être formellement écartée d'emblée.

Une réponse au moins partielle peut être donnée par l'observation clinique et épidémiologique et par une étude génétique de biologie moléculaire.

1 - Si l'étude de grande série et de certaines familles atteintes de cette affection révèle des sujets qui ont un cancer rénal et un phéochromocytome , on peut considérer que cette association correspond bien , au moins dans certains cas, à une forme fruste de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU. Nous n'avons pas pu retrouver de tels exemples, mais cette question mériterait d'être posée aux équipes qui s'attachent particulièrement à l'étude de cette maladie comme celle de MAHER et Coll. (64).

Le problème se pose de la même façon pour d'autres associations de tumeurs aussi vues avec cette maladie telle que cancer rénal et kystes pancréatiques par exemple, ou un phéochromocytome et kystes rénaux puisqu'on sait que certains de ces kystes sont de nature carcinomateuse ou peuvent le devenir.

Dans certains cas, il y a trois ou plus de trois lésions évocatrices, associées qui suggèrent plus fortement l'hypothèse de formes frustes. C'est le cas de trois des patients du tableau VI qui ont des kystes rénaux et pancréatiques , en plus de l'association.

2 - Une étude génétique en biologie moléculaire par examen du polymorphisme des fragments de restriction pourrait permettre d'étudier si ces malades sont ou non porteurs du gène responsable de cette phacomatose.

DISCUSSION ET INTERET DE NOTRE OBSERVATION

I - LE PATIENT ETUDIE : A-T'IL UNE MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU?

La survenue d'un adénocarcinome rénal associé à un phéochromocytome de façon isolée ou au cours de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU est donc une situation rare (29 cas répertoriés).

La majorité des cas publiés l'ont été entre les années 1964 et 1985 (4 cas seulement sont antérieurs), peut être parce qu'ils retiennent plus l'attention depuis une trentaine d'années.

L'association présentée dans notre observation clinique est-elle fortuite ou significative ; peut-on l'intégrer dans le cadre de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU ?

Notre patient présente un phéochromocytome, un adénocarcinome rénal et des kystes rénaux. Le bilan qui a été fait montre que :

1 - D'autres lésions viscérales n'ont pour l'instant pas été mises en évidence ; celles-ci, bien que fréquentes, sont le plus souvent cliniquement latentes et peuvent se développer ultérieurement. Par ailleurs, il n'existe pas ici de lésion rétinienne ou cérébelleuse , mais celles-ci peuvent survenir ultérieurement et même très tardivement. La lésion médullaire, souvent cliniquement latente, est en général de découverte autopsique.

2 - L'âge de survenue du cancer rénal chez ce patient est celui des tumeurs sporadiques ,l'âge moyen de découverte d'un adénocarcinome rénal au curs de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU est de 41 ans, pour MAHER (64).

3 - Bien que les autres membres de la famille n'aient pas été explorés cliniquement, l'enquête familiale est restée négative pour des tumeurs cérébrales , oculaires et abdomino-pelviennes.

Ces différentes données nous incitent à penser que ce patient n'est pas atteint de la madadie de **VON HIPPEL-LINDAU**. La réponse définitive à cette question ne peut cependant être donnée que par la constatation de la présence ou de l'absence du gène pathologique.

II - INTERET DE CETTE OBSERVATION

Cette observation présente trois intérêts qui tiennent à la possible association d'autres tumeurs avec un cancer rénal et notamment dans le cadre de la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU**.

1 - Tout carcinome rénal bilatéral et multifocal chez un sujet jeune doit inciter à faire rechercher d'autres localisations possibles de cette phacomatose : hémangioblastome, tumeurs kystiques du pancréas, du foie ...et surtout un phéochromocytome.

La recherche de signes neurologiques , ophtalmologiques et/ou cardio-vasculaires doit être faite par un examen clinique soigneux. Eventuellement s'il y a des signes d'appel, on pratiquera des examens complémentaires atraumatiques :

* scanner cérébral
* résonance magnétique nucléaire
* Scintigraphie à la MIBG I 131
* Dosage des dérivés methoxylés sur urines des 24 H
* Fond d'oeil et angiographie à la fluorescéine.
* Scanner abdominal.

2 - Chez un patient avec un carcinome rénal, toute symptomatologie cardio-vasculaire anormale doit faire évoquer et rechercher un phéochromocytome.

Une enquête familiale est également nécessaire afin de d'étayer le diagnostic et de dépister pour traiter assez tôt les autres membres de la famille atteints.

Au temps opératoire, on peut vérifier que le pancréas ou d'autres organes sont indemnes.

Il faut garder en mémoire que le phéochromocytome lorsqu'il existe , même s'il est latent cliniquement, peut faire courir de gros risques.

Lors de l'intervention de notre patient, il y a effectivement eu un pic hypertensif jugé comme anormal par l'anesthésiste qui l'a surveillé (Docteur CEYRAT).

Le cancer du rein peut être associé à un phéochromocytome dans ou hors de la maladie. L'intérêt de dépister ce phéochromocytome qui peut être homo ou contro-latéral par rapport à la tumeur réside aussi dans le fait que 10 % sont malins. Ceci peut justifier dans certains cas l'exérèse de la surrénale correspondante au rein atteint et de l'étudier attentivement puisque les tumeurs peuvent être très petites comme dans notre observation et que par ailleurs, on trouve dans cette glande dans environ 10 % des cas des métastases du carcinome rénal.

3 - Dans l'attente d'une étude par marqueurs génétiques, il est souhaitable de surveiller ce patient comme d'autres qui auraient une histoire analogue, selon un protocole qui se rapproche de celui proposé par **MAHER et Coll.** :

- examen clinique annuel
- examen urinaire et dosage urinaire des dérivés méthoxylés annuel
- fond d'oeil annuel
- scanner cérébral, et d'autres examens complémentaires au moindre signe d'appel orientant notamment vers le système urinaire, cardio-vasculaire et le système nerveux central.

C O N C L U S I O N

On signale dans la littérature médicale de plus en plus des cancers associés entre-eux.

Auparavant, on jugeait ces associations fortuites. Actuellement, on décrit de nombreux syndromes anciens ou plus récents dans lesquels des tumeurs sont regroupées. Le cancer rénal peut s'associer au phéochromocytome soit dans le cadre de la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU**, soit hors de ce cadre.

Chez un patient porteur d'un adénocarcinome rénal, d'un phéochromocytome et de kystes rénaux, nous avons suspecté une maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** qui n'a pas été confirmée par la constation d'autres lésions évocatrices, surtout du système nerveux central et du fait l'absence d'atteinte d'autres membres de la famille.

Il sera utile de surveiller ce patient de façon attentive notamment à la recherche de lésions rétiniennes et cérébelleuses.

Il serait souhaitable de pratiquer un examen de biologie moléculaire pour établir définitivement s'il est ou non atteint de cette phacomatose.

L'examen de la littérature a montré l'intérêt de penser à la maladie de **VON HIPPEL-LINDAU** dans certaines associations tumorales , l'importance d'un suivi codifié des patients à risque.

Un autre intérêt est de rechercher lors du bilan pré-opératoire d'un cancer rénal un phéochromocytome au moindre signe d'appel et éventuellement de prélever la surrénale homo-latérale en cas de doute.

Ces différents problèmes illustrent bien la nécessité d'un travail pluri-disciplinaire.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALEXANDRE J. H., BOUILLOT J.L. -
Chirurgie des phéochromocytomes. Approche à propos de 17 cas.
J. Urol., 1989 ; 95 : 283 - 287.

2 - AMALRIC P. -
Cappillary micro-angiography and laser photocoagulation in von Hippel-Lindau disease
Bull. Mem. Soc. FR. Ophtalmol., 1981 ; 93 : 76 - 80.

3 - ANDRE J.M, PICARD L., JACQUIER A. -
Les phacomatoses.
Phlébologie, 1980 ; 93 : 7 - 20.

4 - ANNESLEY W.H., LEONARD B.C. -
Fifteen year review of treated cases of retinal angiomatosis.
Trans. Am. Acad. Ophtalmol., 1977 ; 83 : 446 - 453.

5 - BALERIAUX-WAHA D., RETIF J., NOTERMAN J.,TERWINGHE G.
MORTELMANS L.L., DUPONT M.G. -
Computed tomography scanning for the cerebellar and spinal lesions of Von Hippel-Lindau disease.
Neuroradiology , 1978 ; 14 : 241 - 244.

6 - BARZILAI D., DICKSTEIN G., KANTER Y.,PLAVNICK Y., SCHRAMEK A. -
Complete remission of Cushing's disease by total bilateral adrenalectomy and adrenal autotransplantation.
J. Clin. Endocr. Metab. , 1980 ; 50 : 853 - 860.

7 - BLIGHT J.R., BIGGERS R.D., SODERDAHL D.W., BROSMAN S.A., LAMIELL J.M., RALEIGHT E.N. -
Bilateral renal masses.
J. Urol. 1980 ; 124 : 695 - 700.

8 - BONNET M., GARMIER G. -
Treatment of retinal capillary angiomas of Von Hippel-Lindau disease.
J. Fr. Ophtalmol., 1984 ; 7 : 545 - 555.

9 - BRUNETON J.N., BROUSSIN J., DROUILLARD J.,DILHUYDY M.H. -
Selective of symptomatic controlateral metastases in treatment of carcinoma of the kidney : report of two cases.
J. Urol., 1980 ; 124 : 913

10 - CHARBONNEL B.,COORNAERT S., TELLIER J.L., PELTIER P., CHATAL J.F. -
Localisation des phéochromocytomes par la scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine. Comparaison avec la tomodensitométrie.
Presse Med., 1984 ; 863 - 866.

11 - CHATAL J.F., CHARBONNEL B. -
Comparison of iodobenzylguanidine imaging with computed tomography in locating pheochromocytoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985 ; 61 : 769 - 772

12 - CHEVALIER P., DEJAEGER C., ROVANI X., VAN VIET H., BAUTIER P., PANNIER B., MOUSSEAUX E., LAGNEAU P., RULLIERE R. -
L'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic des phéochromocytomes.
Ann. Cardiol. Angeiol., 1990 ; 39 : 153 - 156.

13 - CHRISTENSON P.J., CRAIS J.P., BIBRO M.C., O'CONNELL K.J. -
Cysts containing renal cell carcinoma in Von Hippel-Lindau disease.
J. Urol., 1982 ; 128 : 798 - 800.

14 - CONLEY J.E., JUNKERMAN C.L. -
Lack of specificity of piperoxan hydrochloride test for adrenol medullary tumors
JAMA, 1951 ; 147 : 921 - 923.

15 - CONQUY S., STEG A., FERRY M. -
Cancer du rein bilatéral chez une patiente atteinte d'une maladie de Von Hippel-Lindau.
Ann. Urol., 1987 ; 21 : 350 - 352.

16 - CORVOL P. -
Arbre décisionnel dans le diagnostic d'un phéochromocytome.
Abstract cardio, 1989 ; 43 : 21 - 22.

17 - CRAWFORD E.D., HENNING D.C.,WENDEL R.G. -
Renal cell carcinoma in a horseshoe kidney associated with Von Hippel-Lindau disease.
J. Urol., 1979 ; 121 : 677 - 678.

18 - CUENDET J.F. -
Les phacomatoses. Aspects ophtalmologiques et génétiques.
3ème journée Européenne des pédiatres de Langue Française.
Gèneve : Karger, 1961 ; 2 : 253 - 271

19 - CUSCHING H., BAILEY P. -
Tumors arising from blood vessels of the brain. Angiomatous malformations and haemangioblastomas.
Springfield , Charles C. Thomas Edit., 1928 ; 219.

20 - DAS S., EGAN R.M., AMAR A.D. -
Von Hippel-Lindau syndrome with bilateral synchronous renal cell carcinoma.
Urology, 1981 ;18 : 599 - 600.

21 - DECKER H. JH., NEUMANN HPH., WALTER T.A., SANDBERG A.A. -
3p involvement in a renal cell carcinoma in Von Hippel-Lindau syndrome : region of tumor breakpoint clustering on 3p ?
Cancer Gènet Cytogènet. , 1988 ; 33 : 59 - 65

22 - DEKLERK D.P., CATALONA W.J., NIME F.A., FREEMAN C. -
Malignant pheochromocytoma of the bladder : the late development of renal cell carcinoma.
J. Urol., 1974 ; 113 : 864 - 868.

23 - DJINDJIAN R., HURTH M., HOUDARD R. -
Hémangioblastomes médullaires et maladie de Von Hippel-Lindau
Société Française de Neurologie, 1971 ; 495 - 510.

24 - DUCATMAN B.S., SCHEITHAUER B.W., HEERDEN V.J.A, SHEEDY P.F. -
Simultaneous pheochromocytoma and renal cell carcinoma report of a case and review of the literature.
Br. J. Surg. 1983 ; 415 - 418.

25 - DUCORNET D., BACOURT F., GENSOUS D., JACQUILLAT C., DUPREY J., TCHERDAKOFF P. -
Les phéochromocytomes malins. Une observation.
Presse médicale , 1985 ; 14 : 147 - 150.

26 - DUNNICK N.R. -
CT and MRI of adrenal lesions
Urol. Radiol., 1988 ; 10 : 12 - 18

27 - EDITORIAL -
Iodobenzylguanidine for location and treatment of phaechromocytoma.
Lancet, 1984 : i : 905 - 907.

28 - ESCUROLLE R., POIRIER J. -
La maladie de Von Hippel-Lindau.
Rev. Prat., 1970 ; 20 : 4439 - 4453.

29 - FAIRCHILD R.S., KYNER J.L., HERMRECK A. -
Neuroblastoma , pheochromocytoma and renal cell carcinoma : Occurence in a single patient.
JAMA, 1979 ; 242 : 2210 - 2211.

30 - FOURNIER P. , GOUPIL M.,TCHERDAKOFF P., BRUNEAU M., FOUACHE Y. BACOURT F., LEROY-TERQUEM E., BOURDARIAS H. -
Localisation topographique des phéochromocytomes . Intérêt de la méta-iodo-benzyl-guanidine.
Le Concours Med., 1989 ; 111 : 1365 - 1369.

31 - FROMAN L.A.-
Les manifestatioins endocrines des affections néoplasiques .
Principe de médecine interne, T.R.,HARISSON. 4ème Ed. Fr. 1988, 1597 - 1600

32 - GARNIER L.F, COSNAY P. ,MOCQUET B., DOLL G. , ROBIN P. , BAULIEU J.L., FAUCHIER J.P., RAYNAUD P.A., VANDOOREN M., BROCHIER M. -
Limites de la scintigraphie à la MIBG pour localiser les phéochromocytomes.
Ann. Cardiol. Angeiol., 1988 ; 37 - 147 - 151.

33 - GILLOZ A., LE MEUR P., HERITIER P., RICHARD A., ROUSSET H., ESTOUR B., BOUDAREL J. -
Le cancer du rein dans le cadre de la maladie de Von Hippel-Lindau.
Journal d'Urologie, 1986 ; 92 - 165 - 169.

34 - GIORDANO-GUERRINI S. -
Contribution à l'étude de l'association phéochromocytome-angiomatose.
Thèse Médecine Marseille (80p) 1970.

35 - GLUSHIEN A.S., MANSUY M.M., LITTMAN D.S. -
Phéochromocytoma.
Am. J. Med., 1953 ; 14 : 318 - 327.

36 - GUO J.Z., GONG L.S., CHEN S.X. , LUO B. ,XU M.Y. -
Malignant pheochromocytoma. Diagnosis and treatment
in fifteen cases.
J. Hypertens. 1989 ; 7 : 261 - 266.

37 - HAOUZI A., DANCHIN N., RENOULT E., SELTON SUTY C., ANREIN D.,
MATHIEU P., KESSLER M., CHERRIER F. -
Phéochromocytomes à localisation cardiaque. Echec des méthodes
diagnostiques non invasives classiques.
Arch. Mal. Coeur. 1989 ; 82 : 97 - 100

38 - HARBITZ F. -
Tumors of the sympathic nervous system and the medulla of the
adrenal glands, especially malignant methoblastoma
Arch. Intern. Med. 1915 ; 16 : 312 - 329

39 - HERMANN H., FROMENT R., PERRIN A., NORMAND J., MORNEX R. -
Les phéochromocytomes intra-surrénaux non expansifs.
Arch. Mal. Coeur, 1961 : 54 : 69 - 80.

40 - HIPPEL E.VON. -
Uber eine sehr seltene Erkrankung der Netzhant klinische
Beobartungen.
Arch. J. Ophtalmol, 1904 ; 59 : 83 - 106

41 - HOFFMAN R. W., GARDNER D.W., MITCHELL F.L. -
Intrathoracic and multiple abdominal pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease.
Arch. Intern. Med., 1982 ; 142 : 1962 - 1964.

42 - HOOVER E.L.,WEAVER W.L. -
Recent advances in the surgical managment of pheochromocytoma
NJ. Nath. Med. Assoc.,1989 ; 81 : 777 - 779.

43 - HORBACH L.M. , BRENNINKMEYER J. -
A forme fruste of von Hippel-Lindau disease : a combinaison of adrenal pheochromocytoma and ipsilateral renal cell carcinoma. A case report.
Surgery , 1989 ; 105 : 436 - 441.

44 - HORTON W.A., WONG V., ELDRIDGE R. -
Von Hippel-Lindau disease. Clinical and pathological manifestations in nine families with 50 affected members
Arch. Intern. Med., 1976 ; 136 : 769 - 777.

45 - ILLINGWORTH R. D. -
Phaechromocytoma and cerebellar haemangioblastoma
J. Neurol. Psychiatry. 1967 ; 30 : 443 - 445.

46 - JAKESZ R., WUKETICH S. -
Familial bilateral renal cell carcinoma and cerebellar haemangioma .
Dtcsh. Med. Wochenschr.? 1978 ; 2040 - 2043

47 - JORDAN D.K., PATILR., DIVELBISS E., VEMUGANTI S. ,
HEADLEY C. ,WAZIRI H., GURLL J. -
Cytogènetic abnormalities in tumors of patients with
Von Hippel-Lindau disease.
Cancer Gènet. Cytogènet., 1989 ;42 : 227 - 241.

48 - JULIEN J., JEUNEMAITRE X., PLOUIN P.F. -
Le diagnostic des phéochromocytomes : c'est uniquement
le recueil soigneux et le dosage méticuleux des métanéphrines
urinaires.
Rev. Prat., 1989 ; 59 : 47 - 50.

49 - KAWASUJI M., MATSUNAGA Y.,INA T. -
Cardiac pheochromocytoma of the interatrial septum
Eur. J. Cardio-thoracic Surg., 1989 ; 175 - 177.

50 - KIECHLE - SCHWARTZ M., NEUMANN H-P. H., DECKER H-J.H.
DIETRICH C., WULLICH B., SCHCMPP W. -
Cytogènetic studies on three pheochromocytomas derived
from patients with Von Hippel-Lindau.
Hum Gènet., 1989 ; 82 : 127 - 130.

51 - KHAFAGI F.A., MORTIMER R.H., EGERTON-VERNON J., PERRY-KEENE D.-
Role of 131-1-Metaiodobenzylguanidine in the localisation of
suspected pheochromocytomas.
Med. J. Aust., 1989, 150, 639 - 644.

52 - KHAFAGI F.A., SHAPIRON B., FIG L.M., MALLETTE S., SISSON J.C. -
Labetalol reduces Iodine-131 MIBG uptake by pheochromocytoma and normal tissues.
J. Nucl. Med., 1989 ; 30 : 481 - 489

53 - KING C., SCHIMKE R., ARTHUR T., DAVOREU B., COLLINS D. -
Proximal 3p deletion in renal cell carcinoma cells from a patient with Von Hippel-Lindau disease.
Cancer Gènet Cytogènet., 1987 ; 27 : 345 - 348.

54 - KRAMER W., VINKEN P.J., BRUYN G.W. -
Tumors of paraganglionic cells : pheochromocytomas
Handbook of clinical Neurology. Vol. 8, 1970 ; 472 - 482.

55 - LAMIEL J.M., STOR R.A., HSIA Y.E. -
A case of Von Hippel-Lindau disease simulating polycystic kidney disease.
Urology, 1980 ; 15, 287 - 290.

56 - LECULIER P. -
Contribution à l'étude des formes familiales de la maladie de Von Hippel-Lindau.
Thèse de Médecine - PARIS, 1966.

57 - LEE K.R., WULFSBERG E., KEPES J.J. -
Some important radiological aspects of the kidney in Hippel-Lindau syndrome ; the value of prospective study in an affected family.
Radiology, 1977 ; 122 : 649 - 662.

58 - LEMAITRE G., SOLVIT D., WEMEAU J.L., PROYE C. -
La tomodensitométrie dans les phéochromocytomes. A propos de 20 cas .
J. Radiol., 1986 ; 67 : 11 - 15.

59 - LEVINE E., WEIGEL J.W., COLLINS D.L. -
Diagnosis and management of asymptomatic renal cell carcinoma in Von Hippel-Lindau syndrome.
Urology, 1983 ; 21 : 146 - 150.

60 - LINDAU A. -
Studien uber kleinhirncystur. Bau, Pathogènese und Bezienhungen zur Angiomatis retinae.
Acta. Pathol. Microbiol. Scandinav. (Suppl.) 1929 ; 1 - 128

61 - LINDBERG S., FJALLING M., JACOBSSON S., TISSEL L.E. -
Methodology and dosimetry in adrenal medullary imaging with iodine-131 MIBG
J. Nucl. Med. , 1988 ; 29 : 1638 - 1643.

62 - LOUGHLIN K.R., GITTES R.F. -
Urological management of patients with Von Hippel-Lindau disease.
J. Urol., 1986 ; 136 : 789 - 791.

63 - LUDMERER K.M., KISSANE J.M. -
Renal mass in a man with Von Hippel-Lindau disease.
Am. J. Med., 1981 ; 71 : 287 - 297.

64 - MAHER E.R., YATES J. RW., HARRIES R., BENJAMIN C., HARRIS R. MOORE A.T., FERGUSON-SMITH M.A. -
Clinical features and matural history of von Hippel-Lindau. disease. Quarterly Journal of Med., 1990 ; 283 : 1151 - 1163.

65 - Mc ELLISTREM G.D. -
Pheochromocytoma and ipsilateral renal cell carcinoma.
Minn. Med.J., 1967 ; 50 : 653 - 657.

66 - MELICOW M.M -
100 cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the columbia presbyterian medical center 1926 - 1976.
Cancer, 1977 ; 40 : 1967 - 1976.

67 - MELMON K.L., ROSEN S.W. -
Lindan's disease.
Am. J. Med., 1964 ; 36 : 595 - 617.

68 - MINNO A.M., BENNET W.A., KVALE W.F. -
Pheochromocytoma : a study of 15 cases diagnosed at autopsy
N. Engl. J. Med., 1954 ; 251 : 959 - 965

69 - MODLIN I.M., FARNDON J.R., SPHEPHERD A., JOHNSTON I.D.A., KENNEDY T.L., MONTGOMERY D.A.D, WELBOURN R.B. -
Phaechromocytomas in 732 patients : clinical and diagnostic features, treatment and long term results.
Br. J. Surg., 1976 ; 66 : 456 - 465.

70 - MORNEIX R. -
Pheochromocytome.
Encycl. Med. Chir. Paris, Glandes endocrines. Nutrition.
1985 ; 10 015 B50 (8p).

71 - NANCE E.P., EKELUND L.,GONCHARENKO V., ROSERS L. -
Phéochromotycoma and ispilateral renal cellcarcinom by angiography .
Am. J. Roentgenol, 1978 ; 130 : 553 - 555

72 - PAGE D.L., DE LELLIS R.A., HOUGH A.J. -
Tumors of the adrenal.
WASHINGTON AFIP , 1985 ; 23 : 183 - 218

73 - PAGNY J.J, MARICHEZ M., PLOUIN P.F.,DESPRES E.
TAIEB A., RAYNAUD A., CHATELLIER G., MENARD J.
CORVOL P. -
Nuclear magnetic resonance imaging of adrenal in hypertensive subjects.
J. Hypertens., 1986 ; 4 : 665 - 666.

74 - PAIVANSALO M., LAHDE S., MERIKANTO J., KALLIOINEN M. -
Computed tomogrpahy in primary and secondary adrenal tumors.
Acta. Radiol. , 1988 : 29 : 519 - 522

75 - PAIVANSALO M., MERIKANTO J., KALLIOINEN M. -
Ultrasound in the detection of adrenal tumors
Eur. J. Radiol., 1988 ; 8 : 183 - 187

76 - PEARSON J.C., WEISS J., TANAG O E.A. -
A plea for conservation of kidney in renal adenocarcinome associated with Von Hippel-Lindau disease.
J. Urol., 1981 ; 124 : 910

77 - PETIT H., LEYS D., LESOIN F., VIAUD C., DUBOIS F., GAUDET Y. BALERIAUX D., CLARISSE J. -
Les cavités hydro-syringomyéliques . Apports du scanner X et de la résonance magnétique nucléaire. Intérêt de la dérivation syringopéritonéale.
Rev. Neurol. 1985 ; 10 : 644 - 654.

78 - PHILIPPART M., VINKEN P.J., BRUYN G.W. (eds) -
Neurocutaneous disorders Von Hippel-Lindau disease.
Handbook of clinical Neurology. 1982 ; Vol 43 : 21 - 22.

79 - PLOUIN P.F., CHATELLIER G., ROUGEOT M. A., DUCLOS J.M. PAGNY J.Y, CORVOL P., MENARD J. -
Recent developments in pheochromocytoma. Diagnosis and imaging.
Adv. Nephrol., 1988 ; 17 : 275 - 286.

80 - PROYE C., VERIN P., SAUTIER M., THEVENIN D. -
Phéochromocytome : experience de 60 interventions.
J. Urol., 1989 ; 95 : 289 - 295.

81 - REMINE W.H., CHONG G.C., VAN HEERDEN J.A., SHEPS S.G. HARRISSON E.G. -
Current management of pheochromocytoma.
Ann. Surg., 1974 ; 179 : 740 - 747.

82 - RICHARDS D.S., MEBUST W.K.,SCHIMKE R.N. -
A prospective study on Von Hippel-Lindau disease.
J. Urol., 1973 ; 110 : 27 - 30.

83 - SALA J.J., COULON C., VIARD H., FAVRE J.P -
Phéochromocytomes : à propos de 14 observations.
Sem. Hôp. PARIS, 1987 ; 63 : 299 - 303.

84 - SCHIMKE R.N., MULVIHIL J.J., MILLER R.W.,FRAUMENI J.F. (eds) -
Tumors of the neural crest system.
Gènetics of human cancer. 1976 ; 179 - 198 . Raven Press.
NEW-YORK

85 - SCHIMKE R.N., VINKEN P.J., BRUYN G.W. (eds) -
Phéochromocytoma.
Handbook of Clinical Neurology. 1981 ; Vol 42 : 764 - 766
North Holland Publishing company - AMSTERDAM.

86 - SCOTT H.W., DATES J.A., NIES A.S., BURKO H., PAGE D.L.
RHAMY R.K. -
Phéochromocytoma : present diagnosis and management.
Ann. Surg.,1976 ; 183 : 587 - 593.

87 - SEIZINGER B.R., ROULEAU G.A., OZELIUS L.J., LANE A.H.,
FARMER G.E., LAMIELL J.M., HAINES J. -
Von Hippel-Lindau disease maps to the regionof chromosome 3
Nature, 1988 ; 332 : 268 - 269.

88 - SERINGE P. et Coll. -
Le phéochromocytome familial et ses associations.
A propos de deux cas.
Ann. Pédiatr. PARIS, 21 : 55 - 65.

89 - SHAPIRO B., SISSON J.C., EYRE P., COPP J.E.,
DMUCHOWSKI C., BEIERWALTES W.H. -
131 I-MIBG . A new agent in diagnosis and treatment of pheohromocytoma.
Cardiology, 1985 ; 72 : 137 - 142 .

90 - SIEGELMAN S.S., ZAVOD R., HASSON J. -
Hypernephroma, pheochromotycoma and thyroïd carcinoma.
J. Urol., 1969 ; 102 : 402 - 405.

91 - SISSON J.C., FRAGER M.S., VALK T.W., GROSS M.
SWANSON D., WIELAND D., TOBES M.C., BEIERWALTES W.H.
THOMPSON N. -
Scintigraphic localization of pheochromocytoma.
N. Engl. J. Med., 1981 ; 305 : 12 - 15.

92 - SOLOMON D., SCHWARTZ A. -
Renal pathology in Von Hippel-Lindau disease.
Department of Pathology , 1988 : 1072 - 1079.

93 - ST-JOHN SUTTON M., SHEPS S., LIE J. -
Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma .
Review of 50 year autopsy series.
Mayo. Clin. Proc. , 1981 ; 56 : 354 - 360.

94 - TANK E.S., GELBARD M.K., BLANK B. -
Familial pheochromocytomas.
J. Urol. 1982 ; 128 : 1013 - 1016

95 - TARR R.W., CARTER M.R., SHAFF M.I.,TISHLER J.,
PAGE D.L. -
Hypertension in a patient with multiple renal and adrenal masses.
Invest. Radiol., 1985 ; 20 : 455 - 459

96 - TATEISHI R., WADA A., ISHIGUROS. -
Coexistence of bilateral pheochromocytoma and pancreatic islet cell tumor. Report of a case and review of the literature.
Cancer, 1978 ; 42 : 2928 - 2934.

97 - TCHERDAKOFF P., SIMONI B., MILLIEZ P. -
Caractère évolutif du phéochromocytome ; étude de 42 cas personnels .
Nouv. Press. Med. 1974 ; 3 : 861 - 864.

98 - THIBAUT I. ,DELISLE M.B., SUC J.M., VIGONI F., BOUISSOU H. -
Détection scintigraphique des métastases de phéochromocytome. Contrôle morphologique à propos d'un cas.
Ann. Pathol., 1989 ; 9 : 271 - 274.

99 - VON MOLL L., Mc EWAN A.J., SHAPIRO B., SISSON J.C., GROSS M.D.
LLOYD R., BEALS E., BEIERWALTES W.H., THOMPSON N.W. -
Iodine - 131 MIBG scintigraphy of neuroendocrine tumors other than pheochromocytoma and neuroblastoma.
J. Nucl. Med., 1987 ; 28 : 979 - 988.

100 - VUILLEMENOT A., MAS J., PAROT A., DE WAZIERES B., HUMBERT P., DUPONT J.L., BIDET R. -
Intérêt de la scintigraphie à la MIBG, couplée à la tomodensitométrie dans le diagnostic des phéochromocytoms latents.
Rev. Fr. Endocr. Clin., 1989 ; 30 : 207 - 211.

101 - WELBOURN R.B. -
Current status of the apudomas.
Ann. Surg.,1977 ; 185 : 1 - 12.

102 - WILKINS R.H., BRODY I.A. -
Lindau's disease.
Arch. Neurol., 1971 ; 25 : 472 - 477.

103 - WOLF A., WILENS S.L. -
Multiple hemangioblastomas of the spinal cord with syringomeyla A case of Lindau's disease.
Am. J. Path., 1934 ; 10 : 545 - 567.

104 - ZMERLI S., BENAYED H., AYED M., BOUJNAH H., EL OUAKDI M. -
Phéochromocytomes.
J. Urol., 1989 ; 95 : 199 - 203.

T A B L E D E S M A T I E R E S

	N° Page
INTRODUCTION	12-13
OBSERVATION	14-23
ETUDE DE LA FORME COMMUNE DU PHEOCHROMOCYTOME	
I - DEFINITION	25
II - HISTORIQUE	25
III - EPIDEMIOLOGIE	26
IV - EMBRYOLOGIE	26-27
V - SIGNES CLINIQUES	26-27
A - SIGNES SUBJECTIFS	27
B - SIGNES OBJECTIFS	28
VI - DIAGNOSTIC POSITIF	26-33
A - DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE	28-31
B - DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE	31-35
VII - ANATOMIE PATHOLOGIQUE	36-38
A - MACROSCOPIE	36
B - MICROSCOPIE	36-38
C - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	38
VIII - FORMES FAMILIALES	36

IX - PATHOLOGIES ASSOCIEES 39-41

1 - Les Néoplasies Endocriniennes Multiples 39-40
2 - La neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN 40-
3 - La maladie de VON HIPPEL-LINDAU 41

X - TRAITEMENT 41

LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU 40-65

I - DEFINITION ET CONCEPT DE PHACOMATOSE 43-45
II - HISTORIQUE 46-47
III - GENETIQUE 47-49
IV - EVENTAIL DES LESIONS POSSIBLES 49-63

A - LESIONS OCULAIRES 50
B - LESIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL 50-53

C - LESIONS VISCERALES 54-63

V - HISTOIRE NATURELLE ET SURVEILLANCE 63-64

VI - TRAITEMENT ET PRONOSTIC 65

ASSOCIATION CANCER DU REIN ET PHEOCHROMOCYTOME - REVUE DE LA LITTERATURE 66-77

DISCUSSION ET INTERET DE NOTRE OBSERVATION

I - LE PATIENT : ETUDIE A-T'IL UNE MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU 79-80

II - INTERET 80-81

CONCLUSION 82-83

BIBLIOGRAPHIE 84-101

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de la profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 15

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé

La maladie de VON HIPPEL-LINDAU est une affection rare, héréditaire, autosomique dominante, classée dans le cadre des phacomatoses.
Elle associe de façon variable des hémangioblastomes par exemple cérébelleux et/ou rétiniens et des lésions viscérales parmi lesquelles le carcinome rénal à cellules claires et le phéochromocytome.
L'espérance de vie des patients augmentant grâce aux progrès de la neurochirurgie, le carcinome rénal est actuellement responsable de la majorité des décès entrainés par cette maladie.
Devant l'association " isolée " d'un adénocarcinome rénal et d'un phéochromocytome, nous avons évoqué le diagnostic d'une forme fruste de cette phacomatose qui n'a pu être confirmé, car le diagnostic de cette affection nécessite selon les critères classiques la présence d'au moins un hémangioblastome.
La découverte récente du locus du gène responsable de la maladie sur la partie distale du bras court du chromosome 3 ouvre des possibilités de diagnostic fiable grâce aux études en biologie moléculaire.
Le résultat de telles études des cas comparables au notre permettra de dire s'il existe des formes viscérales pures de la maladie de VON HIPPEL-LINDAU.
Nous avons relevé 29 observations de carcinome rénal associé à un phéochromocytome.
Lors du bilan pré-opératoire d'un carcinome rénal survenant ou non dans le cadre d'une maladie de Von Hippel-Lindau, un phéochromocytome doit être recherché ou moindre signe d'appel clinique.

MOTS CLES :

- Adénocarcinome rénal
- Angiomatose
- phéochromocytome
- tumeurs associées
- Von Hippel-Lindau (maladie de)