

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 107/11

LES HEMANGIOBLASTOMES DE LA FOSSE CEREBRALE POSTERIEURE (A propos de 13 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/06/2011

PAR

M. YOUNESS BEN ABBOU

Né le 20 JUILLET 1984 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hémangioblastome- Fosse cérébrale postérieure- Chirurgie
Radiochirurgie stéréotaxique - Von Hippel Lindau

JURY

M. CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED.....	PRESIDENT
Professeur de Neurochirurgie	
M. BENZAGMOUT MOHAMMED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Neurochirurgie	
M. CHAKOUR KHALID.....	} JUGES
Professeur d'Anatomie	
M. KHATOUF MOHAMMED.....	
Professeur d'Anesthésie réanimation	
Mme. TIZNITI SIHAM.....	
Professeure de Radiologie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
RAPPEL ANATOMIQUE DE LA FCP	9
I. GENERALITES.....	10
II. CONTENU DE LA FCP	13
A. Le CERVELET.....	13
B. LE TRONC CEREBRAL	15
C. LE 4ème VENTRICULE.....	15
D. LES NERFS CRANIENS	18
E. LES FORMATIONS MENINGEES	19
1. LA DURE-MERE	19
2. LA PIE-MERE.....	19
3. LES CITERNES	20
III. VASCULARISATION DE LA FCP.....	20
A. LA VASCULARISATION ARTERIELLE	20
1. L'ARTERE VERTEBRALE.....	20
2. LE TRONC BASILAIRE	21
B. LA VASCULARISATION VEINEUSE.....	22
PATIENTS ET METHODES	23
RESULTATS	29
I. EPIDEMIOLOGIE	30
A. REPARTITION SELON L'AGE	30
B. REPARTITION SELON LE SEXE	31
C. DUREE D'HOSPITALISATION.....	31
II. CLINIQUE.....	32
A. DELAI DIAGNOSTIQUE.....	32
B. LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE.....	32
1. SYNDROME D'HTIC.....	32
2. SYNDROME CEREBELLEUX	33
3. SYNDROME VESTIBULAIRE.....	33
4. ATTEINTES DES VOIES LONGUES.....	33
5. ATTEINTES DES PAIRES CRANIENNES	33
III. PARACLINIQUE.....	34
A. HEMOGRAMME	34
B. LA TOMODENSITOMETRIE.....	34
C. L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE	42

D. BILAN D'EXTENSION.....	49
IV. TRAITEMENT	49
A. TRAITEMENT MEDICAL.....	49
B. TRAITEMENT CHIRURGICAL	49
1. TRAITEMENT DE L'HYDROCEPHALIE	49
2. CHIRURGIE D'EXERERE TUMORALE	49
V. ANATOMIE PATHOLOGIQUE	50
VI. EVOLUTION	53
A. EVOLUTION PER ET POST OPERATOIRE IMMEDIATE.....	53
B. EVOLUTION A COURT TERME	56
C. EVOLUTION A LONG TERME.....	56
DISCUSSION	57
I. DEFINITION	58
II. EPIDEMIOLOGIE	62
A. FREQUENCE ET LOCALISATION	62
B. AGE ET SEXE.....	63
III. ANATOMO-PATHOLOGIE	64
A. HISTOGENESE	64
B. MACROSCOPIE	65
C. MICROSCOPIE OPTIQUE	67
D. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.....	68
1. LES CELLULES TUMORALES PRINCIPALES.....	68
2. LES ESPACES EXTRA-CELLULAIRES.....	70
3. LES CAPILLAIRES.....	71
4. LES MASTOCYTES	71
E. IMMUNOCYTOCHIMIE	72
F. CULTURE CELLULAIRE	73
IV. CLINIQUE	73
A. LOCALISATIONS ENCEPHALIQUES	73
1. HEMANGIOBLASTOMES INFRA-TENTORIELS	73
2. HEMANGIOBLASTOMES SUPRA-TENTORIELS	75
B. LOCALISATIONS EXTRA-ENCEPHALIQUES	75
C. LOCALISATIONS AXIALES MULTIPLES	76
D. LES LOCALISATIONS VISCERALES.....	76
1. L'ATTEINTE RENALE.....	76

2. L'ATTEINTE PANCREATIQUE.....	77
3. L'ATTEINTE SURRENALIENNE.....	77
4. L'ATTEINTE EPIDIDYMAIRE.....	78
5. AUTRES ATTEINTES PLUS RARES.....	78
V. PARACLINIQUE.....	79
A. HEMOGRAMME.....	79
B. RADIOGRAPHIE STANDARD.....	80
C. TOMODENSITOMETRIE.....	80
D. IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE.....	81
E. ANGIOGRAPHIE.....	81
F. ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME.....	82
G. BILAN D'EXTENSION.....	82
VI. ASPECTS GENETIQUES – MALADIE DE VON HIPPEL LINDAU.....	85
VII. TRAITEMENT.....	91
A. TRAITEMENT PREPARATOIRE.....	91
B. TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	91
1. PARTICULARITES D'ANESTHESIE POUR LA FCP.....	91
2. TRAITEMENT DE L'HYDROCEPHALIE.....	94
3. CHIRURGIE D'EXERESE TUMORALE.....	95
C. LA RADIOCHIRURGIE STEREOTAXIQUE.....	98
D. INDICATIONS.....	99
VIII. RESULTATS-PRONOSTIC.....	100
IX. SURVEILLANCE.....	101
CONCLUSION.....	102
RESUMES.....	104
BIBLIOGRAPHIE.....	108

ABREVIATIONS

APC	: Angle ponto-cérébelleux.
ARN	: Acide ribonucléique.
ATCD	: Antécédent.
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle.
Batt	: Battements.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
DVA	: Dérivation ventriculo-atriale.
DVP	: Dérivation ventriculo-péritonéale.
EEG	: Electro-encéphalogramme.
ELS	: Endolymphatic Sac Tumors.
EMA	: Epithelial Membrane Antigen.
F	: Féminin.
FCP	: Fosse cérébrale postérieure.
FO	: Fond d'oeil.
FR	: Fréquence respiratoire.
GFAP	: Glial Fibrillary Acidic Protein.
Gy	: Gray.
HES	: Hématoxyline éosine safran.
HIF	: Hypoxia Inducible Factors.
Hg	: Mercure.
HTA	: Hypertension artérielle.
HTIC	: Hypertension intracrânienne.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
Kg	: Kilogramme.

LCR	: Liquide céphalo-rachidien.
M	: Masculin.
Mn	: Minute.
MV	: Megavolt.
OAP	: Oedème aigu du poumon.
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor.
PICA	: Posterior Inferior Cerebellar Artery.
SFNC	: Société Française de Neurochirurgie.
TC	: Tronc cérébral.
TDM	: Tomodensitométrie.
TGF	: Transforming Growth Factor.
VCS	: Ventriculo-cisternostomie endoscopique.
VHL	: Von Hippel Lindau.
VMA	: Vanyl mandelic acid.
V3	: 3ème ventricule.
V4	: 4ème ventricule.
μ	: Micromètre.
Å	: Angström.
°C	: Degré celsius.

INTRODUCTION

Tumeur vasculaire bénigne, d'histogénèse incertaine, l'hémangioblastome représente approximativement 2% des tumeurs primitives du système nerveux central, et siégeant préférentiellement au niveau de la fosse cérébrale postérieure.

Les hémangioblastomes constituent environ 7 à 10% des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure. Le cervelet représente le siège de prédilection de ces tumeurs. Au niveau sous tentoriel, ces tumeurs peuvent aussi se voir au niveau du plancher du quatrième ventricule (V4), du tronc cérébral et exceptionnellement au niveau de l'angle ponto-cérébelleux.

Il s'agit d'une tumeur relativement rare, essentiellement de l'adulte, qui peut être sporadique ou génétique dans le cadre de la maladie de Von Hippel-Lindau [1].

L'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis une caractérisation plus facile de ces lésions dont le traitement reste de nos jours essentiellement chirurgical.

Le but de ce travail est de revoir les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des hémangioblastomes infratentoriels et ce à partir de l'analyse d'une série rétrospective de 13 cas d'hémangioblastomes de la fosse cérébrale postérieure pris en charge au service de Neurochirurgie CHU Hassan II de Fès.

RAPPEL
ANATOMIQUE
DE LA FCP

I. Généralités :

La fosse cérébrale postérieure (FCP) est une loge ostéo-fibreuse inextensible située à la partie postéro-inférieure de la base du crâne, au dessus du canal rachidien [1]. Elle est la plus large et la plus profonde des trois fosses intracrâniennes. Ses dimensions, variables avec la race et les individus, sont approximativement 12 cm de largeur, 7 cm de longueur et 4 cm de hauteur [1] ; en d'autres termes, elle représente le un huitième de l'espace intracrânien et possède également la plus complexe anatomie intracrânienne [2, 3].

Elle s'étend, en haut, de l'incisure tentorielle (foramen ovale de Pacchioni) par laquelle elle communique avec l'étage sus-tentorial jusqu'au trou occipital (foramen magnum), en bas, qui la communique avec le canal rachidien.

Elle est limitée [2, 1] :

- ∅ en avant, par la face dorsale de la selle turcique de l'os sphénoïdal centré par le clivus de la lame basilaire de l'os occipital ;
- ∅ en arrière et en bas, par l'écaille de l'os occipital centré par une ouverture large qui est le foramen magnum (trou occipital) ;
- ∅ en haut, par la tente du cervelet ;
- ∅ latéralement de chaque côté, elle forme avec le bord inférieur du rocher une gouttière appelée la gouttière pétro-basilaire où chemine le sinus pétreux inférieur.

Elle est pénétrée en sa base intracrânienne par le foramen jugulaire, le méat auditif interne et le canal condylien [2].

La fosse cérébrale postérieure contient les voies de régulation du niveau de conscience, les fonctions vitales autonomes, les centres de l'équilibre et de la statique. Elle renferme également les récepteurs de l'activité motrice et sensorielle de la tête, du tronc et des extrémités. Seulement les deux premières paires des nerfs

crâniens sont entièrement situées en dehors de la FCP ; les dix autres paires ont une portion dans la FCP [1, 2].

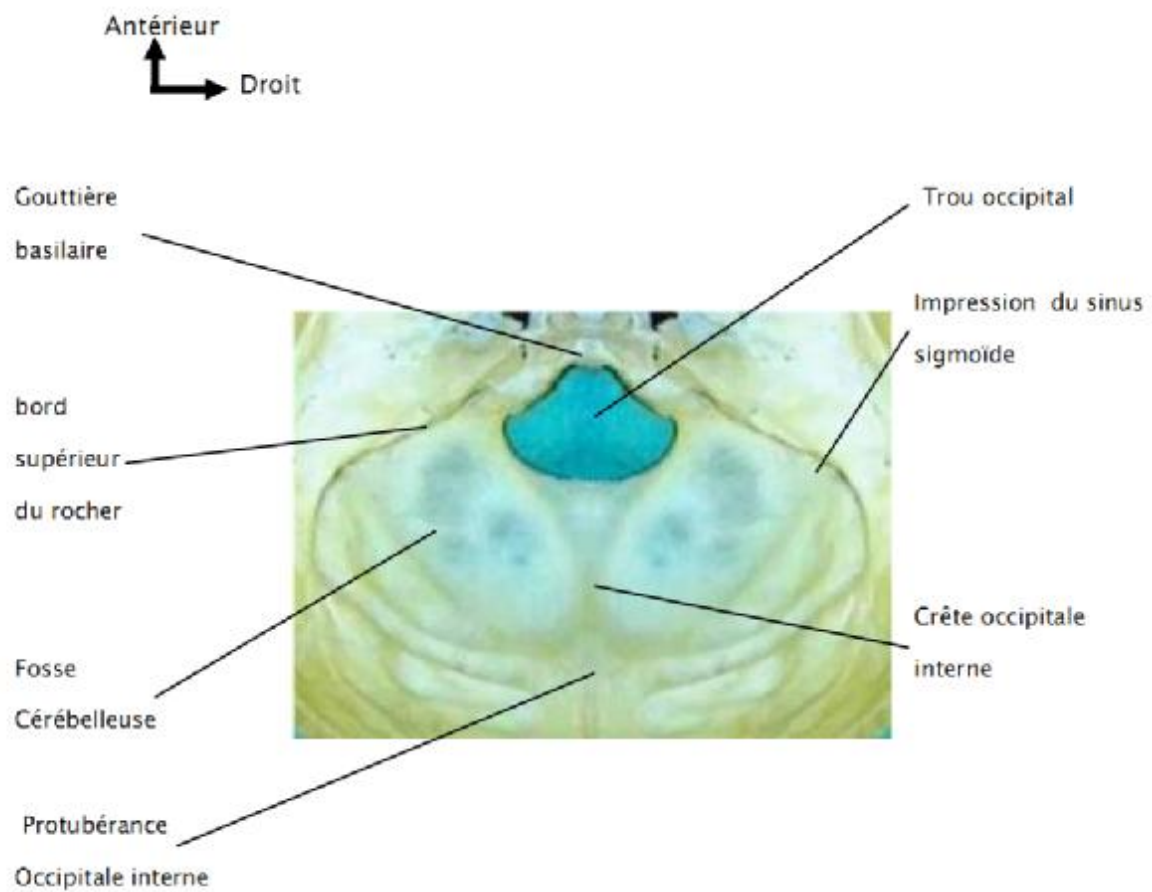


Figure 1 : vue endocrânienne montrant les parois osseuses de la FCP

[Laboratoire d'Anatomie, Faculté de médecine de Fès].

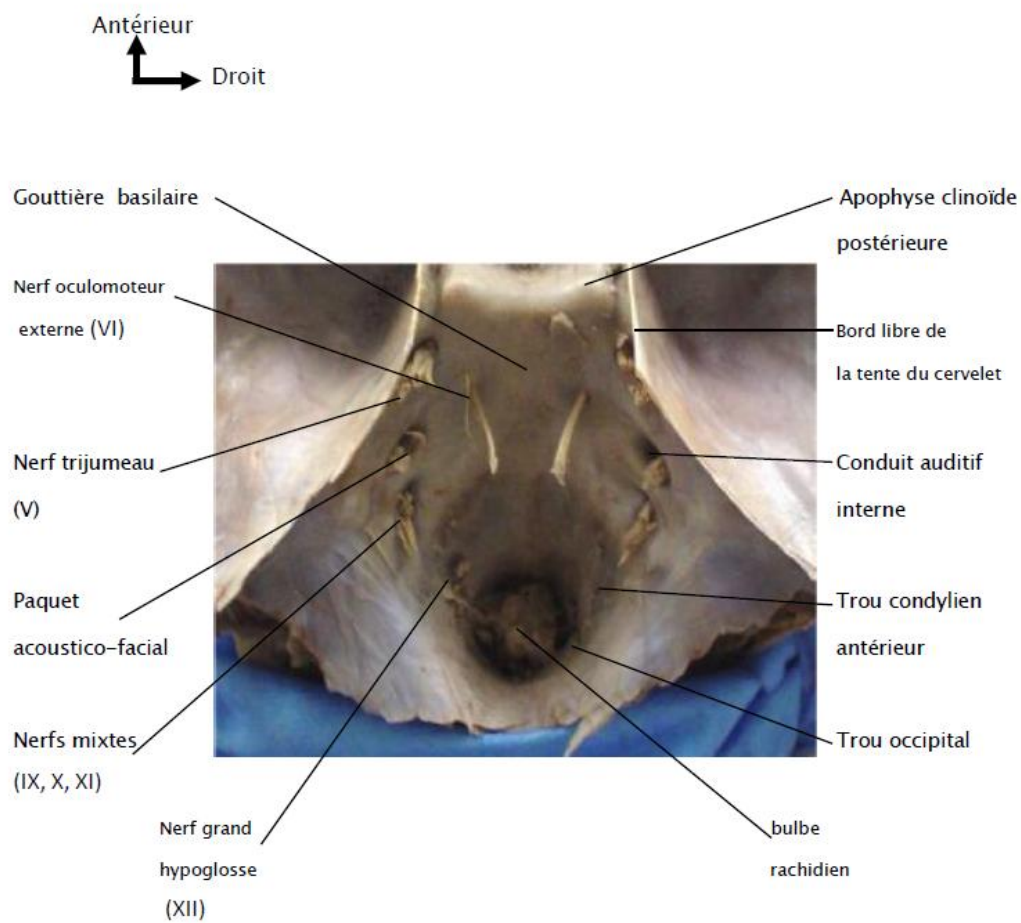


Figure 2 : Vue endocrânienne de la FCP montrant les rapports dure-mériens et nerveux de la région [Laboratoire d'Anatomie, Faculté de médecine de Fès].

II. Contenu de la fosse cérébrale postérieure :

L'étage postérieur de la base du crâne contient tout d'abord une partie du névraxe correspondant au tronc cérébral et au cervelet qui est centrée par le 4ème ventricule, puis les nerfs crâniens, des vaisseaux et des méninges.

A. Le Cervelet :

Le cervelet occupe la majeure partie de la FCP. C'est une structure nerveuse importante qui joue un rôle essentiel dans l'initiation et le contrôle de l'activité motrice, surtout l'équilibre [4]. Le cervelet, situé en arrière du tronc cérébral (pons et bulbe rachidien), est séparé de ce dernier dans la région médiane par le 4ème ventricule [3].

Il pèse environ 130 g chez l'homme adulte [3]. Ses mensurations sont les suivantes [4] : diamètre transverse = 10 cm, diamètre antéropostérieur = 5 à 6 cm, hauteur = 6 à 7 cm [1].

Le cervelet est relié au tronc cérébral par trois paires de pédoncules cérébelleux [1, 2] :

- ü supérieur (brachium conjunctivum) relie le cervelet au mésencéphale ;
- ü moyen relie le cervelet à la protubérance annulaire;
- ü inférieur (corps restiforme et juxtarestiforme) relie le cervelet au bulbe rachidien.

Sa surface (cortex cérébelleux) est creusée par de nombreux sillons de direction grossièrement transversale séparant des lamelles cérébelleuses [28].

Le cervelet est formé de deux larges lobes latéraux ou hémisphères cérébelleux et une portion médiane correspondant au vermis [1, 2]. Il a trois faces [1-3] :

- ù la face antérieure recouvre le toit du 4ème ventricule (V4) à l'étage bulbo-protubérantiel ;
- ù la face supérieure est séparée de la face inférieure du cortex occipital par la tente du cervelet, oblique en haut et en avant ;
- ù la face inférieure ou postéro-inférieure est en rapport avec l'écaille de l'os occipital et ses méninges.

La surface des hémisphères cérébelleux est parcourue par un certain nombre de sillons (figure 3) dont le plus important est le grand sillon circonférentiel de VICQ d'AZYR [1].

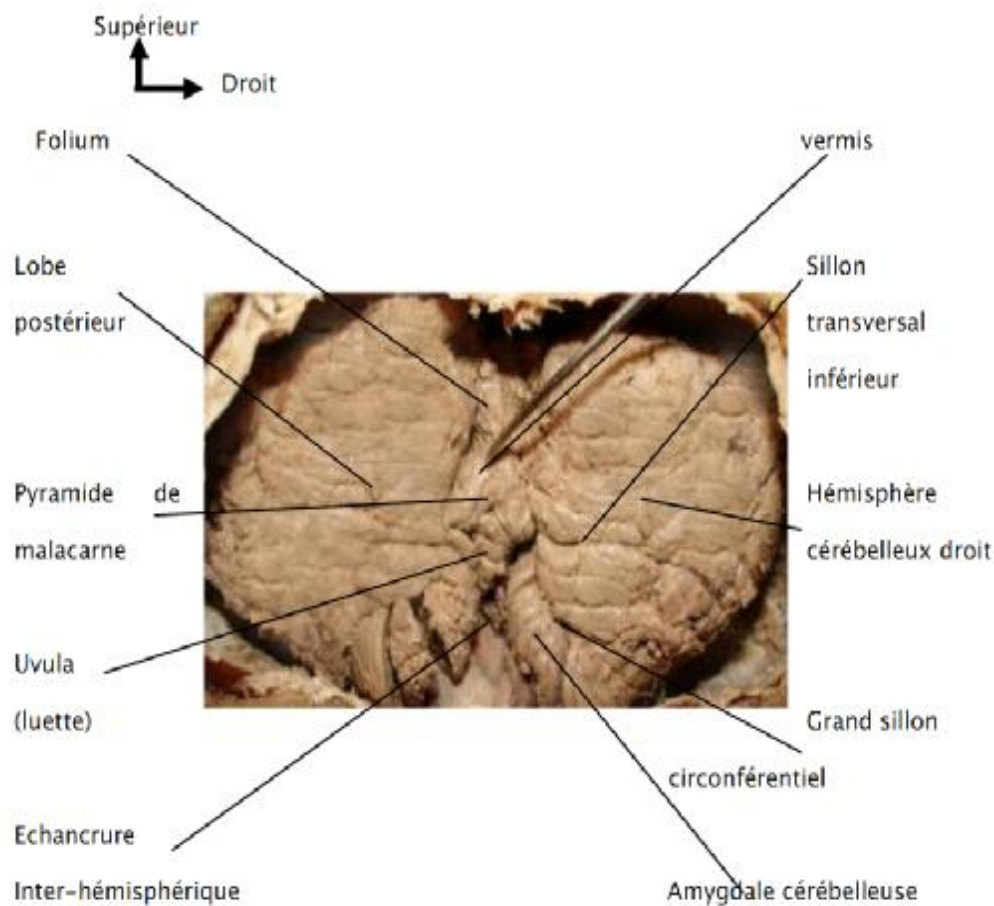


Figure 3 : Vue postérieure de la FCP montrant le cervelet [Laboratoire d'Anatomie, Faculté de médecine de Fès].

B. Le tronc cérébral :

C'est une structure de transition entre le cerveau et la moelle épinière, située dans la FCP en avant du cervelet et recouverte par la tente de ce dernier ; elle est subdivisée en 3 étages de bas en haut [1-3] :

- Ø le bulbe rachidien ou moelle allongée (dérivé du myélocéphale) ;
- Ø la protubérance annulaire ou pont de Varole (issue du métencéphale) ;
- Ø le mésencéphale ou pédoncule cérébral.

Le tronc cérébral contient toutes les grandes voies ascendantes et descendantes (sensitives et motrices), les noyaux des nerfs crâniens et ceux propres du tronc cérébral [1, 2, 4]. La cavité épendymaire se dilate au niveau du tronc cérébral formant le plancher du 4ème ventricule [6].

La substance réticulée est un réseau de neurones intercalés entre les structures précédentes [1, 3, 4]. Elle soutient l'activité corticale et contrôle le tonus [2].

C. Le 4ème Ventricule :

Le 4ème ventricule (V4) est une cavité médiane interposée entre le cervelet en arrière et le tronc cérébral en avant [2]. Il est connecté rostralement à travers l'aqueduc de Sylvius au 3ème ventricule, caudalement par le foramen de Magendie à la grande citerne et latéralement par les foramens de Luschka aux citernes de l'angle ponto-cérébelleux. Il a un toit et un plancher [1, 4] :

Ø Le plancher

Le plancher a une forme losangique à grand axe vertical et médian. Il est muni d'un sillon médian (ou tige du calamus scriptorius) et son petit axe

horizontal comporte les stries médullaires. Il est alors divisé en deux triangles et une zone intermédiaire (jonctionnelle) [2] :

- ü en bas : le triangle bulbaire (face postérieure du bulbe) ;
- ü en haut : le triangle pontique ou protubérantiel ;
- ü entre ces deux triangles : la partie jonctionnelle.

Ses limites latérales sont représentées par :

- ü au niveau bulbaire : les deux pédoncules cérébelleux inférieurs, qui réunissent le bulbe au cervelet [2].
- ü au niveau pontique : les deux pédoncules cérébelleux supérieurs, qui réunissent le mésencéphale au cervelet [2].
- ü à la jonction : l'énorme pédoncule cérébelleux moyen, qui réunit la protubérance au cervelet [2].

Le plancher contient les noyaux des nerfs crâniens disposés en colonnes [1, 2] ;

- ü dans les saillies internes : la colonne de noyaux moteurs ;
- ü dans la dépression intermédiaire : les colonnes de noyaux végétatifs;
- ü dans les saillies externes : les colonnes de noyaux sensoriels et sensitifs.

Ø Le Toit :

Le triangle pontique est fermé par une lame de substance blanche : le voile médullaire supérieur (valvule de Vieussens) [2]. Le triangle bulbaire est limité [2] :

- ü en haut, par une lame de substance blanche horizontale, la valvule de Tarin.

ù en bas, par la membrane tectorielle [1] percée au milieu par le trou de Magendie et recouverte par la pie-mère. La pie-mère et la membrane tectorielle forment la toile choroïdienne inférieure.

L'angle entre le bulbe et le cervelet (espace sous arachnoïdien) contient des artères qui donnent des plexus choroïdes (petits pelotons vasculaires) sur le toit du 4ème ventricule. Ceux-ci sécrètent le liquide céphalo-rachidien (LCR) [1, 2].

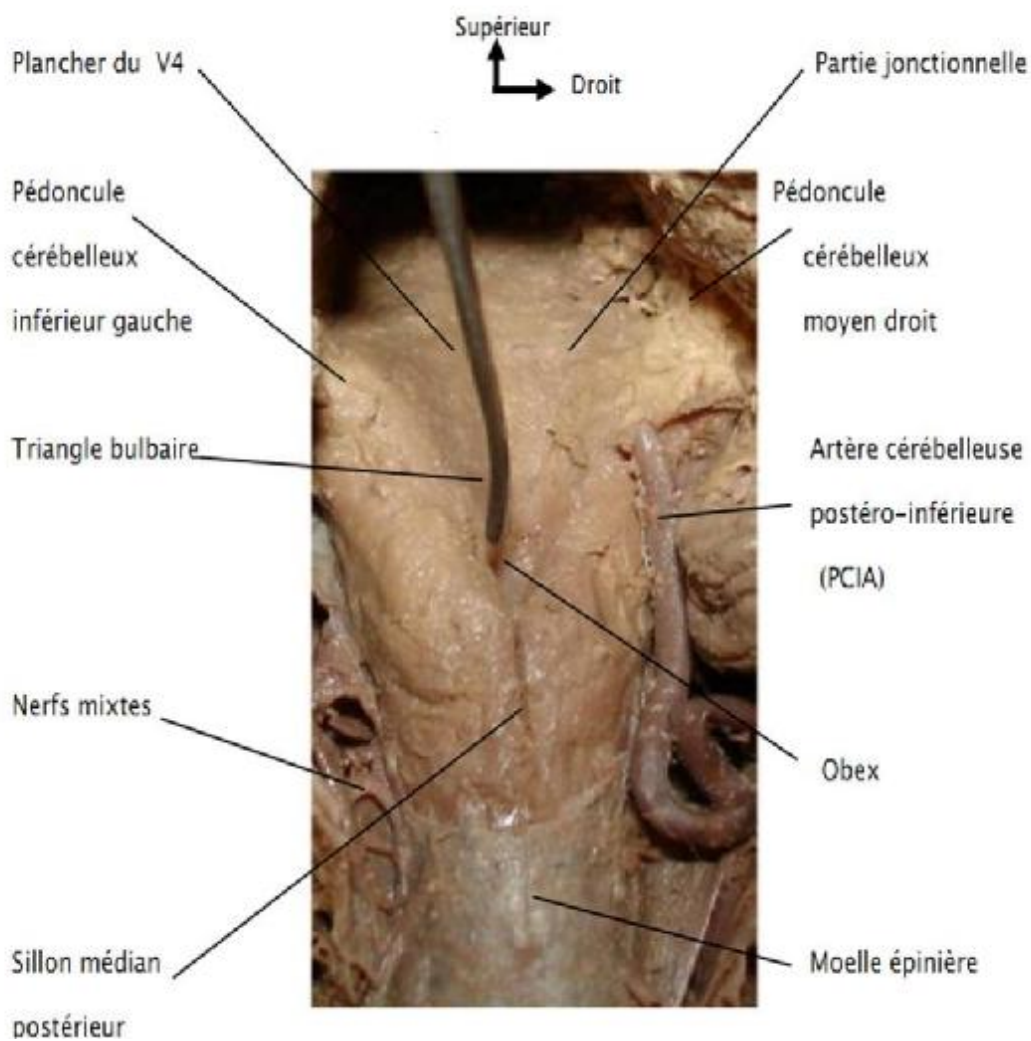


Figure 4 : Vue postérieure montrant le triangle bulbaire du plancher du 4ème ventricule [Laboratoire d'Anatomie, Faculté de médecine de Fès].

D. Les nerfs crâniens :

Emergeant du névraxe, la plupart au niveau de la face antérolatérale du bulbe et de la protubérance annulaire, les dix derniers nerfs crâniens traversent les espaces arachnoïdiens pour se diriger vers les orifices osseux de la base du crâne [1].

Ils se répartissent en trois groupes principaux [1] :

∅ un groupe supérieur représenté par :

- ✓ le nerf moteur oculaire externe (VI) qui naît près de la partie médiane du sillon bulbo-protubérantiel ;
- ✓ le nerf trijumeau (V) qui naît un peu plus haut au niveau de la face antérieure de la protubérance.

∅ un groupe moyen représenté par les nerfs de l'angle ponto-cérébelleux, formés par le nerf facial (VII), l'intermédiaire de Wrisberg (VII bis) et l'auditif (VIII), qui naissent tous les trois de la partie externe du sillon bulbo-protubérantiel.

∅ un groupe inférieur formé par les nerfs glosso-pharyngien (IX), vague (X) et spinal (XI) qui naissent tous les trois du sillon collatéral postérieur du bulbe.

A ces trois groupes principaux, il faut ajouter :

- ✓ le nerf grand hypoglosse (XII) issu de la partie basse du sillon pré-olivaire du bulbe ;
- ✓ le nerf trochléaire (IV) et le nerf oculomoteur commun (III) qui émergent respectivement de la face dorsale et ventrale du mésencéphale.

E. Les formations méningées :

Elles sont représentées par d'importants lacs cérébro-spinaux et par des formations choroïdiennes du toit du 4ème ventricule.

1. La dure-mère :

Située au contact de l'os, elle englobe dans ses dédoublements des sinus veineux et constitue :

- Ø La tente du cervelet : située entre les lobes occipitaux en haut et le cervelet en bas, il s'agit d'une lame fibreuse tendue au dessus de la fosse crânienne postérieure, et contribuant ainsi à délimiter la loge cérébrale de la loge cérébelleuse. Son bord interne forme avec le dorsum sellae les limites de l'incisure tentorielle ou foramen ovale de Pacchioni.
- Ø La faux du cervelet : située sous la tente, elle représente un prolongement médian fixé par son bord postérieur à la crête occipitale interne, et par son bord postéro-supérieur à la tente du cervelet.

2. La pie-mère :

Elle forme par ses prolongements membraneux composés de deux feuillets réunis par de minces trabécules à l'intérieur desquels s'insinuent des vaisseaux : les plexus choroïdes. Ces plexus choroïdes sont situés dans l'angle du cervelet et de la membrane tectorielle.

Ce sont [1] :

- Ø la toile choroïdienne inférieure ;
- Ø les plexus choroïdes du 4ème ventricule.

3. Les citernes :

Les espaces arachnoïdiens situés entre la pie-mère et la membrane externe de l'arachnoïde forment au niveau de la FCP plusieurs lacs contenant le LCR appelés citernes, qui sont représentées par :

- Ø Le lac cérébelleux supérieur : situé entre la tente du cervelet et la face supérieure du cervelet.
- Ø La grande citerne : elle est impaire où baigne la face postéro-inférieure du cervelet autour du trou occipital [5, 6].
- Ø La citerne pré-pontique et les citernes ponto-cérébelleuses : situées en avant de la face antérieure du pédoncule et du cervelet, contre la face postérieure du rocher [6].

Ces différentes formations arachnoïdiennes communiquent directement avec le 4ème ventricule au niveau des trous de Magendie et de Luschka [5].

III. La vascularisation de la FCP :

A. La vascularisation artérielle :

Elle est représentée par les deux artères vertébrales qui s'unissent pour former le tronc basilaire, d'où naissent des rameaux artériels destinés à vasculariser le TC et le cervelet.

1. L'artère vertébrale :

Naît de l'artère sous-clavière, l'artère vertébrale présente quatre parties : cervicale, vertébrale, sous-occipitale et intracrânienne.

Elle pénètre à l'étage intracrânien à travers le foramen magnum, et chemine en dehors du bulbe en avant de la douzième paire crânienne, puis atteint le sillon

bulbo-pontique où elle s'unit à son homologue controlatéral pour former le tronc basilaire.

Après avoir pénétrer dans la fosse postérieure, l'artère vertébrale donne naissance à:

- ✓ des artères spinales (antérieures et postérieures).
- ✓ des rameaux bulbaires.
- ✓ l'artère cérébelleuse postéro-inférieure qui est la plus grosse branche destinée aux plexus choroïdes du 4ème ventricule et au cervelet [6].

2. Le tronc basilaire :

C'est un vaisseau formé par la réunion des deux artères vertébrales à la jonction pontique. Il suit à peu près le sillon basilaire creusé à la face antérieure du pont.

Il se termine en artère cérébrale postérieure droite et gauche, au niveau de la jonction ponto-mésencéphalique.

Naissent à son trajet :

- ✚ Les artères pontines perforantes, irriguant le pons.
- ✚ Les artères cérébelleuses antérieure et inférieure, irriguant le cervelet et le pons.
- ✚ Les artères cérébelleuses supérieures, irriguant la face supérieure du cervelet.

Il faut enfin rappeler que toutes ces branches terminales cérébelleuses s'anastomosent largement les unes avec les autres sur la convexité cérébelleuse créant un véritable filet vasculaire qui enserre les structures de la fosse postérieure.

B. La vascularisation veineuse :

La vascularisation veineuse de la FCP est assurée par :

- ∅ Les veines bulbaires forment un fin réseau pie-mérien qui se draine dans les veines médianes antérieure et postérieure.
- ∅ Les veines cérébelleuses se répartissent en deux groupes :
 - ✚ Les veines cérébelleuses vermiennes ou médianes qui se drainent soit en haut vers l'ampoule de Galien et le sinus droit, soit en bas dans la partie inférieure du sinus droit ou le sinus latéral.
 - ✚ Les veines cérébelleuses latérales, se drainent par deux courants : l'un supérieur qui aboutit au sinus pétreux et au sinus latéral et l'autre inférieur qui aboutit au sinus latéral.

Les veines de la FCP aboutissent dans des sinus situés dans des dédoublements de la dure-mère [7] :

- ü Le sinus droit : chemine dans l'épaisseur de la tente du cervelet, au niveau de l'insertion de la faux du cervelet.
- ü Les sinus pétreux supérieurs et inférieurs : font communiquer les sinus caverneux avec les sinus transverses et la veine jugulaire interne.
- ü Le sinus occipital transverse ou plexus basilaire : longe la face postérieure de la lame quadrilatère.
- ü Le sinus occipital postérieur : longe le bord postérieur du trou occipital.
- ü Le torcular ou pressoir d'Hérophile : reçoit le sinus sagittal supérieur, le sinus droit et se draine dans les sinus transverse et occipital.
- ü Le sinus latéral : naît au niveau du torcular, suit la grande circonférence de la tente du cervelet jusqu'au niveau du trou déchiré postérieur

PATIENTS
ET
METHODES

Notre étude est rétrospective ayant porté sur 13 dossiers d'hémangioblastomes de la fosse cérébrale postérieure colligés au service de Neurochirurgie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 08 ans, s'étalant du mois de Mars 2002 au mois de Décembre 2010.

Tous ces cas d'hémangioblastomes ont été opérés et ont bénéficié d'une confirmation histologique.

L'analyse rétrospective des dossiers médicaux retenus pour l'étude a été faite suivant une fiche d'exploitation préétablie recueillant les différents paramètres anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

Les éléments de cette fiche d'exploitation sont exposés ci-après :

LES HEMANGIOBLASTOMES INFRATENTOTERIELS

(Fiche d'exploitation)

I. EPIDEMIOLOGIE:

- Ø Nom et Prénom :.....
- Ø Numéro du dossier:.....
- Ø Age:.....ans
- Ø Profession :.....
- Ø Sexe : M F
- Ø Date d'Entrée:
- Ø Date de sortie:
- Ø Durée d'hospitalisation:..... (en jours)

II. ANTECEDENTS:

- Ø ATCD néoplasique: non si oui préciser :.....
- Ø Tabagisme : non oui
- Ø Tare connue: non
Si oui préciser :.....
- Ø ATCD familiaux: non
Si oui préciser :.....

III. CLINIQUE :

Ø SIGNES FONCTIONNELS:

- Début des signes : (en jours)
- HTIC : Céphalées
- Vomissements
- Troubles visuels
- Troubles de conscience
- Signes otologiques
- Trouble d'équilibre
- Comitialité
- Découverte fortuite
- Autres :.....

Ø EXAMEN CLINIQUE:

A/ Examen général

- Poids: Kg.
- TA :/.....mmHg.
- Température :.....°C.
- FR :....Cycle/min.
- Pouls :.....Batt. /min.

B/Examen neurologique :

- GCS à l'admission...../15.
- Examen de la nuque :.....
- Examen neurologique :

Ø Syndrome cérébelleux : Non
Oui

- Statique
- Kinétique
- Stato-kinétique

Ø Syndrome vestibulaire :

Ø Atteinte des paires crâniennes :

- Oculomoteurs : (III, IV, VI)
- Nerf trijumeau: (V)
- Nerf facial: (VII)
- Nerf auditif: (VIII)
- Nerfs mixtes : (IX, X, XI)
- Grand hypoglosse : (XII)

Ø Atteinte pyramidale :

Ø Autres :.....

C/Examen ophtalmologique :

- AV : OD :..... OG :
- FO :

D/Examen somatique:

IV. BILAN PREOPERATOIRE :

A) Hémogramme :

Polyglobulie : Présente Absente

B) Examens radiologiques :

- Ø Radiographie standard : faite non faite
- Ø TDM Cérébrale: faite non faite
- Ø IRM Cérébrale: faite non faite
- Ø Bilan d'extension :
 - Echographie abdominale : Faite Non faite
 - TDM abdominale : Faite Non faite

C) Résultats :

Ø Localisation :

- Vermienne
- Cérébelleuse hémisphérique
- Plancher du V4
- APC

Ø Taille :en cm

Ø Densité :

Hypo Hyper Iso Mixte

Ø Type :

- Kystique simple
- Macrokystique
- Solide
- Solide microkystique

Ø Prise de contraste : oui non

Si oui Intensité : homogène hétérogène

Ø Effet de masse : oui non

Ø Oedème périlésionnel : oui non

Ø Hydrocéphalie : oui non

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A) TRAITEMENT MEDICAL :

- Ø Corticoïde
- Ø Antalgiques
- Ø Antioedémateux
- Ø Autres.....

B) TRAITEMENT CHIRURGICAL:

Ø Dérivation du LCR : non faite :
Si faite préciser : DVP VCS DVE

Ø Chirurgie d'exérèse tumorale :

- Voie d'abord :
- Qualité d'exérèse :
 - Biopsie :
 - Partielle :
 - Subtotale :
 - Totale :

Ø Résultat histologique : extemporané
 Sur chirurgie définitive
 Type histologique:.....

VI. EVOLUTION:

Ø Evolution favorable

Ø Complications :

- Coma prolongé
- Fuite du LCR
- Méningite
- Pneumopathie
- Embolie pulmonaire
- Hydrocéphalie
- Méningocèle
- Épilepsie
- Aggravation d'ataxie
- Hématome du foyer opératoire
- Thrombose veineuse profonde

• Atteinte des nerfs crâniens : non
 Si oui préciser :.....

• Syndrome de la fosse postérieure : non
 Si oui préciser :

Ø Imagerie post-opératoire :

TDM cérébrale : non oui
 IRM cérébrale : non oui

Ø Séquelles non si oui préciser :

Ø Récidive non oui

- Si oui, préciser le délai après la chirurgie :
- Réintervention : non si oui préciser le geste

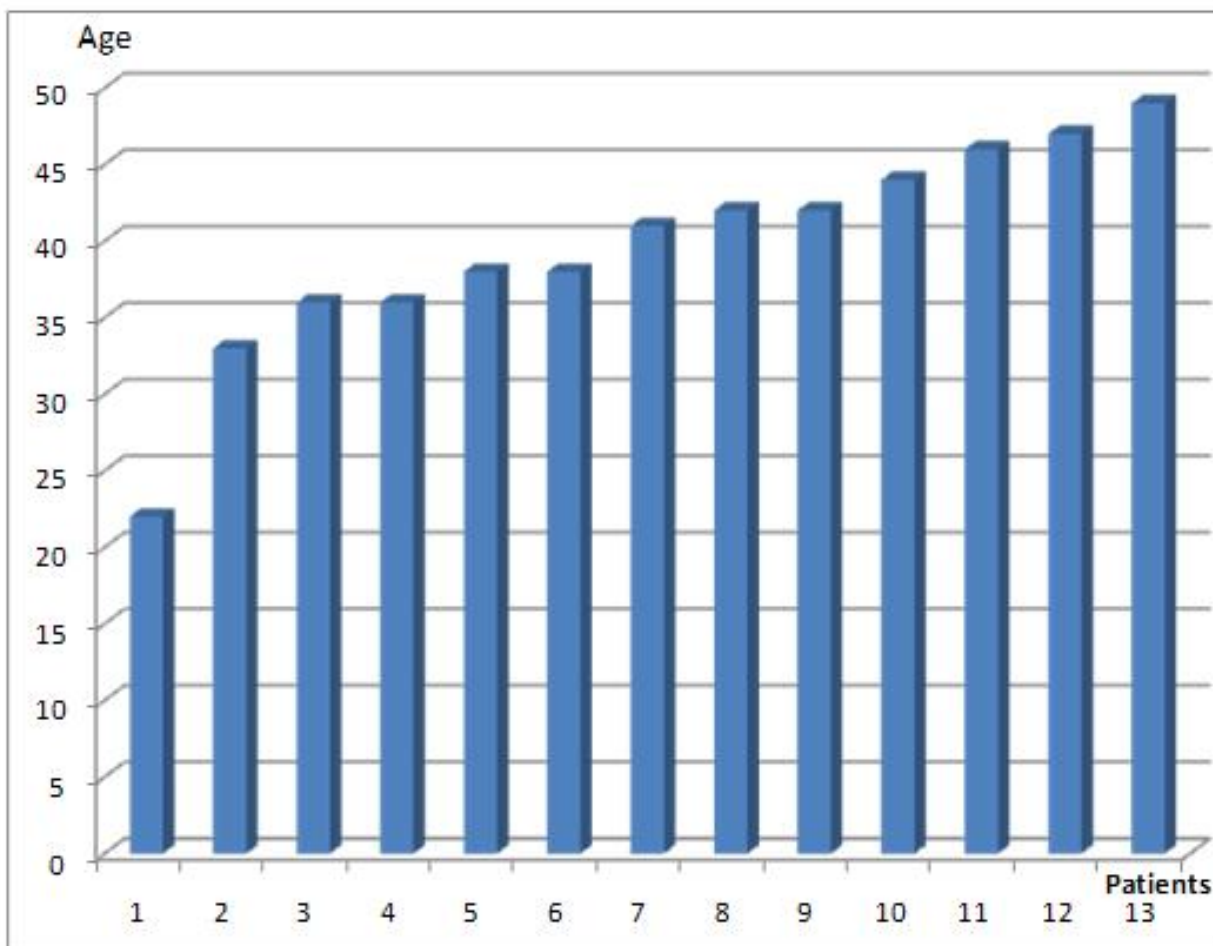
Ø Recul (date de dernière nouvelle):.....

RESULTATS

I. Epidémiologie :

A. Répartition selon l'âge :

La tranche d'âge la plus touchée était celle comprise entre 35 et 45 ans avec 09 malades, soit 69% des cas.



Graphique I : Répartition des hémangioblastomes de la FCP en fonction de l'âge des malades.

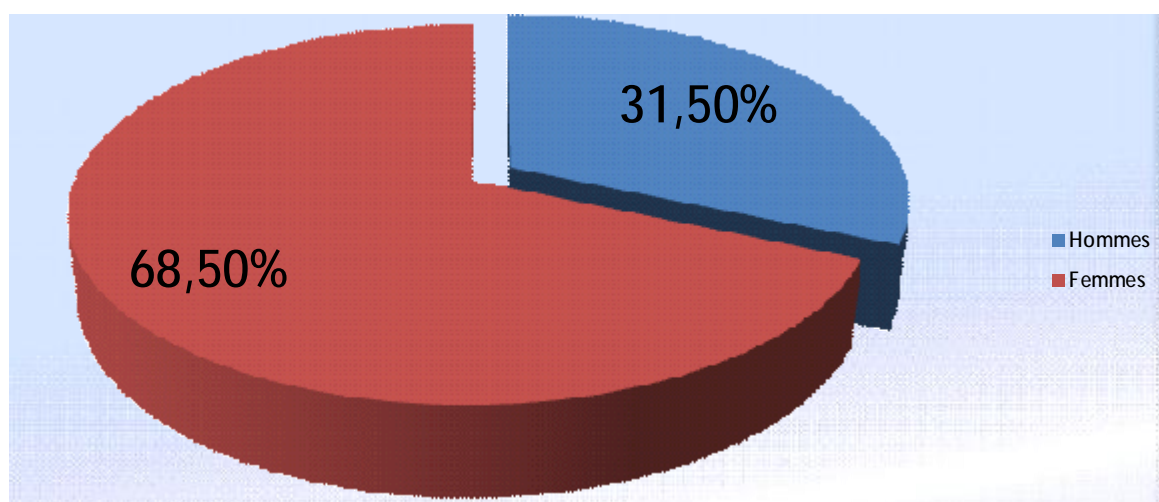
B. Répartition selon le sexe :

Parmi nos 13 patients, 08 étaient de sexe féminin, soit 61,5% des cas et 05 de sexe masculin, soit 38,5% des cas.

Le sex-ratio est de 0,6 en faveur d'une prédominance féminine.

Tableau I : Répartition des cas d'hémangioblastomes sous-tentoriels selon le sexe.

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Féminin	08	61,5
Masculin	05	38,5



Graphique II : Fréquence d'hémangioblastomes infra-tentoriels en fonction du sexe.

C. Durée d'hospitalisation :

C'est la période d'hospitalisation du patient au service pour prise en charge chirurgicale.

Cette durée variait entre 20 jours et 40 jours avec une moyenne de 32 jours.

II. Clinique :

A. Délai diagnostique :

Il correspond à la durée d'évolution de la symptomatologie clinique avant le diagnostic positif et l'admission du patient dans notre formation pour prise en charge.

En ce qui concerne nos 13 malades, cette période était comprise entre 03 mois et 08 mois avec une durée moyenne 05,33 mois

B. Symptomatologie clinique :

1. Syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) :

Ce syndrome était une constante puisque tous les patients de notre série se sont présentés avec des signes d'HTIC à leur admission. Il associe des :

- ✚ Céphalées : à prédominance matinale, pulsatiles, souvent frontales mais pouvant être occipitales ou en casque. Ce signe était retrouvé chez tous les malades de notre étude.
- ✚ Vomissements : sans effort, dits « en jet », constatés également chez tous les malades de notre série.
- ✚ Troubles visuels : parmi nos 13 cas, 05 malades avaient des troubles visuels avant leur admission, à type de brouillard visuel et de baisse de l'acuité visuelle (soit 38,4 % des cas). Le fond d'œil a été réalisé chez tous les malades. Il a montré un œdème papillaire dans 09 cas, soit 69% des cas. Par contre, il n'avait objectivé des hémangiomes réiniens dans aucun cas.

2. Syndrome cérébelleux :

Il a été noté chez 08 malades, soit 61,5% des cas de notre série. Le syndrome cérébelleux était stato-kinétique chez 03 patients (37,5% des cas), statique chez 03 malades (37,5% des cas) et kinétique dans 02 cas (25% des cas).

Tableau II : Répartition des patients selon le type du syndrome cérébelleux.

Syndrome cérébelleux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Statique	03	37,5
Kinétique	02	25
Stato-kinétique	03	37,5

3. Syndrome vestibulaire :

Il comprend le vertige, le signe de Romberg positif, un nystagmus horizontal, vertical ou rotatoire, uni ou bilatéral. Ce syndrome a été retrouvé chez un seul malade de notre série, soit 07 % des cas.

4. Atteinte des voies longues :

Elle se manifeste par un syndrome pyramidal déficitaire ou réflexe sous forme d'irritation pyramidale uni ou bilatérale avec des réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés et un signe de Babinski positif.

Dans notre série, deux patients avaient un syndrome pyramidal réflexe, soit 15% des cas.

5. Atteinte des paires crâniennes :

Dans notre série, un seul malade présentait une atteinte de la huitième paire crânienne, soit 07 % des cas.

Une BAV a été notée chez 05 malades avec un oedème papillaire chez 09 malades de notre série.

III. Paraclinique :

A. L'hémogramme :

Pour nos cas personnels, en préopératoire et sans qu'il y ait eu de transfusions sanguines préalables, 03 malades présentaient une polyglobulie, soit 23% des cas.

Nous enregistrons aussi que 02 patients avaient une tendance polyglobulique. Par contre, les autres malades n'avaient aucune anomalie des constantes sanguines.

B. La tomodensitométrie (TDM) cérébrale :

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'une TDM cérébrale qui a mis en évidence le processus tumoral au niveau de la fosse cérébrale postérieure. Elle a permis de préciser :

Ø La topographie :

Le siège de la tumeur a été précisé dans tous les cas. Les hémisphères cérébelleux représentaient la localisation préférentielle avec 10 cas, soit 77 % des cas, deux hémangioblastomes étaient localisés au niveau du plancher du 4ème ventricule, soit 15% des cas et un hémangioblastome était localisé au niveau du vermis cérébelleux, soit 08% des cas.

Tableau III : Les différentes localisations des hémangioblastomes de la FCP de notre série.

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hémisphère cérébelleux	10	77%
Plancher du 4ème ventricule	02	15%
Vermis	01	8%

Ø La taille tumorale :

La taille de la tumeur a été précisée chez tous les malades. Elle variait entre 18 mm et 35 mm avec une moyenne de 23,3 mm.

Ø Aspect scannographique :

La TDM cérébrale était réalisée chez tous les malades de notre série. Le type 2 (macrokystique) était prédominant ; il était retrouvé chez 06 malades, soit 46,2% des cas ; le type 3 (solide) était retrouvé chez 04 malades, soit 30,7% des cas ; le type 1 (kystique simple) chez 02 malades, soit 15,3% des cas et le type 4 (solide microkystique) était présent chez un seul malade, soit 7,7% des cas.

L'hydrocéphalie était retrouvée chez 09 malades, soit 69,2% des cas et l'œdème périlésionnel était constaté chez 08 patients, soit 61,5% des cas.

Tableau IV : Aspect scannographique selon le nombre de cas

Aspect	Nombre de cas
Kystique simple	02
Macrokystique	06
Solide	04
Solide microkystique	01
Oedème périlésionnel	08
Hydrocéphalie	09

Le diagnostic différentiel était posé essentiellement avec l'astocytome pilocytique et le médulloblastome dans les localisations cérébelleuses et l'épendymome du 4ème ventricule pour la localisation au niveau du plancher du 4ème ventricule.

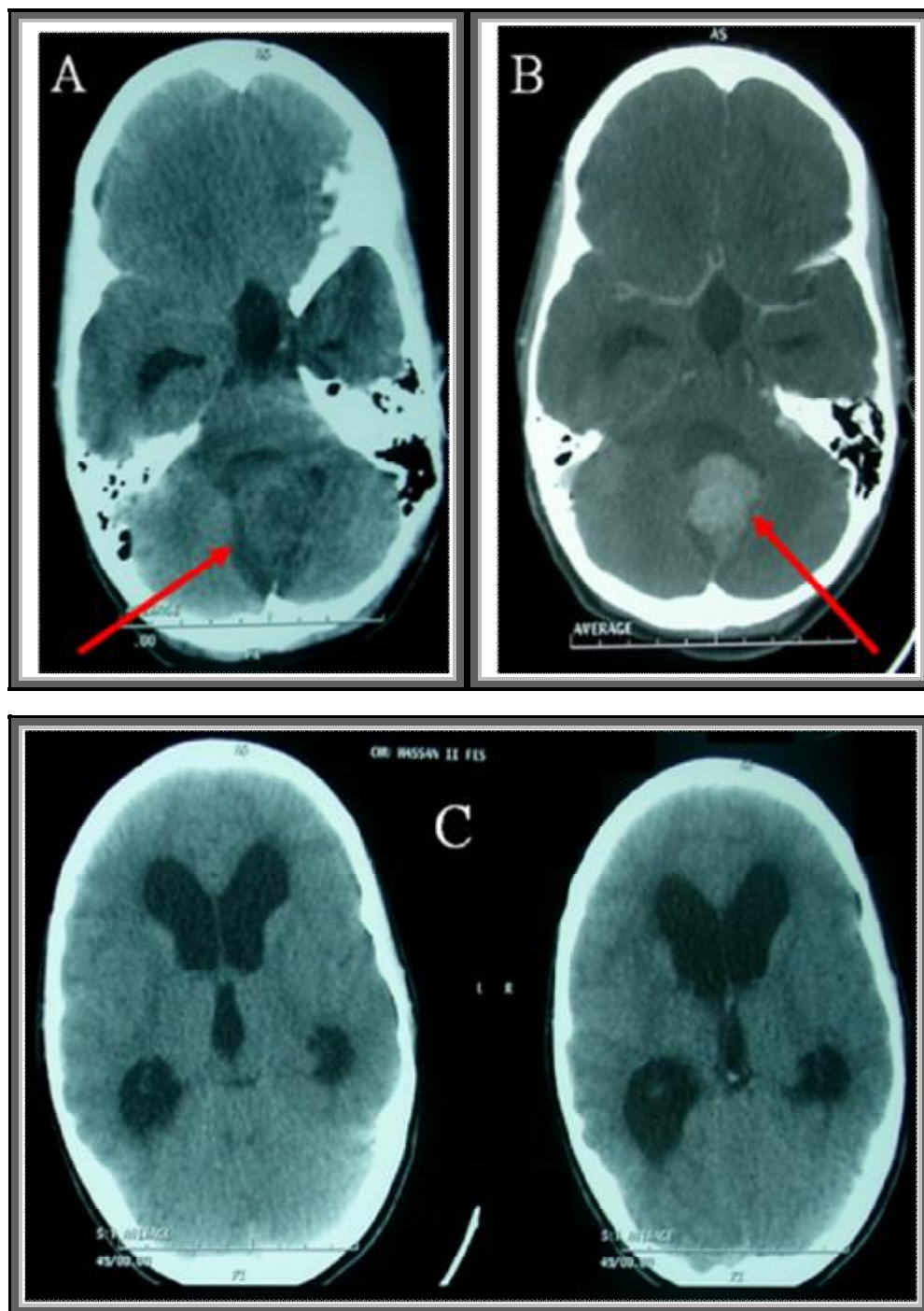


Figure 5: TDM cérébrale en coupes axiales avant (A, C) et après (B) injection de produit de contraste montrant une lésion isodense, bien limitée, prenant fortement le contraste, siégeant au niveau du plancher du V4 (flèche), responsable d'une importante hydrocéphalie triventriculaire active.

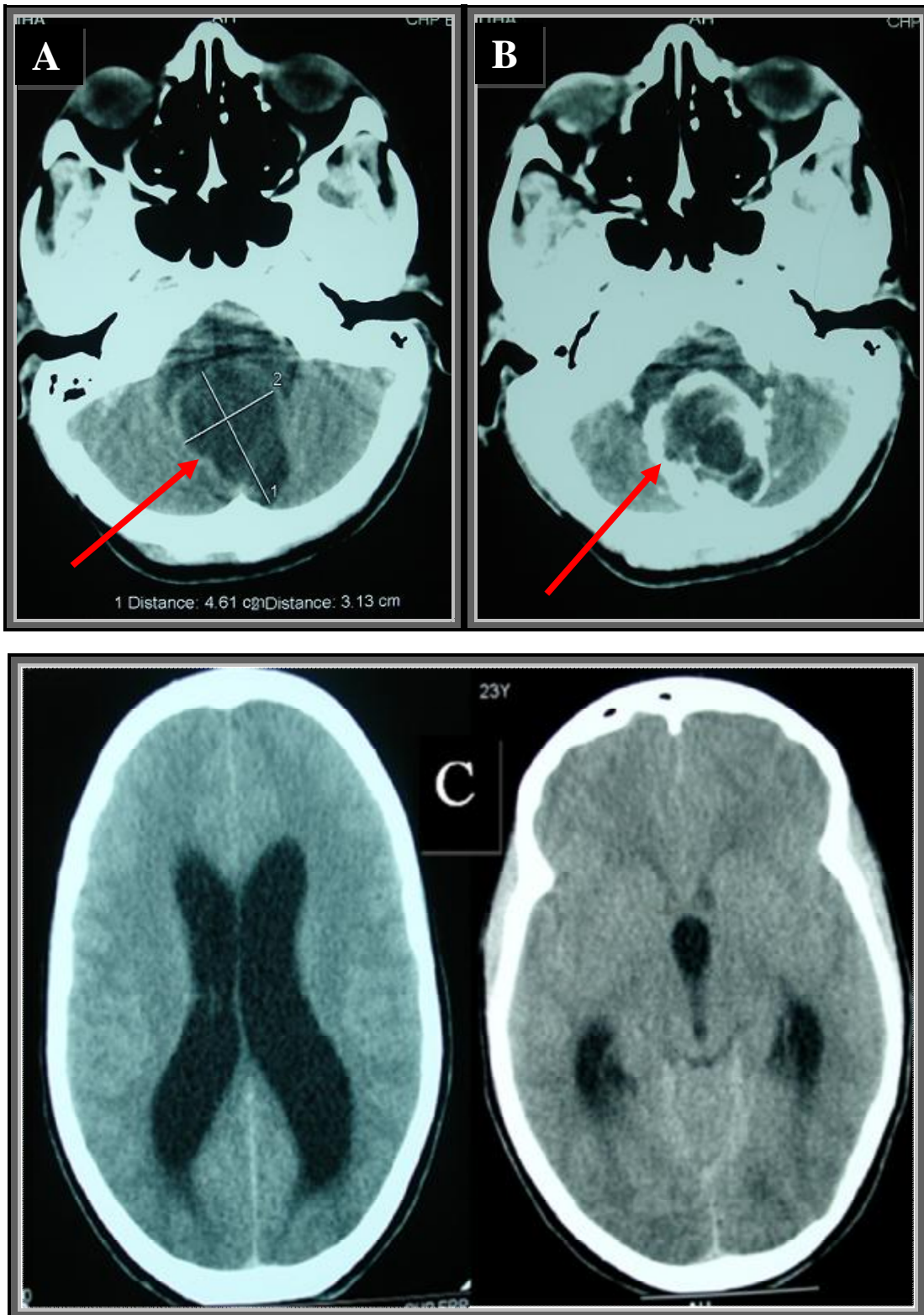


Figure 6 : TDM cérébrale en coupes axiales avant (A et C) et après (B) injection de produit de contraste montrant une image hypodense bien limitée siégeant au niveau du V4, qui se rehausse de façon hétérogène après injection de contraste (flèche) avec une hydrocéphalie triventriculaire (C).

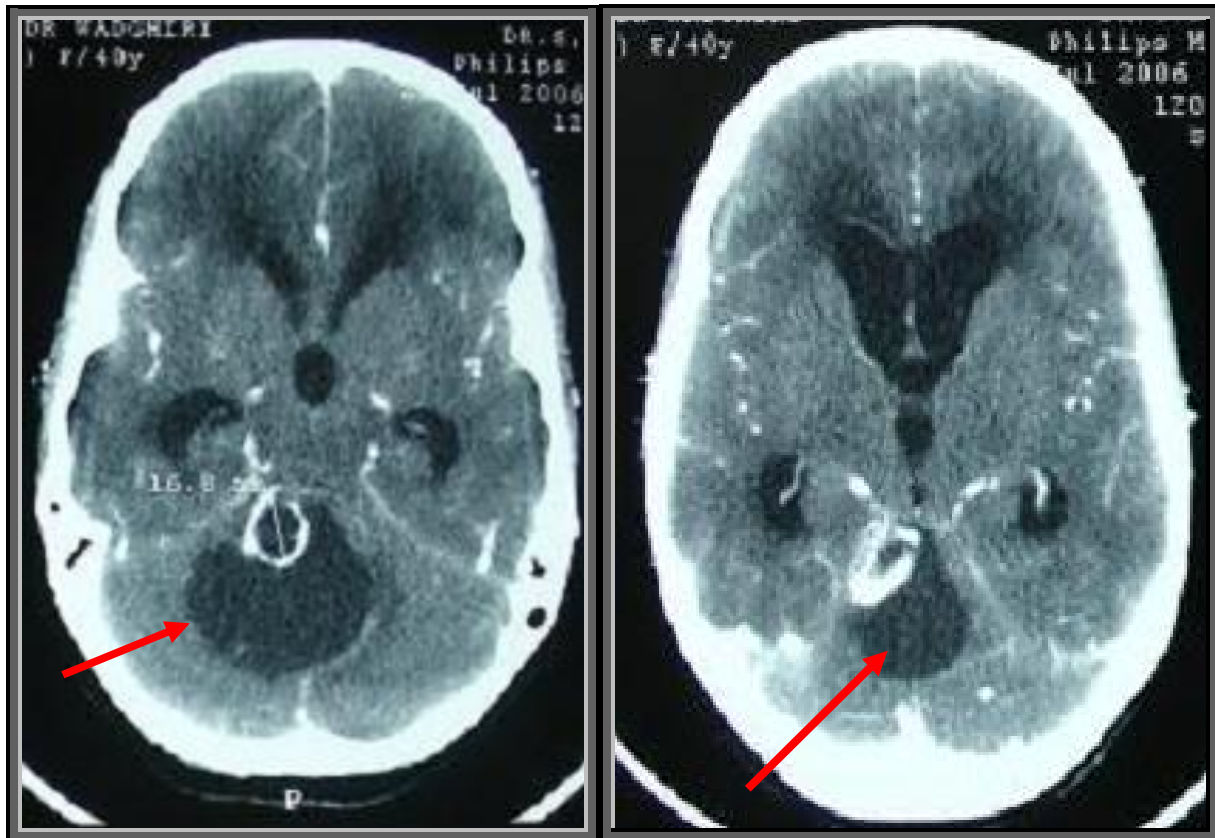


Figure 7 : TDM cérébrale en coupes axiales après injection de produit de contraste iodé montrant une image kystique de la fosse cérébrale postérieure (flèche), médiane, prenant le produit de contraste de façon hétérogène, responsable d'une hydrocéphalie triventriculaire active.

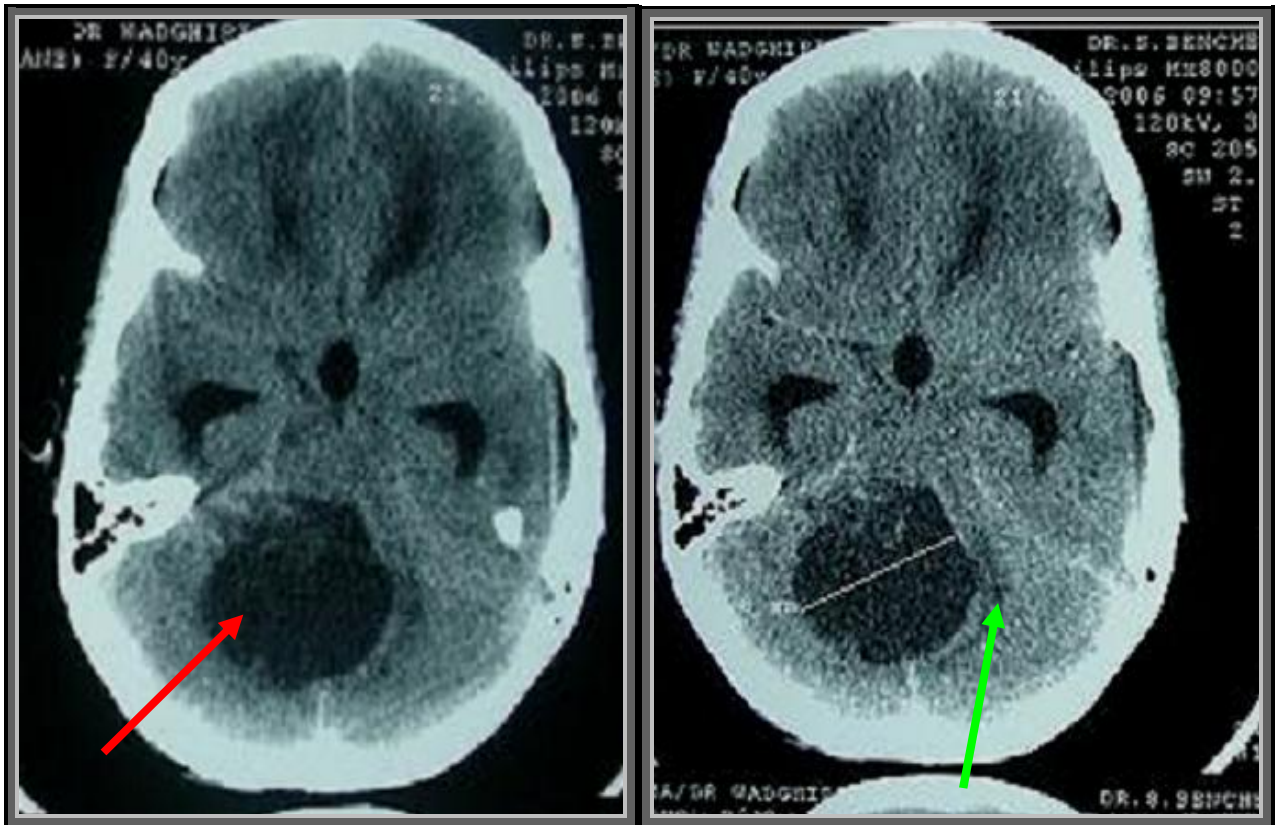


Figure 8 : TDM cérébrale en coupes axiales avant injection de produit de contraste montrant un volumineux processus expansif occupant la FCP, médian, homogène, hypodense par rapport au parenchyme (→) avec œdème périlésionnel (→).

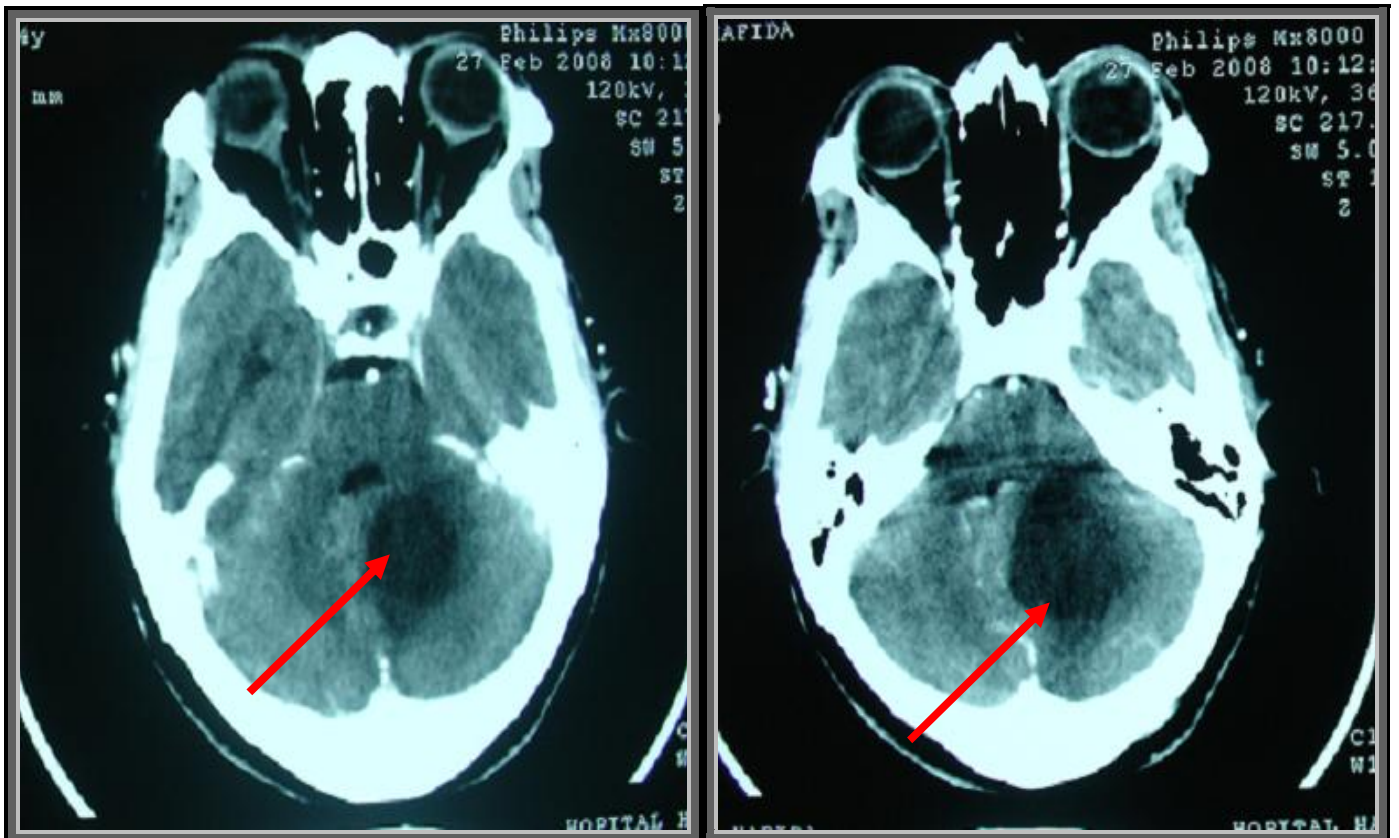


Figure 9 : TDM cérébrale en coupes axiales avant injection de produit de contraste montrant un processus expansif de la FCP (flèches), siégeant au niveau de l'hémisphère cérébelleux gauche, hypodense, bien limitée, avec œdème périlésionnel, refoulant le V4.

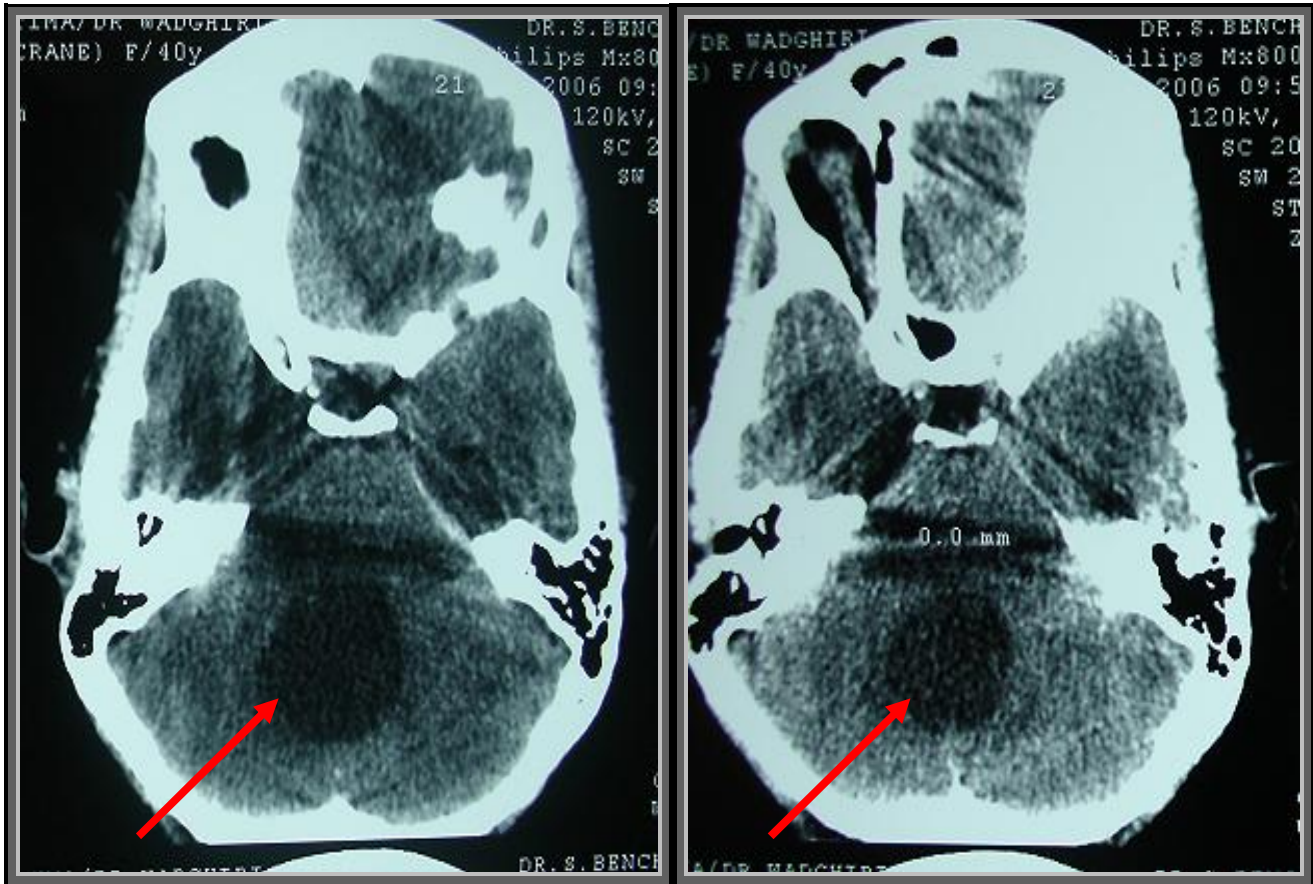


Figure 10 : TDM cérébrale en coupes axiales avant injection de produit de contraste montrant un volumineux processus expansif occupant la FCP, médian, homogène, hypodense par rapport au parenchyme (flèches) avec œdème périlésionnel.

C. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale :

09 malades de notre série ont bénéficié d'une IRM cérébrale préopératoire, soit 69% des patients.

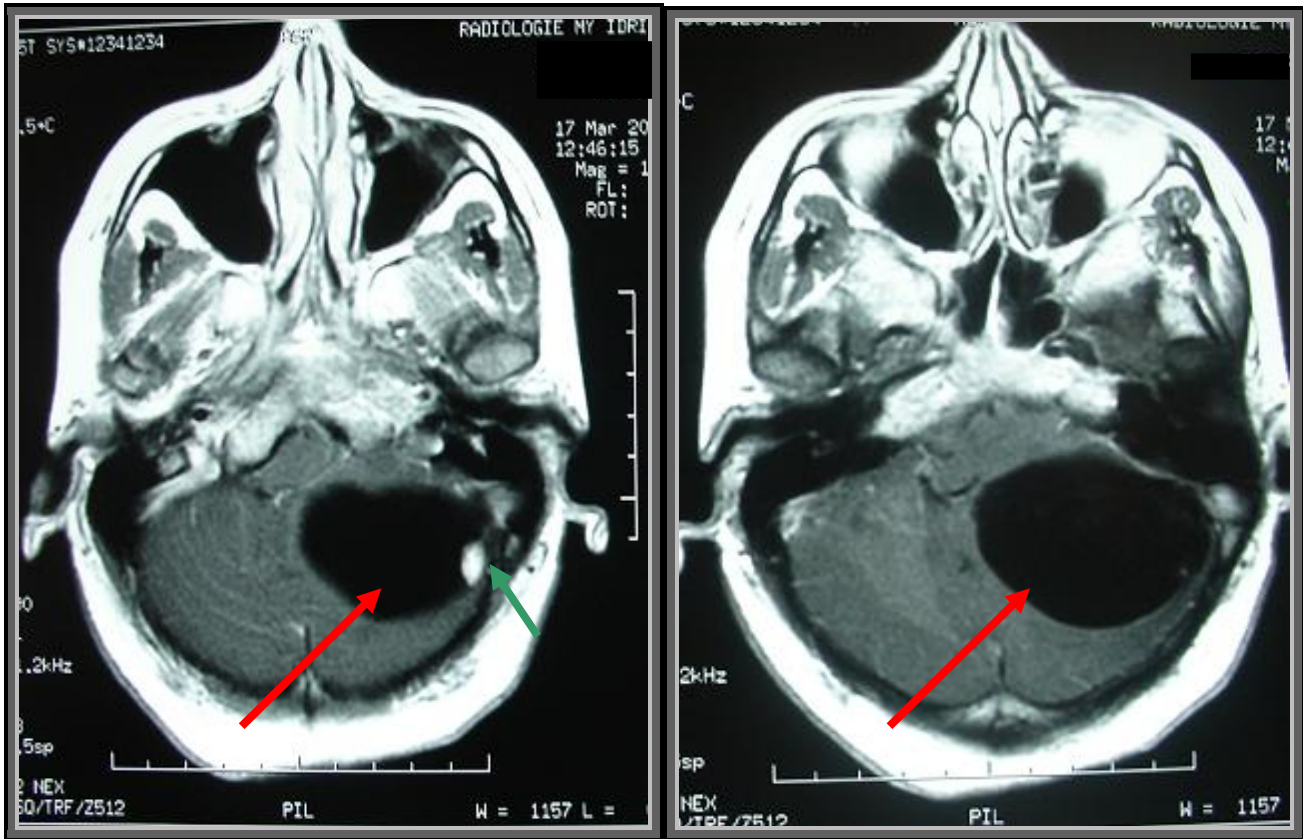


Figure 11 : IRM cérébrale en coupes axiales, séquence pondérée T1, avec injection de produit de contraste, montrant une lésion kystique cérébelleuse gauche (flèches rouge), homogène, hypointense avec un nodule mural fortement rehaussé par le produit de contraste (flèche verte).

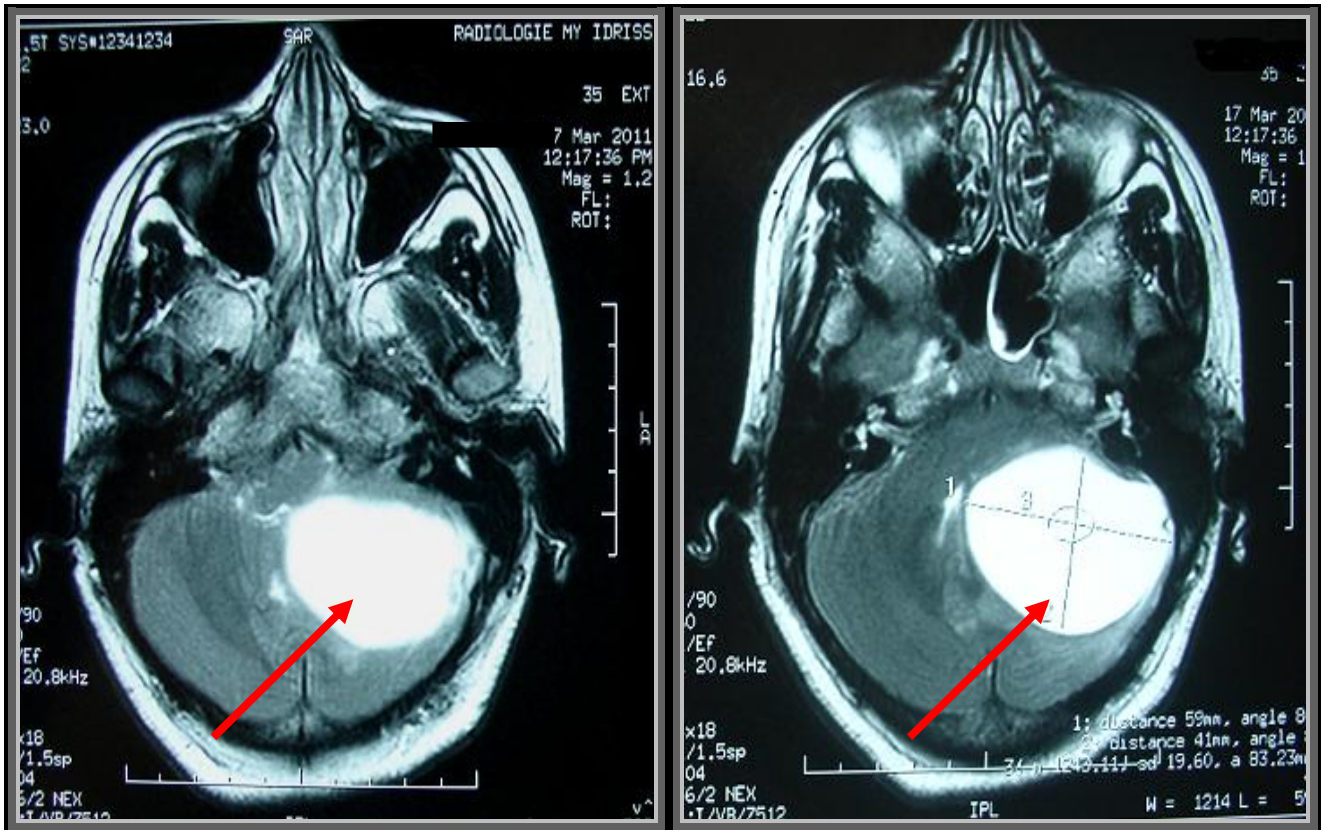


Figure 12 : IRM cérébrale en coupes axiales, séquence pondérée T2 de la même patiente, montrant une lésion kystique cérébelleuse gauche (flèches), homogène, en hypersignal T2, refoulant le 4ème ventricule.

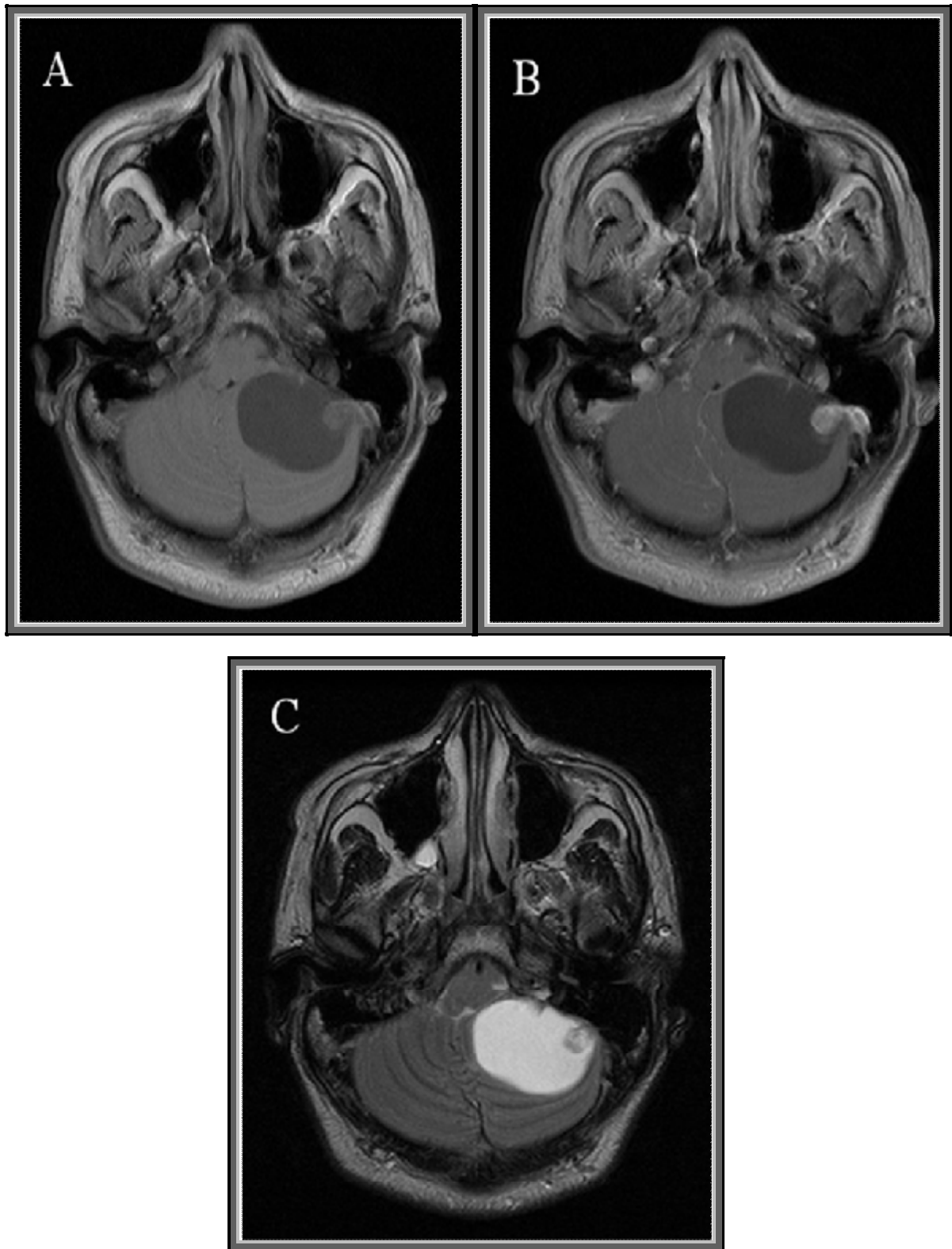


Figure 13 : IRM cérébrale en coupes axiales, séquence pondérée T1 sans (A) et après injection de Gadolinium (B), et séquence T2 (C) montrant une lésion kystique, cérébelleuse gauche, bien limitée, renfermant un nodule mural à sa partie postéro-supérieure gauche, prenant fortement le contraste après injection. Aspect hautement évocateur d'un hémangioblastome.

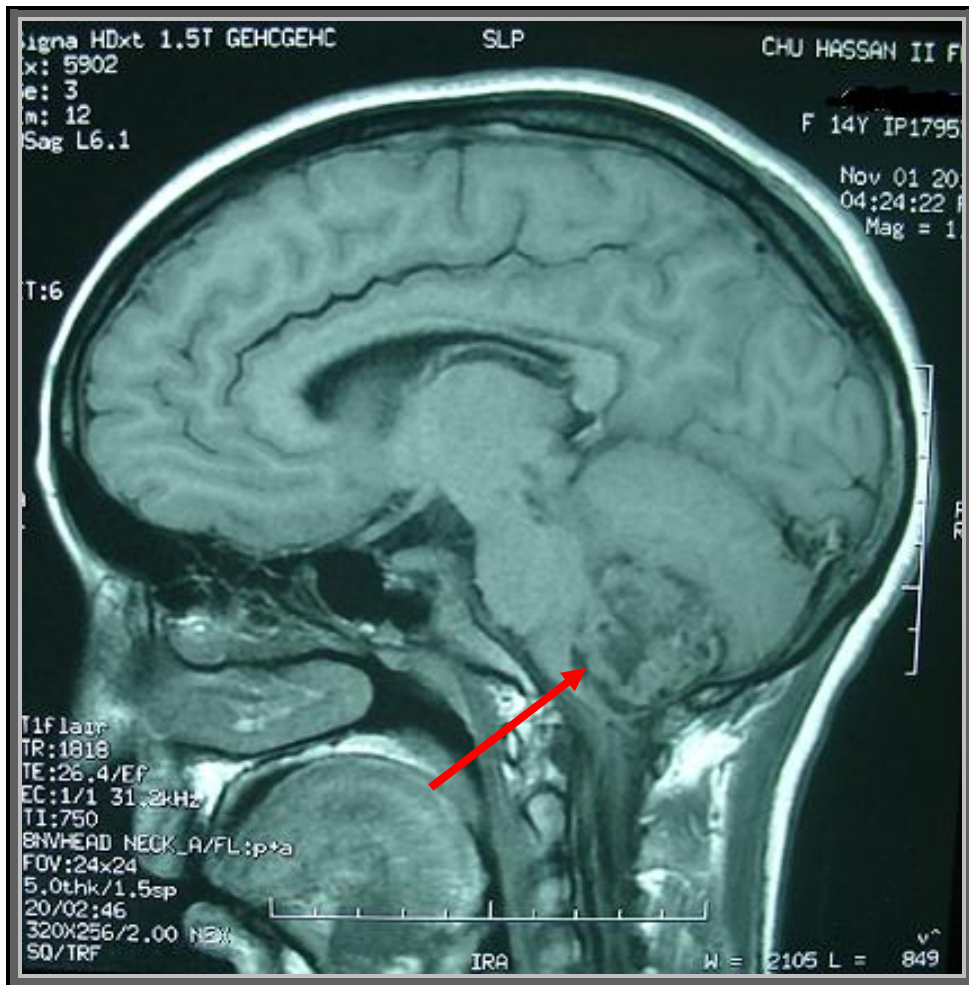


Figure 15 : IRM cérébrale en coupe sagittale, séquence T1 sans injection de Gadolinium, montrant un processus occupant la FCP, hétérogène, comprimant le tronc cérébral (flèche).

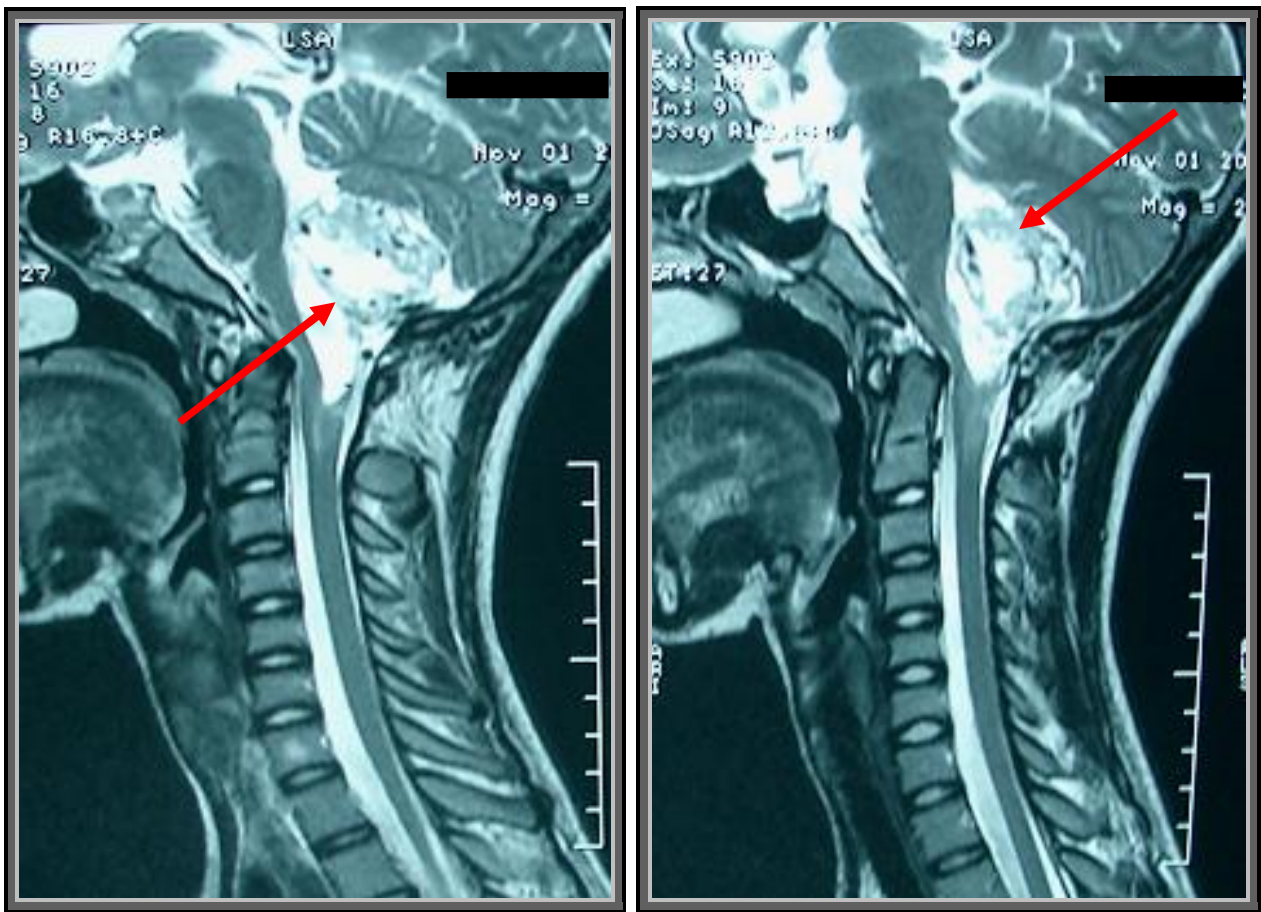


Figure 16 : IRM cérébrale de la même patiente que la figure 15, en coupes sagittales, séquence pondérée T2, montrant un processus occupant la FCP, très vascularisé, hétérogène, comprimant le tronc cérébral (flèches).



Figure 17 : IRM cérébrale en coupes axiales séquence pondérée T1 avec Gadolinium (A), séquence T2 (B) et en coupe sagittale T1 sans Gadolinium (C) montrant un volumineux processus tumoral siégeant au niveau du plancher du V4, bien limité, hétérogène, comprimant fortement le cervelet et le TC.

D. Bilan d'extension :

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'une échographie abdominale et d'une TDM abdominale dans le cadre du bilan d'extension. Cependant, aucun malade de notre série ne présentait une atteinte viscérale associée.

IV. Traitement :

A. Traitement médical :

Tous les malades de notre série ont reçu un traitement médical symptomatique, à base d'antiémétiques oraux ou injectables en cas de vomissements, d'antalgiques associés à une corticothérapie parentérale chez les malades admis avec des signes sévères d'HTIC.

B. Traitement chirurgical :

1. Traitement de l'hydrocéphalie :

Parmi les malades de notre étude, 09 malades ont eu un abord direct de la tumeur sans dérivation ventriculaire première. Par contre, 04 patients ont bénéficié en premier d'un geste de dérivation ventriculaire, soit 30,7% des cas. La ventriculocisternostomie (VCS) endoscopique et la dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) ont été réalisées chez 02 malades chacune. La dérivation ventriculaire a été réalisée en urgence chez les 04 malades parce qu'ils présentaient une HTIC menaçante.

2. Chirurgie d'exérèse tumorale :

La chirurgie d'exérèse tumorale représente le traitement de base de l'hémangioblastome de la FCP. Elle a un rôle diagnostique et thérapeutique.

Tous nos malades ont été opérés avec confirmation histologique de l'hémangioblastome dans tous les cas.

Tous les malades ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse complète. Aucun malade de notre série n'a bénéficié d'une biopsie ou d'une exérèse partielle de la tumeur.

Tous nos patients ont été opérés en position de décubitus ventral, tête fixée sur têtère. La voie d'abord était occipitale médiane dans 12 cas et occipitale latérale dans un seul cas de notre série.

Aucun malade n'a bénéficié d'un traitement adjuvant en postopératoire.

V. Anatomie pathologique :

Tous nos patients opérés avaient une confirmation histologique. Nous rapportons ici quelques exemples :

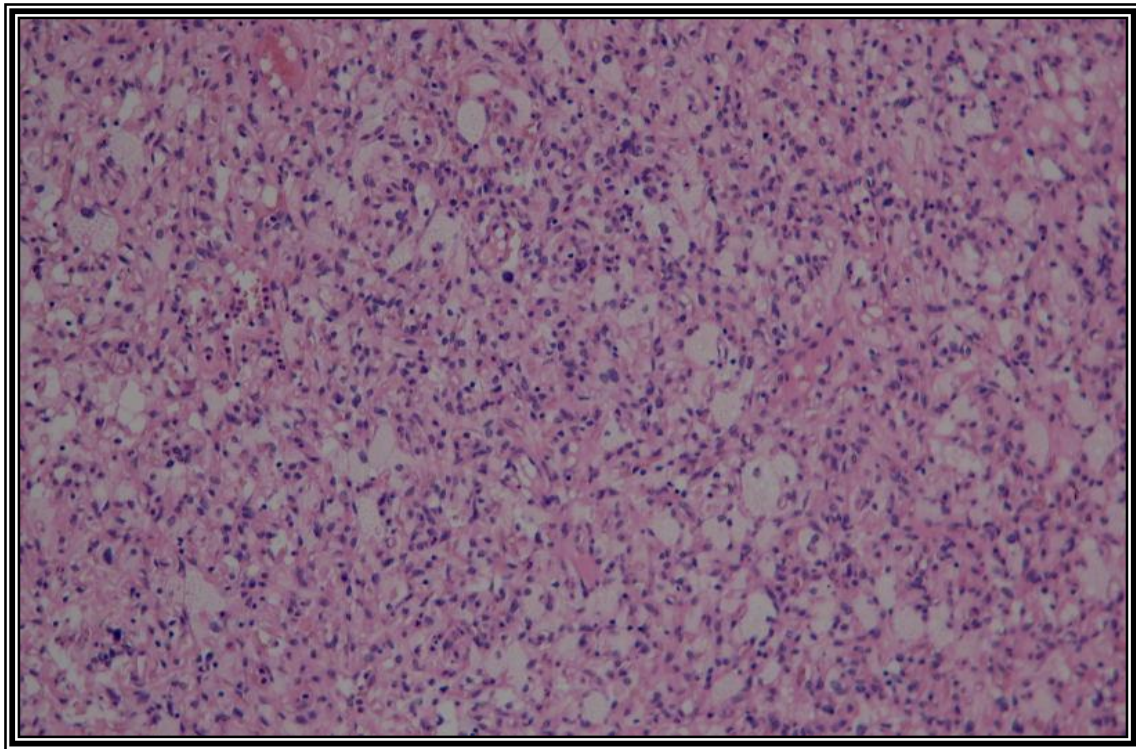


Figure 18 : Prolifération tumorale richement vascularisée faite de cellules au cytoplasme clair. HES x 100

[Laboratoire d'Anatomo-pathologie CHU Hassan II Fès].

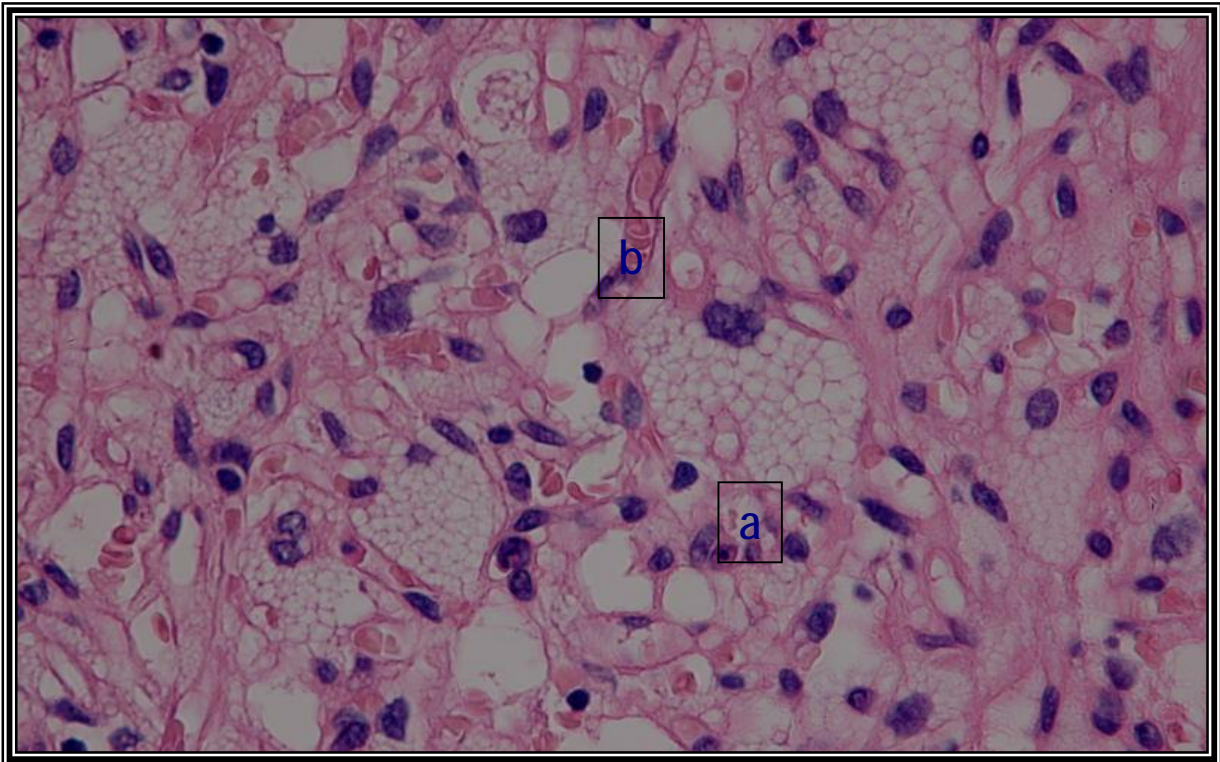


Figure 19 : Prolifération de cellules de grande taille au cytoplasme vacuolaire (a)

dissociées par une vascularisation fine (b). HES x400

[Laboratoire d'Anatomo-pathologie CHU Hassan II Fès]

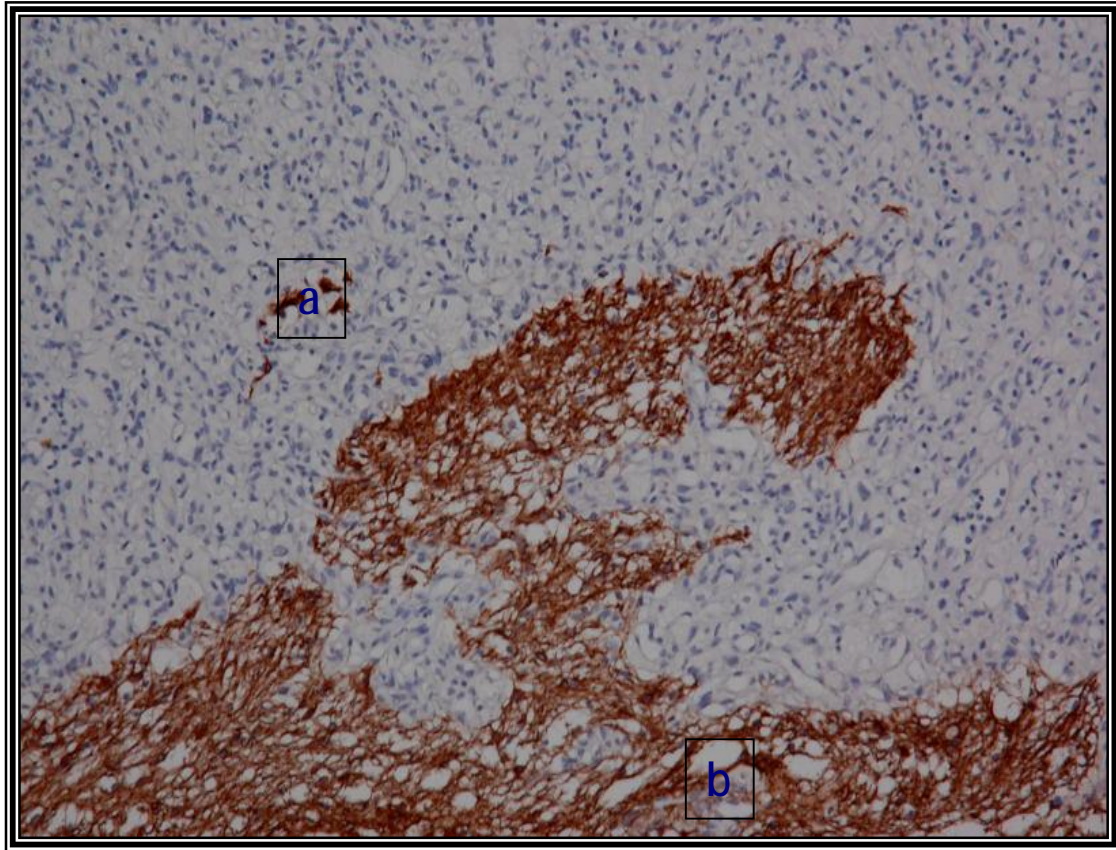


Figure 20 : les cellules tumorales (a) n'expriment pas la GFAP contrairement aux cellules gliales avoisinantes (b). Immunohistochimie.

[Laboratoire d'Anatomo-pathologie CHU Hassan II Fès]

VI. Evolution :

A. Evolution per et postopératoire immédiate :

Aucun de nos malades n'est décédé en per-opératoire.

Des complications postopératoires ont été observées chez 04 patients de notre série ; le détail de ces différentes complications est exposé dans le tableau ci-dessous :

Tableau V : Les complications postopératoires observées dans notre série

Types de complications	Nombre de Cas	Pourcentage (%)
Hématome du foyer opératoire	01	7,6%
Oedème aigu du poumon	01	7,6%
Infection urinaire	01	7,6%
Escarres Sacrées et trochantériennes	01	7,6%

L'OAP et l'hématome du foyer opératoire sont survenus en postopératoire immédiat au service de réanimation chirurgicale et ils étaient la cause de décès de deux malades. Par contre, l'évolution des autres patients était favorable.

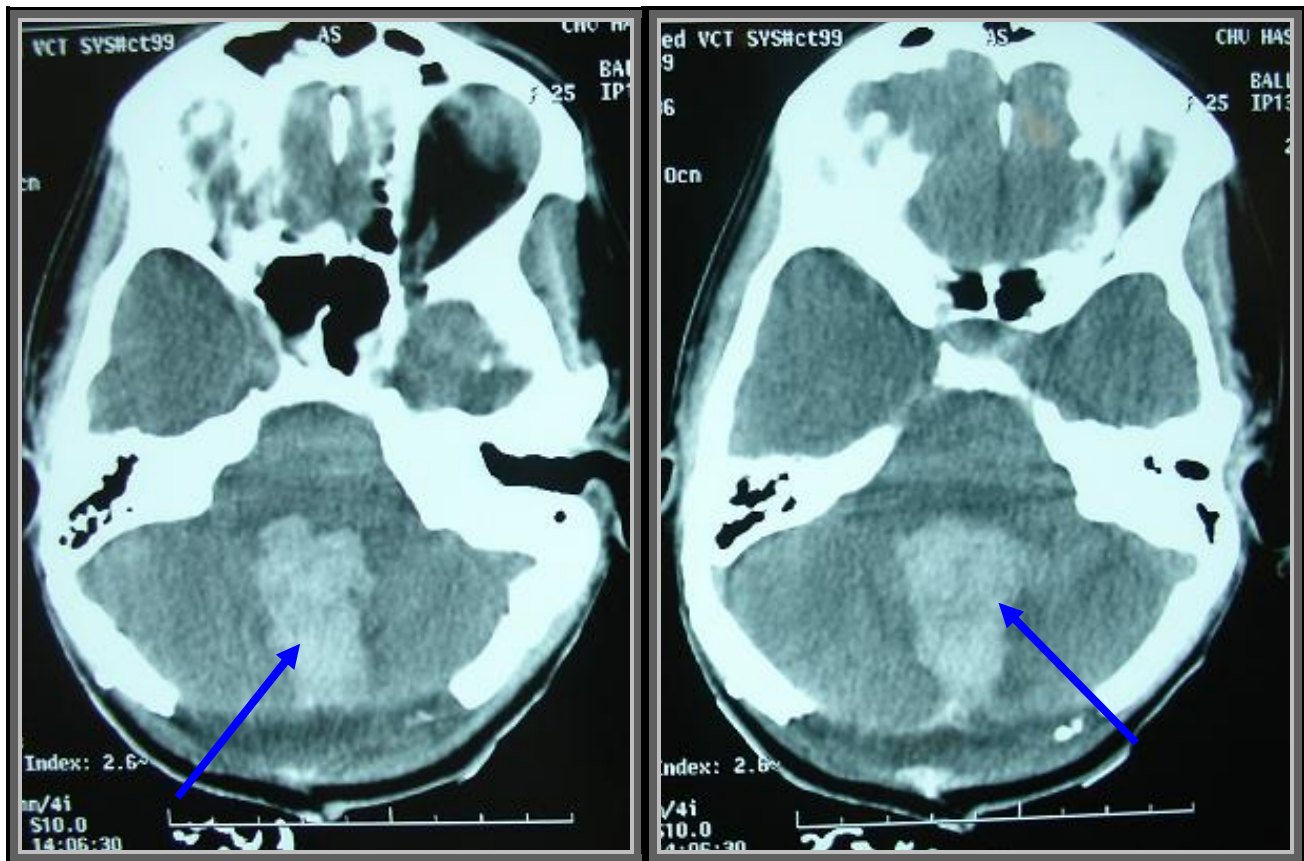


Figure 21 : TDM cérébrale de contrôle en coupes axiales sans injection de produit de contraste montrant une hyperdensité spontanée siégeant au niveau du plancher du V4 en regard de la craniectomie occipitale, traduisant la présence d'un hématome du foyer opératoire.

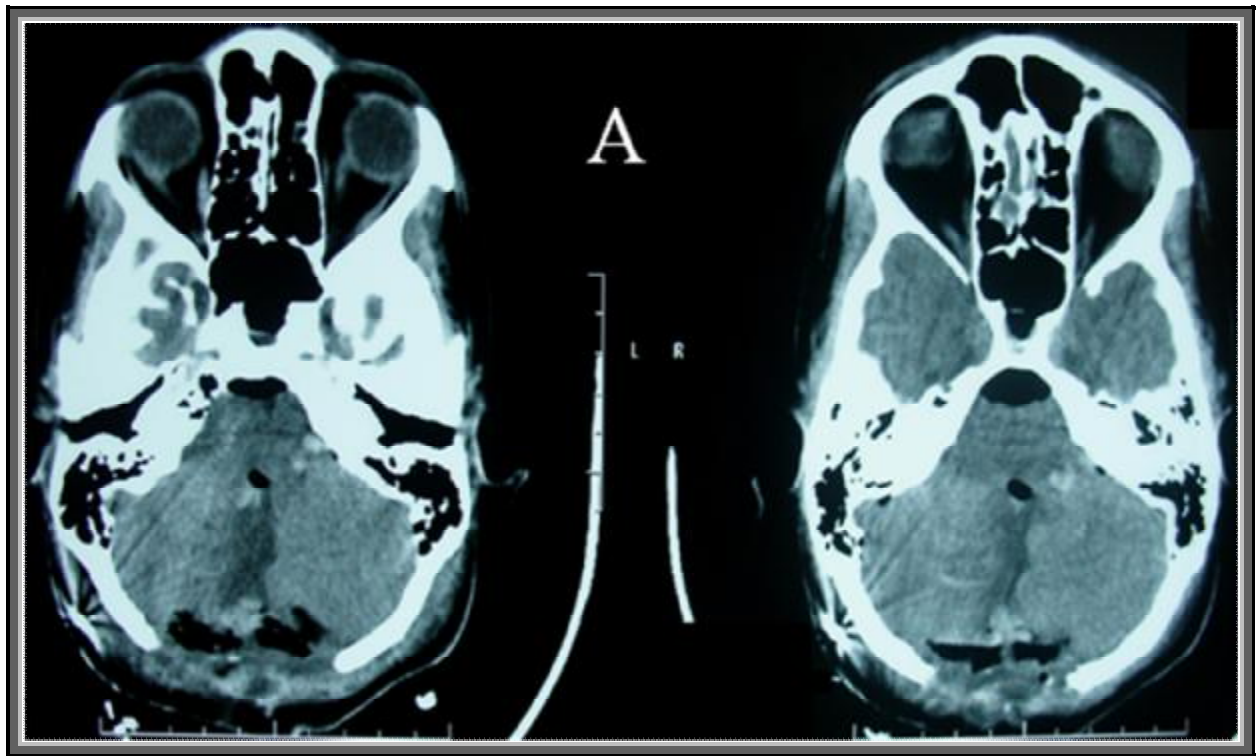


Figure 22 : TDM cérébrale postopératoire immédiate (de la même patiente que les figures 15 et 16) montrant une exérèse complète de la tumeur. Patiente ayant bénéficié avant l'abord direct de la tumeur d'une DVP.

B. Evolution à court terme :

Le suivi des malades opérés durant les premiers mois était favorable. Aucun malade n'a présenté une complication infectieuse ou hémorragique.

C. Evolution à long terme :

L'évolution a été favorable pour tous les survivants avec une régression nette des signes neurologiques et amélioration de l'état général.

Lors du suivi, 09 patients ont bénéficié d'une imagerie de contrôle post-opératoire. Au total, le scanner cérébral de contrôle a été réalisé dans 07 cas et l'IRM cérébrale dans 02 cas. Aucun de nos malades n'a présenté une récurrence tumorale après un recul moyen de 04 ans.

DISCUSSION

I. DEFINITION

L'hémangioblastome est une tumeur vasculaire bénigne du névraxe, qui est singulière par plusieurs points. Sa première description date de 1872 avec Jackson qui a rapporté la première exérèse d'une forme cérébelleuse.

Au début du 20ème siècle, le terme même d'hémangioblastome n'était pas établi et il fallait attendre le travail majeur de Cushing et Bailey en 1928 [8] pour pouvoir distinguer et isoler cette entité anatomo-pathologique. La mise en évidence par ces deux auteurs d'une particularité anatomopathologique en microscopie optique a permis de distinguer parfaitement les hémangioblastomes des malformations vasculaires (télangiectasie, angiome veineux et angiome artériel) [9].

Même si les malformations vasculaires, tout comme les hémangioblastomes, possèdent un riche réseau vasculaire « tumoral », c'est surtout le tissu se trouvant entre les mailles vasculaires qui les différencient : ce tissu est normal dans le cadre des malformations vasculaires, alors qu'il est prolifératif est constitue le tissu «stromal » au sein d'un réseau réticulaire dans les hémangioblastomes.

Actuellement, sur le plan de la terminologie, les choses se sont clarifiées. Le terme d'hémangioblastome correspond à une entité anatomopathologique précise et bien définie ; l'hémangioblastomatose correspond à l'association de plusieurs hémangioblastomes.

II. HISTORIQUE

Premières localisations connues, les hémangioblastomes rétiniens ont initialement donné lieu à des interprétations erronées :

- ✚ «décollement kystique de la rétine» (Panas et Remy 1879),
- ✚ «anévrisme artério-veineux» (Fuchs 1882).

En 1894, Treacher Collins considère toutefois avec pertinence qu'il s'agit «d'un naevus capillaire donnant lieu à une dégénérescence kystique». Si les observations se multiplient très rapidement (Goldzieher 1899, Von Dzialowski 1900, Leplat 1901,....), c'est la communication de Von Hippel en 1904 (Ube reine sehr seltene Erkrankung des Netzhaut) qui trouve l'écho le plus retentissant. Les modifications ophtalmoscopiques notées chez le patient O.M entre 1893 et 1896 fournissent en effet une démonstration clinique exemplaire que complète sept ans plus tard (1911) une étude histopathologique qui eut été parfaite sans son intitulé : «Angiomatosis retinae». O.M. devait mourir en 1917 à l'âge de 47 ans et son autopsie publiée par Brandt en 1921 permettra de découvrir une tumeur de la pointe du rocher gauche, une tumeur cérébelleuse droite, une tumeur de la queue de cheval, des kystes pancréatiques, rénaux, spléniques et des papillomes vésicaux [10, 11].

La présence de ces différentes lésions, dont la structure rappelle celle des hypernéphromes est initialement considérée comme fortuite. Seidel en 1912, avait pourtant remarqué «une coïncidence troublante» : l'autopsie du malade de Crezmak (1906) avait montré un kyste cérébelleux tandis qu'un de ses patients dont le frère était mort d'un kyste cérébelleux avait été lui aussi ponctionné d'un kyste du cervelet.

Le lieu et la nature de ces tumeurs ne devaient pas échapper, par contre, à Arvid Lindau, de Lund, qui donne en 1926 une description et une interprétation magistrales des lésions dans un mémoire qualifié de «lumineux» par Cushing et Bailey en 1928, mémoire légitimement devenu classique : «Studien über Kleinhirncysten - Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis Retinae» [12, 13].

Au vingt-quatre cas retenus dans la littérature, dont la description d'Hughlings Jakson (1872) considérée comme la première relation d'une tumeur vasculaire kystique de l'hémisphère cérébelleux droit, à posteriori vraisemblablement un hémangioblastome, responsable du décès d'une jeune fille de vingt ans dont la sœur présentait la même affection, il ajoute une série personnelle de seize cas et aboutit à des conclusions étonnantes. Ainsi établit-il notamment que les lésions rétiniennes et cérébelleuses sont de même nature (angiomes capillaires) et qu'elles peuvent s'associer à d'autres lésions de structure identique (médullaire, pancréatique, rénale, épидидymaire, splénique,...) ou de structure différente (angiome cutané ou hépatique, hypernéphrome,...). A. Lindau précise encore qu'il s'agit de néoformation «angioplastique liée à une inadéquation du développement du mésoderme, présente dès la naissance, mais ne se développant qu'après la puberté ». Bien que l'anatomo-pathologiste de Lund reconnaisse à Berblinger (1922) l'originalité de ce regroupement, à la suite de Rochat (1927) notamment, la maladie de Lindau devient l'éponyme d'angiomatose rétino-cérébelleuse, la maladie de Von Hippel étant réservée aux seules atteintes rétiniennes.

Très tôt, le caractère génétique de l'affection a attiré l'attention : Laglyze (1884), Von Hippel (1904), Crezmak (1906), Tresling (1920), et surtout Rochat (1927) rapportent les premiers cas portant sur trois générations. Parmi les nombreux travaux ayant permis de préciser les caractères génétiques des hémangioblastomes, il convient de citer les observations de Bird et Krynauw (1953), de Bird et Mendelow (1959), de Silver (1954) portant sur sept générations, de Macrae et Newbiggin (1968), de Wright (1969), de Lauritsen (1973) et d'autre part les revues réalisées par Cuendet (1961, 1975) et surtout par Koch (1972) [12, 14].

Les grandes séries publiées par Perlmutter, Horrax et Poppen (1950), Cramer et Kimsey (1952), Olivecrona (1952), Krayenbuhl et Yasargil (1958) placent la maladie dans son éclairage moderne. Le diagnostic précoce des localisations sous-

tentorielles les plus fréquentes, devient possible grâce à l'artériographie vertébrale à partir des travaux de Lindgren (1950), Radner (1951), Olsson (1953), Sjogren (1953), Krayenbuhl et Yasargil (1958), Djindjian (1959, 1960, 1963), Pouyane et Coll. (1962), Dilenge et David (1967) [15, 16].

La première description d'exérèse chirurgicale d'hémangioblastome fut l'art de Schultze en 1912 qui a été le premier à rapporter l'exérèse avec succès d'un hémangioblastome cérébelleux.

Les premières séries chirurgicales conséquentes étaient très rares avant les années 70. En 1943, Wyburn et Masson [17], dans leur monographie, revoient leur série personnelle. En 1976, Grant décrivait 12 cas et Yasargil a fait à l'occasion de ses 12 cas personnels d'hémangioblastomes cérébelleux une nouvelle revue de la littérature [19].

Les années 1980 vont marquer un tournant majeur qui est lié à l'apparition de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire qui a montré très tôt sa supériorité dans la détection des hémangioblastomes par rapport au scanner. Sato a souligné l'intérêt de ce type d'imagerie pour la surveillance des patients atteints de la maladie de Von Hippel Lindau.

Les dernières décennies ont vu, avec l'essor de l'IRM, le nombre de publications augmenter. Depuis 1994, l'hémangioblastome est entré dans l'ère de la génétique avec la mise en évidence du gène suppresseur de tumeur, responsable de la maladie de Von Hippel Lindau, permettant alors un diagnostic précoce des sujets à risque.

III. Epidémiologie :

A. Fréquence et localisation :

Les hémangioblastomes sont des tumeurs rares qui représentent environ 2% de l'ensemble des tumeurs du SNC. La FCP en constitue le siège préférentiel (92,6%). Malgré cette quasi exclusivité, les hémangioblastomes infra-tentoriels représentent moins de 2% des tumeurs intra-crâniennes et moins de 8% des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure.

La majorité des hémangioblastomes infra-tentoriels (94,3%) est localisé dans le cervelet [20]. Les hémisphères cérébelleux sont 4 fois plus fréquemment atteints que le vermis [21]. Au niveau du tronc cérébral, les formes ventrales pré-protubérantielles ou pré-bulbaires sont exceptionnelles ; les localisations préférentielles étant la partie caudale du plancher du quatrième ventricule à proximité de l'area postrema, la face dorso-latérale du bulbe et la jonction bulbo-médullaire [20, 21]. Exceptionnellement (moins de 3 % de l'ensemble des hémangioblastomes de la fosse postérieure), les hémangioblastomes peuvent se développer au sein de la citerne de l'angle ponto-cérébelleux [22].

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

Une étude rétrospective a été réalisée à propos des hémangioblastomes intracrâniens sporadiques sur 36 patients, qui a montré une atteinte des hémisphères cérébelleux prédominante avec 66%, suivie par ordre de fréquence décroissant par le vermis (14%), le quatrième ventricule (11%), les hémisphères cérébraux (5%) et le tronc cérébral (3%) [23].

Dans notre série de 13 cas d'hémangioblastomes sporadiques de la FCP 10 malades avaient une localisation cérébelleuse, soit 76,9 % des cas ; 02 malades avaient le quatrième ventricule comme localisation tumorale, soit 15,3% des cas et 1 malade avait une atteinte vermienne, soit 7,6 %.

B. Age et sexe :

Les hémangioblastomes du névraxe sont des tumeurs de l'adulte. L'âge moyen de découverte est de 31,5 ans pour les hémangioblastomes du tronc cérébral, 32,3 ans pour les formes sus-tentorielles et 34,9 ans pour les localisations cérébelleuses. Une révélation symptomatique avant 10 ans et après 65 ans est rarissime.

Les hémangioblastomes sont d'apparition plus précoce chez la femme que chez l'homme, ceci étant probablement lié au rôle aggravant de la grossesse. Les hémangioblastomes sont également de révélation plus précoce dans les formes familiales et les formes multi-systémiques et ce dans les deux sexes.

L'âge moyen au diagnostic dans les cas familiaux est plus précoce de 5,6 années que dans les cas sporadiques, ce qui explique les deux pics de fréquence observés : le premier dans la tranche d'âge de 26-30 ans, le deuxième dans la tranche 36-40 ans [20, 21].

Les hémangioblastomes sont un peu plus fréquents chez l'homme que chez la femme avec un sex-ratio de 1,5 [22]. Une étude récente a montré un âge moyen au moment de diagnostic de 47 ans avec un sex-ratio de 1,5 [23].

Dans notre série, l'âge moyen est de 39,2 ans et les femmes sont plus touchées que les hommes avec un sex-ratio de 0,6 ce qui est discordant avec les données de la littérature.

IV. ANATOMO-PATHOLOGIE

L'utilisation encore trop fréquente de termes souvent équivoques pour désigner les tumeurs dites vasculaires du système nerveux rend nécessaire le rappel de la distinction fondamentale établie par CUSHING et BAILEY en 1928 et toujours valable aujourd'hui entre les «malformations vasculaires» et les «tumeurs vasculaires».

Dans les malformations vasculaires, les vaisseaux anormaux (de type artériel, capillaire, veineux ou mixte) sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif ou par du tissu nerveux normal ou présentant des signes réactionnels non spécifiques, tandis que dans les tumeurs dites vasculaires, il existe des cellules tumorales (dites cellules stromales ou cellules principales) situées entre les cavités vasculaires [24-26].

A. Histogenèse

L'histogenèse des hémangioblastomes n'est pas encore parfaitement élucidée. La théorie selon laquelle les cellules stromales seraient d'origine réticulaire et la tumeur de nature réticulo-endothéliale, à l'origine de l'ancienne appellation d'angioréticulome [27], peut être rejetée en raison du type des capillaires tumoraux.

Une filiation des cellules stromales à partir des péricytes peut aussi être écartée. Les arguments immunocytochimiques avancés pour défendre une origine neuro-ectodermique ne sont pas aussi convaincants.

L'hypothèse histogénétique la plus probable reste celle qui fait naître les cellules stromales d'une prolifération des cellules endothéliales des capillaires à partir d'un vice organogénétique du blastème vasculaire au troisième mois ; à ce stade du développement foetal, le mésenchyme vasculaire est situé au contact du voile médullaire postérieur, les hémisphères cérébelleux commencent à se

développer : une partie du mésenchyme vasculaire reposant sur le voile médullaire postérieur pourrait être attirée à l'intérieur des hémisphères cérébelleux et représenter le germe du développement tumoral ultérieur. C'est de cette théorie ancienne que viennent les appellations d'hémangiome capillaire [28] et d'hémangioblastome [29]. Les cellules transitionnelles qui apparaissent en culture témoigneraient d'une origine commune à partir d'angioblastes primitifs des cellules endothéliales et des cellules stromales. Toutefois, il n'existe pas d'argument de certitude [22].

B. Macroscopie :

Quelle que soit leur localisation dans le système nerveux central, il convient de souligner que les hémangioblastomes se trouvent habituellement au contact du revêtement lepto-méningé. De même, qu'ils soient sporadiques ou associés à la maladie de VON HIPPEL LINDAU, il n'existe pas de critère anatomopathologique permettant de différencier les deux lésions.

Il s'agit d'une lésion tumorale, bénigne et vasculaire à deux composantes : l'une vasculaire, capillaire et l'autre stromale. Ces deux composantes peuvent être associées dans des proportions variables.

Les hémangioblastomes du cervelet peuvent revêtir quatre aspects macroscopiques [22] : kyste simple (type 1), kyste avec nodule mural (type 2), tumeur dense (type 3), tumeur solide avec de petits kystes internes (type 4).

Les deux formes à composante liquidienne principale comptent pour les deux tiers des cas. L'hémangioblastome macrokystique est la variété la plus commune et représente environ 60,6% des cas [21, 22]. Il se présente comme un kyste sphérique ou ovoïde, souvent de grande taille (30 à 50 mm de diamètre), rempli d'un liquide xanthochromique. Sur sa paroi lisse, parcourue par de très fins petits vaisseaux, une tumeur murale de teinte rouge-orangée est visible, de taille nettement inférieure à

celle du kyste (5 à 15 mm de diamètre). Le kyste tumoral n'a pas de paroi propre ; ses limites correspondent à du tissu cérébelleux repoussé de façon centrifuge par le liquide de transsudation produit par le nodule mural [29].

Les deux formes à composante solide dominante constituent un tiers des cas. L'hémangioblastome solide (type 3) qui représente 26,2% de l'ensemble des hémangioblastomes cérébelleux [20] est une tumeur charnue, rouge foncée, grossièrement sphérique, parfois volumineuse (3 à 4 cm de diamètre), sans capsule propre, dont les limites sont également représentées par du tissu cérébelleux refoulé : cette absence de limitation nette a été confirmée par l'étude ultra-structurale [30]. L'apport vasculaire dans cette variété est habituellement très riche. Les hémangioblastomes solides peuvent être recouverts par de grosses artères et des veines dilatées et tortueuses leur conférant un aspect angiographique et macroscopique mimant celui d'une malformation artério-veineuse.

L'hémangioblastome microkystique (type 4) ne se distingue du précédent que par la présence de petits kystes intra-tumoraux de 1 à 5 mm de diamètre, de volume très inférieur à celui de la partie charnue. Les tumeurs kystiques sont plus fréquentes au niveau des hémisphères cérébelleux alors que les formes denses sont plus fréquentes au niveau du vermis et du tronc cérébral [20].

Les types 2, 3 et 4 sont rencontrés avec une fréquence sensiblement égale dans les hémangioblastomes sus-tentoriels [21].

Dans notre étude, les hémangioblastomes de type 2 (macrokystique) sont retrouvés chez 06 malades (46,2 % des cas) et ils sont tous cérébelleux ; le type 3 (solide ou dense) est observé chez 04 malades (30,7 % des cas), le type 1 kystique est présent chez deux malades (15,3 % des cas) et le type 4 (microkystique) est rencontré chez un seul patient (7,6 % des cas).

C. Microscopie optique

Les hémangioblastomes sont des néoplasmes véritables formés d'une double prolifération, vasculaire et cellulaire inter-vasculaire au sein d'un réseau réticulinique [31, 32].

Les canaux vasculaires sont constitués de capillaires de structure normale. Les espaces inter-vasculaires sont occupés par des travées de cellules arrondies ou polygonales habituellement de grande taille avec un noyau central sphérique et un cytoplasme clair riche en glycogène et contenant de petites gouttelettes lipidiques ("stromal cells"). Un degré mineur de pléomorphisme nucléaire est habituellement visible. L'activité mitotique passe inaperçue. Les imprégnations argentiques démontrent la présence d'un réseau de réticuline qui souligne les capillaires [33, 34].

L'importance relative des capillaires et du tissu inter-vasculaire permet de distinguer trois types morphologiques :

- ✚ Une forme capillaire : où prédomine la prolifération vasculaire avec un tissu inter-vasculaire peu abondant.
- ✚ Une forme caverneuse : qui diffère de la précédente par la présence d'espaces vasculaires dilatés.
- ✚ Une forme cellulaire : où le tissu inter-vasculaire est prépondérant [29]. Dans cette dernière forme, la disposition architecturale peut mimer celle d'un chémodectome avec des lobules compacts de cellules stromales séparés par des vaisseaux comprimés.

Il est à noter que les trois aspects peuvent coexister au sein de la même tumeur.

La présence de mastocytes est fréquemment notée [28]; leur grand nombre à l'intérieur de la tumeur par comparaison avec le tissu cérébelleux adjacent représente une caractéristique histologique significative [22].

On peut parfois observer au sein de la prolifération tumorale, des îlots érythropoïétiques [27]. La présence de quelques astrocytes ayant suivi les vaisseaux pendant le développement tumoral est également possible [29].

D. Microscopie électronique :

En microscopie électronique, les hémangioblastomes sont constitués de cellules tumorales principales, d'espaces extra-cellulaires, de capillaires et de mastocytes.

1. les cellules tumorales principales :

Très nombreuses et regroupées en plages ou travées, les cellules principales correspondent aux cellules claires ou spongieuses visibles en microscopie optique. De forme grossièrement étoilée, ces cellules émettent souvent des prolongements cytoplasmiques plus ou moins irrégulièrement allongés, donnant des aspects de section transversale polyédriques, circulaires, ou très irréguliers. Les cellules et prolongements cellulaires sont parfois disposés de façon jointive mais sans jamais de desmosomes [31, 33].

Leur noyau, volumineux, arrondi, régulier, est de structure assez homogène. La chromatine finement granuleuse forme souvent une bande plus dense aux électrons en bordure de la membrane nucléaire. Un nucléole est rarement présent.

Leur cytoplasme bordé par une membrane simple apparaît souvent clair, très peu dense aux électrons. Il contient un certain nombre d'organites de morphologie habituelle : mitochondries, appareil de Golgi, centriole, ribosomes, reticulum endoplasmique granulaire, mais ceux-ci sont relativement peu nombreux, en général groupés dans la région périnucléaire et absents des prolongements cytoplasmiques.

Certains éléments nous semblent mériter plus ample description, car ce sont eux qui donnent aux cellules tumorales principales leur physionomie assez particulière.

- ✚ Filaments cytoplasmiques : le cytoplasme des cellules tumorales principales contient de très nombreux microfilaments d'environ 70 Å de diamètre, de longueur indéterminée, sans périodicité décelable. Ces filaments présents aussi bien dans la région périnucléaire que dans les expansions cytoplasmiques sont disposés au hasard ou bien prennent un aspect en faisceaux plus ou moins peignés. Ces microfilaments ne semblent contracter aucun rapport de continuité ou de dépendance avec les autres organites cellulaires.
- ✚ Reticulum endoplasmique agranulaire : contrastant avec la rareté du reticulum endoplasmique granulaire, on observe de nombreuses cavités formant un réseau tubulaire limité par une membrane simple, dépourvue de ribosomes. L'organisation et la répartition de ces cavités de reticulum lisse sont variables. Le plus souvent, il s'agit de sections ovalaires irrégulièrement allongées et rarement dilatées, réparties de façon assez abondante mais apparemment au hasard dans le cytoplasme aussi bien au niveau du corps cellulaire que des prolongements. Lorsqu'un appareil de Golgi est visible, on constate souvent que le reticulum lisse est particulièrement abondant dans son voisinage. Par endroits, le reticulum lisse très développé constitue des images d'enroulements membranaires parfois centrés par une vacuole claire.

- ✚ Vacuoles : électroniquement vides ou contenant parfois un matériel amorphe plus ou moins dense aux électrons, non cernées par une membrane, arrondies ou ovalaires de 1 à 6 ou 8 μ de diamètre (ou même beaucoup plus lorsque coalescentes), ces vacuoles sont dispersées dans le cytoplasme et correspondent aux vacuoles lipidiques visibles en microscopie optique.
- ✚ Particules de glycogène : confirmant les données de la microscopie optique, on constate en microscopie électronique la présence dans le cytoplasme des cellules tumorales principales de glycogène particulaire disséminé dans le corps cellulaire et les prolongements et souvent groupé sous la forme de plages parfois très étendues. Assez fréquemment, ces plages glycogéniques bordent étroitement les vacuoles lipidiques.
- ✚ Enfin, signalons quelques images d'interprétation délicate (enroulements membranaires, corps membraneux complexes).

2. Les espaces extra-cellulaires :

Les cellules principales, isolées ou groupées en îlots de trois ou quatre, sont séparés les uns des autres par des espaces extra-cellulaires plus ou moins développés mais en général assez étroits. Ces espaces contiennent soit un matériel finement granuleux ou floconneux, soit le plus souvent des fibres se présentant sous trois aspects :

- ✚ fibres de collagène avec une périodicité de 640 Å et un diamètre habituellement assez petit (300 à 600 Å) ;
- ✚ fines fibrilles d'un diamètre d'environ 70 Å et sans périodicité, considérées par beaucoup d'auteurs comme des fibres de pré-collagène ;

✚ et beaucoup plus rarement collagène à longue périodicité.

Au sein de ces espaces extra-cellulaires, se trouvent de nombreux capillaires et des mastocytes [32, 34].

3. Les capillaires :

Siégeant entre les travées des cellules principales, les capillaires, de calibre souvent irrégulier et de trajet tortueux, se composent de cellules endothéliales, de péricytes et d'une lame basale.

Les cellules endothéliales ont un noyau très irrégulièrement ovalaire avec ou sans nucléole et un cytoplasme aplati dense aux électrons contenant de nombreuses mitochondries arrondies et volumineuses, des filaments intra-cytoplasmiques, un appareil de Golgi, d'assez nombreuses microvésicules et quelques citernes ergastoplasmiques. Les cellules endothéliales sont jointives et présentent des desmosomes aux zones de jonction [31, 33, 34].

Les péricytes ont un aspect voisin de celui des cellules endothéliales et se trouvent au sein d'un dédoublement de la trame basale.

En effet, la face périphérique des cellules endothéliales est entourée par une lame basale continue se dédoublant pour englober les péricytes. Les capillaires des hémangioblastomes sont donc des capillaires normaux de type continu avec péricytes.

4. Les mastocytes :

L'identification des mastocytes en microscopie électronique, par rapport aux cellules proprement tumorales ne soulève aucune difficulté. Les mastocytes sont des cellules arrondies ou ovalaires, toujours séparées des éléments cellulaires tumoraux ou des capillaires voisins par un espace extra-cellulaire souvent riche en fibres collagènes. La membrane plasmique qui limite la cellule présente des expansions et des replis plus ou moins allongés. Le cytoplasme surtout en périphérie, est rempli

de grains arrondis très osmiophiles, correspondant aux grains métachromatiques visibles en optique, et dont la structure à fort grossissement est tout à fait pathognomonique.

En résumé, le « pattern » ultrastructural de base des hémangioblastomes comporte :

- ✚ des cellules tumorales principales, caractérisées par leur noyau généralement arrondi et volumineux, leur cytoplasme abondant, de forme étoilée avec de nombreuses expansions, et leur richesse en microfilaments, en glycogène, en reticulum endoplasmique agranulaire et en lipides (sous forme de vacuoles le plus souvent, ou de corps membraneux complexes beaucoup plus rarement).
- ✚ ces cellules principales sont réparties de façon isolée ou par îlots de trois ou quatre au sein d'un espace extra-cellulaire contenant des fibres pré-collagènes et collagènes, des capillaires à endothélium continu avec péricytes et membrane basale et enfin, des mastocytes présentant des grains cytoplasmiques caractéristiques.

E. Immunocytochimie :

La détection immunocytochimique du facteur VIII assure un marquage des cellules endothéliales. Celle de la protéine gliofibrillaire acide (GFAP) donne des résultats variables : tantôt négative, ailleurs positive au niveau des prolongements gliaux ou des cellules inter-vasculaires interprétées comme étant des astrocytes atypiques surchargés en lipides, surtout visibles en périphérie.

La détection de la Protéine S100, négative dans les cellules stromales, est positive dans les prolongements gliaux de la marge tumorale.

La distinction entre la variante cellulaire d'un hémangioblastome et une métastase intra-axiale d'un carcinome rénal à cellules claires, d'autant plus difficile

que les deux conditions peuvent coexister dans la maladie de LINDAU, est fournie par l'étude immuno-histochimique : les hémangioblastomes étant négatifs et les métastases de carcinome à cellules claires positives pour l'antigène membranaire épithélial (EMA : Epithelial Membrane Antigen) [8].

F. Culture cellulaire :

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

V. Clinique :

A. Localisations encéphaliques :

1. Hémangioblastomes infra-tentoriels :

Le tableau clinique des hémangioblastomes infratentoriels dépend de la localisation du site tumoral au niveau cérébelleux ou du tronc cérébral.

Ø Les hémangioblastomes cérébelleux :

A ce niveau, ces tumeurs sont souvent pauci-symptomatiques, de décompensation rapide, au terme d'une histoire clinique d'une durée moyenne de 8,33 mois, plus rapide chez la femme que chez l'homme [20].

Les signes révélateurs sont caractérisés par l'importance des signes d'hypertension intracrânienne (présents lors du diagnostic dans près de 100% des cas), contrastant avec la moindre fréquence et la pauvreté des signes neurologiques d'accompagnement. Des signes de pré-engagement tonsillaire peuvent aussi être observés.

A l'examen, un oedème papillaire est fréquemment présent. L'examen neurologique peut aussi montrer un syndrome vestibulaire central, un syndrome cérébelleux hémisphérique ou vermien, beaucoup plus rarement un syndrome pyramidal ou des signes d'atteinte des dernières paires crâniennes. Ces critères ne sont pas spécifiques. Outre la grossesse, un traumatisme crânien peut induire une poussée évolutive de la maladie et en anticiper la révélation [21].

Ø Les hémangioblastomes du tronc cérébral :

Ils peuvent se manifester par une hypotension orthostatique, une symptomatologie vestibulaire centrale ou une diplopie. Aucun élément ne permet cependant également d'évoquer sur la simple clinique ce type tumoral.

Malgré le caractère hypervasculaire des hémangioblastomes, notamment les types 3 et 4, il est à noter que ces tumeurs ne se révèlent qu'exceptionnellement par un accident hémorragique à type d'hémorragie sous-arachnoïdienne pure ou d'hématome intra-axial [21]. Dans quelques cas, l'accident hémorragique inaugural a pu être létal [22].

Selon J. Le Reste et L. Riffaud, le tableau clinique révélateur des hémangioblastomes de la FCP est dominé par les céphalées (60%), le syndrome cérébelleux (60%), les nausées/vomissements (33%), alors que les troubles de conscience, les crises d'épilepsie et le syndrome vestibulaire représentaient 5% des signes respectivement [23].

Dans notre étude, la symptomatologie clinique d'appel était très variée avec les proportions suivantes : syndrome d'HTIC (100%), syndrome cérébelleux (61,5%), syndrome vestibulaire (7%), syndrome pyramidal (15%), atteinte des paires crâniennes (7%) et une patiente était admise avec des troubles de conscience (7,6%).

2. Hémangioblastomes supra-tentoriels :

Les hémangioblastomes sus-tentoriels peuvent être localisés dans divers sites intra-cérébraux (lobes, corps calleux), ou extra-cérébraux (tige pituitaire, hypophyse, citerne opto-chiasmatique). Ils représentent moins de 1% des tumeurs sus-tentorielles [22, 20].

Depuis l'introduction de l'imagerie par résonance magnétique, leur fréquence apparaît plus grande dans le cadre de la maladie de Von Hippel Lindau.

B. Localisations extra-encéphaliques :

- Hémangioblastomes rétiniens : Les hémangioblastomes rétiniens (tumeurs de Von Hippel Lindau) sont d'authentiques tumeurs (le terme d'angiomatose rétinienne est impropre), siégeant typiquement à la périphérie de la rétine. Il existe aussi des formes para-papillaires. L'hémangioblastome du nerf optique intra-orbitaire est exceptionnel.
- Hémangioblastomes intra-rachidiens : Les hémangioblastomes médullaires siègent le plus souvent au niveau des cordons postérieurs, au contact du revêtement lepto-méningé. Les formes intra-parenchymateuses ou situées dans un plan antérieur au canal épendymaire sont exceptionnelles. Dans le sens rostro-caudal, les deux sièges préférentiels sont les renflements cervical et lombaire. Les hémangioblastomes extra-médullaires sous-leptoméningés, rares, sont souvent en situation rétro-latéro-médullaire.
- Les hémangioblastomes radiculaires (à l'étage médullaire ou de la queue de cheval) sont développés le plus souvent sur les racines postérieures et restent habituellement intra-canaux. Les formes en sablier sont exceptionnelles. Ils ont les mêmes capacités d'association pathologique que toutes les autres formes tumorales, à l'exception des exceptionnels hémangioblastomes extra-duraux, lésions toujours isolées et sans caractère héréditaire [18].

C. Localisations axiales multiples (Hémangioblastomatose) :

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

Dans nos observations personnelles, nous n'avons noté aucun malade ayant une atteinte autre que l'atteinte infra-tentorielle unique.

D. Les localisations viscérales :

Les hémangioblastomes de la FCP peuvent être associés à d'autres tumeurs vasculaires siégeant dans le rein, le pancréas, les surrénales, le foie,...etc. La fréquence de cette association est estimée à 12% [35]. L'angiographie sélective peut montrer clairement l'association des hémangioblastomes du système nerveux central et des tumeurs de la cavité abdominale.

1. L'atteinte rénale :

Elle peut être révélée par une masse lombaire ou par une protéinurie. L'urographie intraveineuse montre des images de refoulement, de compression ou d'écartement des calices.

Le cancer du rein à cellules claires affecte près de 75% des patients à 60 ans, et est responsable de 30 à 50 % des décès, plus en raison d'une prise en charge trop souvent tardive que d'une particulière agressivité [36-39]. Le cancer rénal associé à la maladie de VHL, longtemps asymptomatique, se distingue des tumeurs «sporadiques» par son âge de découverte (60% des cas avant 40 ans), une fréquente apparence kystique (kystes «atypiques» cloisonnés ou à paroi épaissie) et un

caractère multifocal et bilatéral (parfois jusqu'à plusieurs dizaines de tumeurs) qui rend son traitement très délicat [37, 40, 41]. Des kystes multiples d'allure bénigne s'observent également, seuls ou associés aux lésions tumorales.

2. L'atteinte pancréatique :

L'atteinte pancréatique est la plus méconnue de toutes les manifestations viscérales associées à l'hémangioblastome, alors qu'il s'agit sans doute de la lésion la plus fréquente, peut être parce qu'elle consiste habituellement en des kystes multiples, plus rarement en cystadénomes séreux ou kystes isolés, sans aucun retentissement clinique [42, 43].

Des tumeurs endocrines potentiellement malignes et nécessitant une exérèse précoce sont pourtant décelées de plus en plus souvent [42, 44].

3. L'atteinte surrénalienne :

Le phéochromocytome, survient surtout dans certaines familles de malades particulièrement exposées à ce risque [43, 45, 46]. La symptomatologie en est souvent fruste (HTA isolée, souvent instable) et la triade classique «céphalées-palpitations-sueurs» est assez rarement observée.

Le phéochromocytome est le plus souvent surrénalien et bilatéral mais il existe également quelques paragangliomes [47]. Le caractère souvent révélateur du phéochromocytome et le risque toujours latent de crise hypertensive paroxystique aux conséquences parfois dramatiques, notamment lors d'un acte médical invasif, doivent toujours être présents à l'esprit [46].

4. L'atteinte épiddymaire :

Elle est à type de cystadénome papillaire : Price [48] en 1971 conclut que cette tumeur devrait être considérée comme partie intégrante de la maladie de Von Hippel Lindau et signalait que la plupart des patients avec des lésions bilatérales ont le syndrome de Von Hippel Lindau.

Chez la femme, l'équivalent consisterait en la présence de cystadénomes papillaires bilatéraux du ligament large [49].

5. Autres atteintes plus rares : [50]

- ✚ Le foie : Il peut être le siège de kystes, d'adénomes, de cavernomes ou de tumeurs carcinoïdes.
- ✚ La rate : elle peut être le siège d'angiomes ou de kystes.
- ✚ Les poumons : ils peuvent contenir des kystes, des fibromes, des adénomes.
- ✚ Enfin, le tissu cutané, la vessie, la prostate et l'utérus peuvent être le siège d'hémangioblastomes.

Sur nos 13 cas personnels, le bilan d'extension a été réalisé chez tous les malades et n'a montré aucune atteinte viscérale associée.

VI. Paraclinique :

A. L'hémogramme :

La polyglobulie secondaire n'est que très exceptionnellement révélatrice [20].

D'après certains auteurs [51, 52], la polyglobulie accompagne les hémangioblastomes de la FCP dans 10 à 40 % des cas. Elle disparaît avec l'exérèse de la tumeur, réapparaît en cas de récurrence et le pourcentage de polyglobulie est alors beaucoup plus important [53]. Cramer [53] relève une polyglobulie chez 18 % des patients porteurs d'hémangioblastomes cérébelleux et chez 63 % des patients porteurs d'hémangioblastomes récidivants.

Il s'agit d'une polyglobulie secondaire, intéressant le chiffre des globules rouges avec une augmentation parallèle de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et de la masse sanguine, avec érythroblastose médullaire ; les numérations leucocytaire et plaquettaire sont normales et il n'y a pas de splénomégalie.

La localisation cérébelleuse est celle qui entraîne le plus gros pourcentage de polyglobulie par rapport aux autres localisations au niveau du névraxe. Cette polyglobulie associée aux hémangioblastomes cérébelleux vient en deuxième position après celle associée au cancer du rein.

Des études de la substance érythropoïétique obtenue à partir du fluide des hémangioblastomes kystiques cérébelleux n'ont pas montré de différence quant à leurs propriétés physique, chimique ou biologique par rapport à celle d'origine rénale [54].

Pour nos cas personnels, en pré-opératoire, et sans qu'il y ait eu de transfusions préalables, 03 patients avaient une polyglobulie, soit 23 % des cas.

B. La radiographie standard du crâne :

Elle n'apporte que des renseignements indirects. On peut y voir une atrophie du dorsum sellae, une décalcification du plancher de la selle turcique ou une érosion des clinoides postérieures, conséquences de l'hypertension intracrânienne, ainsi que des signes d'hypervascularisation du crâne.

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a bénéficié d'une radiographie standard du crâne.

C. La tomodensitométrie :

Historiquement, cet examen a modifié de façon importante la prise en charge des tumeurs cérébrales surtout grâce à l'injection de produit de contraste. Elle démontre l'hydrocéphalie si elle existe et permet d'objectiver la néoformation tumorale.

Le kyste tumoral des hémangioblastomes macrokystiques donne une hypodensité spontanée aux contours réguliers ; après injection de produit de contraste, peut être observée une ligne hyperdense cernant la cavité du kyste. Le nodule mural est isodense avant injection iodée ; après injection, il apparaît hyperdense vis à vis du tissu cérébelleux et isodense avec les sinus veineux voire plus dense qu'eux. Ce nodule est habituellement localisé au niveau de la partie du kyste située au contact d'une surface leptoméningée.

Les tumeurs solides (types 3 et 4) sont isodenses ou légèrement hyperdenses avant et très fortement hyperdenses après injection. Occasionnellement, des vaisceaux vascularisant la tumeur peuvent être visualisés après injection sous l'aspect de structures linéaires hyperdenses [55, 56].

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'une TDM cérébrale. Le type 2 (macrokystique) était prédominant, retrouvé chez 06 malades (46,2% des cas) et l'hydrocéphalie était retrouvée chez 09 malades, soit 69,2% des cas.

D. Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est la modalité d'imagerie de choix pour l'exploration de la fosse postérieure où la sensibilité et la précision de la tomodensitométrie sont limitées par les artéfacts d'effet de volume partiel induits par la pyramide pétreuse.

La résonance magnétique est particulièrement utile pour l'évaluation des tumeurs du tronc cérébral et pour celle des tumeurs pluri-focales.

L'IRM montre sur les séquences pondérées en T1 un hyposignal et sur les séquences pondérées en T2 un hypersignal qui peut dépasser largement les limites de la tumeur. Sur les séquences pondérées en T1 après administration de gadolinium, l'IRM est capable de démontrer des nodules non mis en évidence par la tomodensitométrie [55].

Dans notre série, 09 malades ont bénéficié d'une IRM cérébrale préopératoire.

E. L'angiographie :

Elle restait, avant l'introduction de l'IRM, la méthode de choix pour détecter les nodules de petite taille. Actuellement, l'angiographie digitalisée à foyer fin avec soustraction et agrandissement demeure utile pour bien visualiser les pédicules vasculaires des formes denses et confirmer éventuellement les nodules d'un diamètre inférieur à 5mm suspectés par l'IRM. Pour permettre une évaluation complète des lésions développées dans la fosse postérieure, les deux artères cérébelleuses postéro-inférieures doivent être visualisées.

L'aspect est caractéristique : dès les premiers temps de la sériographie, on note l'apparition d'une flaque de produit de contraste, inhomogène, s'élargissant lors des temps ultérieurs, devenant plus homogène et de tonalité maximale aux temps capillaro-veineux. L'existence rare mais possible d'un passage veineux précoce n'a pas de signification péjorative.

Les formes solides volumineuses sont multipédiculées, vascularisées par des vaisseaux volumineux et tortueux qui peuvent simuler une malformation artérioveineuse. La fixation tumorale permet de distinguer les deux entités.

Aucun malade de notre série n'a bénéficié d'une angiographie en préopératoire.

F. L'électro-encéphalogramme (EEG) : [50]

En ce qui concerne la pathologie tumorale sous-tentorielle, il n'a pas de valeur localisatrice. Les perturbations témoignent de la souffrance des structures cérébrales secondaire à l'hydrocéphalie. Elles peuvent être généralisées aux deux hémisphères ou plus ou moins localisées.

Dans notre étude, aucun malade n'a bénéficié d'un EEG.

G. BILAN D'EXTENSION :

La possibilité dans tous les cas (qu'il s'agisse de cas en apparence sporadiques ou de formes familiales déjà connues) d'une dissémination du processus tumoral impose un bilan lésionnel.

En cas d'hémangioblastomatose, l'exérèse d'une tumeur peut en effet induire une poussée évolutive d'une ou de plusieurs autres localisations connues ou quiescentes [21]. Ce phénomène, décrit également dans la neurofibromatose, reste de pathogénie inconnue (libération de facteurs de croissance tumorale ?). Ce risque potentiel doit être évoqué lors de la décision thérapeutique. C'est dire qu'un bilan lésionnel devrait pouvoir être envisagé, dans l'idéal, avant tout geste chirurgical. La fréquence des situations imposant une thérapeutique d'urgence (admission de patients en situation d'hypertension intracrânienne aiguë) le reporte souvent à la phase post-thérapeutique [56].

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

Tableau VI : Bilan d'évaluation de la maladie

-INTERROGATOIRE → Enquête génétique (+++)

-BILAN GENERAL

* Examen neurologique

* Examen somatique

* Hémogramme

-BILAN ORIENTÉ (Recherche des localisations autres que la localisation révélatrice) :

Ø Dépistage des hémangioblastomes rétiniens

- Examen au FO (périphérie rétinienne)
- Angiographie rétinienne en cas de doute

Ø Evaluation des hémangioblastomes encéphaliques

- IRM
- Angiographie

Ø Dépistage des hémangioblastomes intra-rachidiens : IRM

Ø Dépistage du phéochromocytome (+++)

- Critères cliniques
- Dosages biologique : Catécholamines et VMA (urine de 24 h), Epinéphrine et nor-épinéphrine plasmatiques
- Scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG)

Ø Dépistage des autres localisations viscérales :

- Echographie abdominale
- En cas de doute ou aspect pathologique : TDM abdominale avec injection
- Si doute sur une tumeur charnue (rein) : Artériographie

A cause du risque bien connu d'accident vasculaire sévère et parfois léthal survenant au moment d'une induction anesthésique ou d'un geste chirurgical, voire d'une simple perfusion de produit de contraste iodé, la recherche d'un phéochromocytome chez un patient affecté d'hémangioblastome cérébelleux constitue la toute première priorité [57].

Ce bilan lésionnel permettra de reconnaître les différentes formes de la maladie : hémangioblastome "solitaire", hémangioblastomatose sur un seul site, hémangioblastomatose bi- ou pluri-centrique, hémangioblastomatose rétinienne uni- ou bilatérale, lésions viscérales, maladie familiale ou forme en apparence sporadique [58].

Les 13 patients de notre étude ont tous bénéficié d'un bilan lésionnel complet à la recherche de localisations autres que la localisation révélatrice. Ce bilan est revenu sans anomalie.

VII. ASPECTS GENETIQUES - MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU :

La maladie de VHL appartient à un ensemble d'affections pathologiques connues depuis Van Der Hoeve sous le nom de phacomatoses ; le prototype de ces maladies étant la neurofibromatose de Von Recklinghausen [57].

Les phacomatoses forment un groupe d'affections congénitales, fréquemment héréditaires, conséquences de désordres du développement embryonnaire, à l'origine de dystrophies des tissus dérivés de l'un, de deux, voire des trois feuilletts embryonnaires fondamentaux et par une tendance blastomateuse responsable de l'apparition et du développement de tumeurs, presque toujours histologiquement bénignes. Ces phacomatoses peuvent avoir un caractère sporadique (mutation de novo) ou survenir dans le cadre d'une affection familiale où la transmission s'effectue suivant le mode mendélien autosomique dominant, avec une forte pénétrance et une expressivité variable [59].

Les avancées de la génétique moléculaire ont permis de localiser depuis peu d'années un nombre croissant de sites chromosomiques responsables de ces maladies. Le développement d'une tumeur peut être dû soit à l'activation d'un oncogène ou à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur.

Dans la maladie de Von Hippel-Lindau, la tumeur caractéristique, l'hémangioblastome, d'origine mésoblastique, se trouve donc associée à des lésions d'origine neuro-ectoblastique et/ou d'origine endoblastique.

Dans la maladie de Von Hippel-Lindau, le déterminisme tumoral apparaît lié à l'inactivation des deux copies d'un tel gène suppresseur de tumeur (VHL) et s'effectue suivant le modèle décrit par Knudsson dans le rétinoblastome (voir Figure 20)

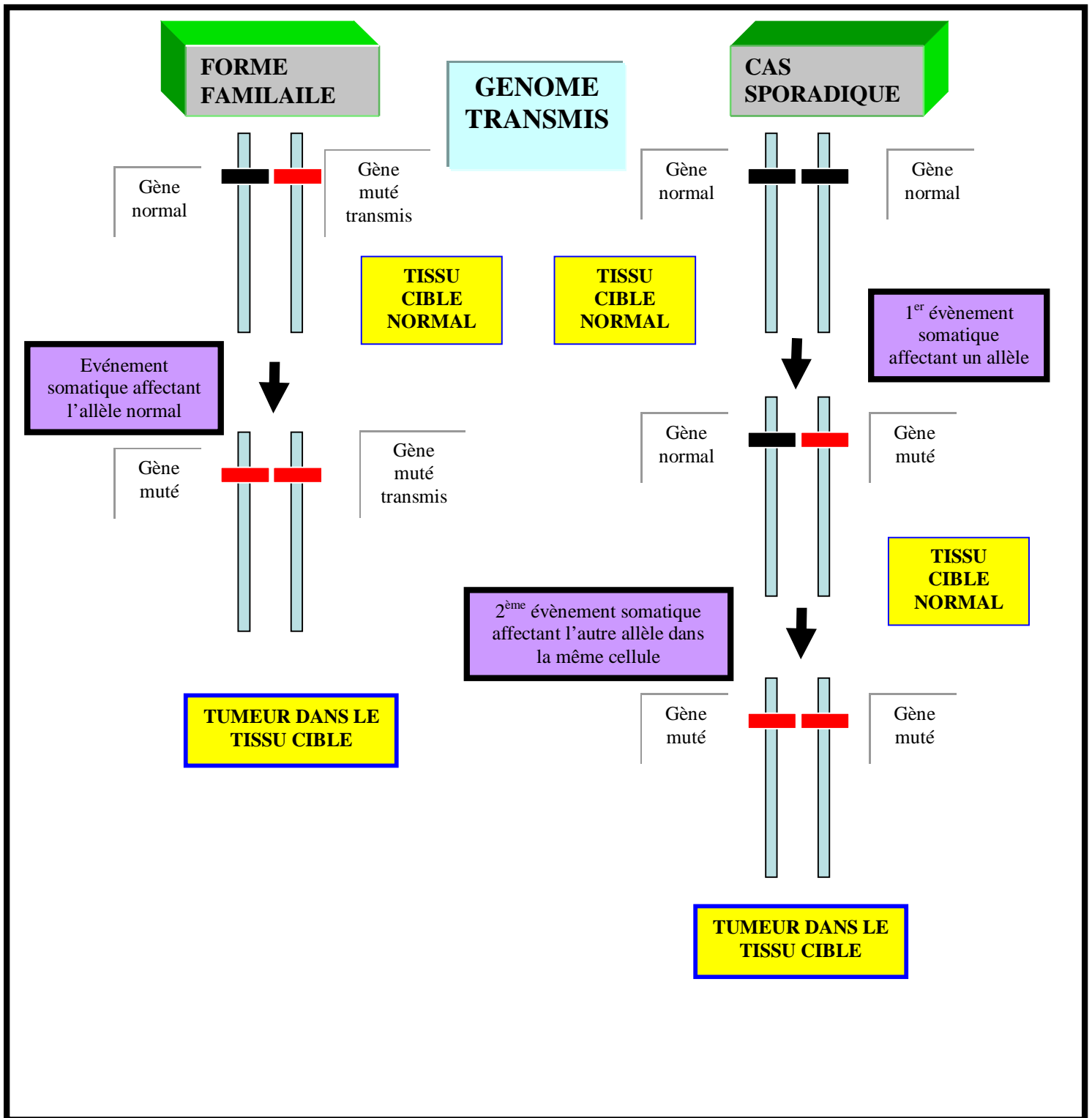


Figure 23 : Modèle de KNUDSSON : déterminisme tumoral en cas de gène suppresseur de tumeur.

Dans la forme familiale : le sujet naît avec une mutation germinale du gène VHL sur le chromosome du premier parent, et dès lors qu'une deuxième mutation sur le chromosome du 2ème parent survient (pendant la vie du sujet), la tumeur se déclenche alors : c'est le cas des hémangioblastomes survenant dans le cadre de la maladie de VHL.

Dans la forme sporadique : le sujet naît indemne et ce n'est qu'au cours de sa vie qu'il subit la 1ère puis la 2ème mutation somatique, ce qui déclenche la tumeur (car il n'y a plus de gène suppresseur de la tumeur).

Il a été montré en 1988 [60] que le gène responsable de la maladie de Von Hippel-Lindau est situé sur l'extrémité télomérique du bras court du chromosome 3, en 3p25-3p26 par Seizinger et ses collègues. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur dont le rôle est le contrôle de la multiplication cellulaire. La caractérisation de loci flanquant la zone où siège le gène de la maladie a permis en 1992 la mise au point d'un premier test diagnostique pré-symptomatique dans les familles à risque. Le clonage du gène responsable a été publié en mai 1993 par Latif et ses 4 collègues [60].

Les formes familiales sont des génopathies de transmission autosomique dominante et de pénétrance égale dans les deux sexes. A l'échelon individuel, la pénétrance augmente avec l'âge et apparaît pratiquement complète à 65 ans [61].

La plupart des patients atteints de la maladie de VHL héritent d'un gène VHL (allèle) avec une mutation de la lignée germinale venant du parent affecté et un gène VHL normal (phénotype sauvage) provenant du parent non affecté. Bien que toutes les cellules possèdent une mutation de la lignée germinale VHL, chez les patients héritant du trait, les tumeurs ne se forment que dans les cellules ayant perdu la fonction de l'allèle 16 de phénotype sauvage et se trouvant localisées dans des organes cibles spécifiques susceptibles de la maladie de VHL [62].

Le gène VHL est largement exprimé dans les tissus, y compris ceux non affectés par la maladie de VHL [63]. L'ARN messager de VHL encode la protéine VHL (pVHL). Au stade post translation, les complexes pVHL avec elongin B, elongin C, Rbx1, et cullin 2, formant une ligase de l'ubiquitin qui protéolyse la sous-unité du facteur inducteur d'hypoxie (HIF) [62, 64, 65].

Dans des circonstances normales, le HIF coordonne la réponse cellulaire à l'hypoxie à travers la régulation de la transcription. Le facteur inducteur d'hypoxie augmente le métabolisme cellulaire et accroît l'expression des facteurs angiogéniques et mitogéniques. Certains de ces facteurs comprennent un facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), une chaîne de facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF), l'érythropoïétine, et le facteur transformant le facteur de croissance (TGF) [62, 66].

Si la fonction pVHL est absente ou anormale, l'HIF peut stimuler constitutivement l'angiogénèse au moyen d'une augmentation des taux de VEGF ou PDGF [62, 67, 68] expliquant la nature vasculaire des tumeurs associées à la maladie de VHL [69]. La perméabilité vasculaire de la tumeur accrue favorisée par le VEGF peut constituer la cause de la formation fréquente d'oedèmes péritumoraux et des kystes dans la maladie de VHL. Le développement favorisé par l'HIF de boucles autocrines par la surproduction de TGF ou d'érythropoïétine lié à la surexpression de leurs récepteurs réceptifs peuvent être sous-jacents à la tumorigénèse [62, 70, 71].

La tumorigénèse, indépendante de la régulation HIF, peut être provoquée ou augmentée uniquement si la pVHL est absente ou anormale [62]. Les cellules manquant de pVHL perdent la capacité de sortir du cycle cellulaire, ce qui peut constituer un événement précoce dans la tumorigénèse de la maladie de VHL [72]. L'absence de pVHL peut continuer d'augmenter l'expression du VEGF à travers la libération de la régulation de la transcription et de la post translation [73]. Les

cellules manquant de pVHL ne peuvent pas correctement assembler la matrice extracellulaire de fibronectine [74].

L'expressivité de la maladie est éminemment variable à la fois entre les familles affectées et chez les membres d'une même famille : certains patients auront des lésions nombreuses, rétiniennes, nerveuses et viscérales entraînant une morbidité sévère tandis que d'autres auront une expressivité relativement modérée de la maladie. L'étude des familles démontre également une variabilité interfamiliale : ainsi les phéochromocytomes paraissent liés à certaines familles prédisposées au sein desquelles une haute incidence de l'association des hémangioblastomes rétiniens a été soulignée [75, 76] ; dans d'autres familles, le carcinome rénal à cellules claires apparaît comme la principale manifestation ; dans d'autres encore l'atteinte pancréatique ou l'atteinte médullaire est le trait dominant.

Le phénomène d'anticipation génétique est présent, clairement démontré par l'analyse de la majorité des familles : dans certaines, il a même été observé une présentation de la maladie chez un enfant antérieure à sa révélation chez le géniteur affecté.

La maladie de VHL comprend six manifestations cliniques majeures : [76]

- ✚ Trois intéressent l'extrémité céphalique : hémangioblastome du névraxe, hémangioblastome rétinien, tumeur du sac endolymphatique.
- ✚ Trois sont des manifestations viscérales : phéochromocytome, cancer du rein à cellules claires et/ou kystes rénaux multiples, kystes ou tumeurs pancréatiques.

Le diagnostic de la maladie de VHL est porté quand il existe : deux hémangioblastomes de l'extrémité céphalique, ou un hémangioblastome du névraxe et une lésion viscérale, ou une lésion majeure et un antécédent familial [75, 76].

L'incidence est de un nouveau cas pour 39 000 naissances environ [77]. Il existe deux sous types de la maladie de VHL : type 1 : sans phéochromocytome ; type 2 : avec phéochromocytome.

Plusieurs points méritent d'être soulignés : [76]

- ✚ Le risque que le patient soit atteint d'une maladie de VHL lorsqu'un hémangioblastome est découvert est de 36% tout âge confondu. La notion d'âge est essentielle : ce risque est à 60% si le patient a 20 ans pour n'être plus que 10 à 15% pour les patients de 70 ans.
- ✚ Si l'hémangioblastome entre dans le cadre d'une maladie de VHL, l'ensemble du névraxe doit être exploré par une IRM crânio-spinale qui sera répétée tous les trois ans.

Le diagnostic de la maladie de VHL impose la recherche soigneuse d'une autre tumeur de la FCP notamment la tumeur du sac endolymphatique. Le sac endolymphatique étant localisé à la face postérieure du rocher, à un centimètre environ du bord postérieur du rocher. Les tumeurs du sac endolymphatique ont d'abord été établies comme une entité pathologique distincte par Heffner [78] en 1989 et ont été reconnues comme élément du syndrome de la maladie de VHL par Manski et coll en 1997 [79]. On peut trouver la preuve par imagerie d'une tumeur du sac endolymphatique chez environ 10 à 15% des patients atteints de la maladie de VHL, et 30% des patients atteints de VHL avec une tumeur du sac endolymphatique développent des tumeurs bilatérales [78, 79]. En dépit de leur histologie bénigne, les tumeurs du sac endolymphatique sont des tumeurs localement invasives causant une morbidité audio-vestibulaire, associant une perte auditive, des vertiges, tintement d'oreilles et douleur auditive [79, 80].

La survie moyenne dans le cadre de la maladie de VHL est de 50 ans : les causes fondamentales de décès sont les complications liées aux hémangioblastomes du système nerveux central [81].

VIII. TRAITEMENT:

A. Traitement préparatoire : [82, 83]

Il s'agit d'une étape essentielle qui permet au neurochirurgien d'intervenir dans les meilleures conditions après une bonne réanimation des patients en mauvais état général et la lutte contre l'HTIC.

Ce traitement consiste à :

- ü lutter contre l'HTIC.
- ü assurer une ventilation optimale (car l'hypercapnie aggrave l'HTIC).
- ü poser une bonne voie veineuse.
- ü traiter la fièvre par les antipyrétiques (car l'hyperthermie aggrave l'HTIC).
- ü rétablir un bon équilibre hydro-électrolytique.
- ü démarrer un traitement antiépileptique (en cas de crise comitiale).
- ü mettre en route un traitement anti-œdémateux (corticoïdes, mannitol, diurétiques) selon les cas.

B. Traitement chirurgical :

1. Particularités d'anesthésie pour la chirurgie de la FCP

L'anesthésie-réanimation joue un rôle important dans la prise en charge des patients présentant une tumeur de la FCP. Elle permet d'une part, de procurer au neurochirurgien un accès aisé à la lésion (en réduisant les contraintes d'écartement), et d'autre part elle participe à la qualité du geste opératoire.

Dans la craniotomie de la FCP, il existe quelques considérations additionnelles par rapport à celles classiques des affections supra-tentorielles. Cette craniotomie doit être suffisamment large pour une bonne exposition de la lésion et doit inclure idéalement une ouverture du trou occipital pour avoir une bonne détente cérébelleuse au moyen de l'aspiration du LCR contenu dans la grande citerne.

En préopératoire, une évaluation hémodynamique ainsi qu'un examen neurologique sont faits initialement (une atteinte des nerfs crâniens est recherchée particulièrement). De ce fait, la position du malade et la stratégie d'anesthésie, lors de la craniotomie, sont choisies en fonction de ces critères.

En peropératoire, une fois la stratégie d'anesthésie décidée après une bonne évaluation préopératoire, une surveillance continue et objective s'impose aussi bien en per qu'en postopératoire afin d'éviter certaines complications.

L'intervention peut se faire en position de procubitus, de décubitus latéral ou assise. L'intérêt de la position assise en Neurochirurgie s'est développé à partir de 1914, l'année à laquelle, De Martel fut le premier neurochirurgien à réaliser une craniotomie de la FCP chez un patient en chaise roulante [83, 72]. En effet, cette position mérite une attention particulière car elle offre de nombreux avantages chirurgicaux pour les patients. La position verticale améliore l'orientation de l'opérateur et l'accès chirurgical aux lésions de la ligne médiane de la fosse postérieure. Le drainage gravitationnel du sang veineux hors du champ chirurgical et la réduction de la pression intracrânienne améliorent l'aisance technique et permettent un accès plus rapide aux points de saignement [83].

En dépit des nombreux avantages chirurgicaux, la position assise suscite encore des controverses. Elle présente des défis physiologiques exceptionnels à l'anesthésiste, ainsi que de nombreuses complications potentielles qui peuvent être [81, 83] :

- ✚ l'embolie gazeuse veineuse, avec ou sans embolie gazeuse paradoxale (une préoccupation majeure associée au recours à cette position) ;
- ✚ une instabilité hémodynamique accompagnée d'hypotension peut survenir, les perfusions cérébrales et myocardiques peuvent être compromises ;
- ✚ une réduction de l'agent anesthésique volatil inhalé ainsi qu'une profondeur décroissante de l'anesthésie peuvent prédisposer le patient assis au risque de regain de conscience peropératoire ;
- ✚ une quadriplégie après une craniotomie de la fosse cérébrale postérieure en position assise est possible : c'est une complication rare, qui est attribuée à une extrême flexion du cou entraînant une compression mécanique du cordon spinal avec une strangulation des vaisseaux du cordon spinal [83] ;
- ✚ une neuropathie périphérique ;
- ✚ une pneumocéphalie de tension.

En postopératoire, les objectifs de la réanimation postopératoire sont de maintenir l'homéostasie au plan biologique et d'amener le patient à l'autonomie si possible. Ainsi, une surveillance continue et objective s'impose en per et postopératoire notamment [81, 83] :

- ✚ la prévention des lésions de décubitus par un rembourrage des points de pression ;
- ✚ la surveillance électrocardioscopique continue ;
- ✚ la mesure sanglante de la pression artérielle permettant en outre la prise répétée de sang artériel pour la mesure des gaz du sang ;
- ✚ la mesure de la pression veineuse centrale afin d'évaluer les variations de la volémie ;

- ✚ le sondage vésical permettant une évaluation de la diurèse et reflétant l'état hémodynamique du patient.

2. Traitement de l'hydrocéphalie [84-86]

La fréquence d'une hydrocéphalie associée (60 à 80 % des cas) pousse à discuter au préalable l'opportunité d'une dérivation liquidienne, qu'elle soit externe ou interne. Cependant, cette dérivation préopératoire ne doit pas être systématique. Un traitement corticoïde anti-oedémateux peut parfois être suffisant pour attendre le moment de l'intervention sur la fosse postérieure [87].

Quelque soit le type de dérivation utilisée, le but est d'éviter les complications de l'HTIC, de diminuer le taux de mortalité opératoire et de pouvoir compléter le bilan préopératoire dans les meilleures conditions de sécurité.

Les indications du drainage liquidien sont schématiquement représentées par [88] :

- ✚ une hydrocéphalie très marquée et d'évolution aiguë.
- ✚ une hydrocéphalie symptomatique décompensée avec présence des troubles de conscience.

Cette dérivation du LCR peut consister à :

- ✚ Réaliser une ventriculo-cisternostomie endoscopique, qui consiste à réaliser un orifice sur la paroi du 3ème ventricule permettant de contourner l'obstacle et de rétablir une bonne circulation du LCR.
- ✚ Drainer le LCR en dehors du système nerveux central vers un site doté d'un pouvoir de résorption (péritoine, oreillette droite), à l'aide d'un système de drainage composé de cathéter et d'un système de valve (dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) ou ventriculo-atriale (DVA)) [89].

- ✚ Placer un système de dérivation ventriculaire externe (DVE) de façon temporaire, en préopératoire ou per-opératoire. Le cathéter ventriculaire est généralement implanté au niveau de la corne frontale du ventricule latéral droit et raccordé à un réservoir de recueil du LCR dont la hauteur de fixation détermine la pression de drainage du LCR.

Si une dérivation interne par valve a été placée en premier lieu, elle pourra être enlevée secondairement dans la mesure du possible durant le premier mois suivant la chirurgie d'exérèse.

Il est aussi à noter que la dérivation ventriculaire interne peut se compliquer d'une migration du cathéter, de septicémie et de méningites bactériennes.

Certains auteurs préconisent l'utilisation d'une dérivation externe, non dénuée de risque infectieux [90], sachant que ce risque important de complications infectieuses peut être diminué par le respect du caractère clos du drainage, la tunnellation du système et le retrait précoce [91].

Dans notre série, 04 malades ont bénéficié d'une dérivation ventriculaire avant l'abord direct de la tumeur, soit 30,7% des cas ; la ventriculo-cisternostomie a été réalisée chez 02 malades et la dérivation ventriculo-péritoneale chez 02 malades.

3. chirurgie d'exérèse tumorale : [21, 22]

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

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

Dans les deux cas, le plan de dissection doit déborder d'au moins 5 mm les limites apparentes du nodule en emportant une collerette de tissu cérébelleux péri-tumoral. Si une fois le nodule mural excisé l'examen attentif sous fort grossissement de la paroi kystique ne montre pas d'autre image tumorale, l'excision de la paroi du kyste n'est pas nécessaire. Par contre, si aucun nodule mural n'est découvert en dépit d'une exploration attentive sous fort grossissement (type 1), l'excision de la paroi kystique doit être effectuée.

Dans les formes denses (types 3 et 4), l'analyse de l'angiogramme pré-opératoire est d'un particulier intérêt. L'excision doit être réalisée avec méthode, avec un contrôle puis une section première de proche en proche des pédicules artériels suivie de celle des veines de drainage. Le plan de dissection doit rester à une courte distance de la surface tumorale ce qui permet de repérer et contrôler aisément les vaisseaux et de circonscrire progressivement la tumeur du tissu cérébelleux de voisinage, parallèlement aux progrès du contrôle vasculaire. L'hémangioblastome doit pouvoir être retiré en masse au terme de cette dissection.

Il est très fortement déconseillé de tenter une section tumorale pour effectuer une réduction de la masse. Une hémorragie massive difficilement contrôlable est la sanction de toute effraction tumorale survenant avant que la tumeur n'ait été déconnectée de ses principaux apports artériels.

Les progrès techniques microchirurgicaux et anesthésiques permettent actuellement l'ablation totale d'hémangioblastomes du tronc cérébral, avec une proportion croissante de succès. Toutefois, l'exérèse de quelques formes d'hémangioblastomes du tronc reste techniquement très difficile. Du point de vue chirurgical, il est nécessaire de bien différencier les hémangioblastomes du 4ème ventricule des hémangioblastomes situés dans le bulbe et de ceux localisés à la jonction bulbo-médullaire. Les hémangioblastomes du 4ème ventricule peuvent être libérés assez aisément de son plancher. Par contre, en dépit de la présence également d'un plan de clivage, l'ablation des autres variétés est beaucoup plus délicate en raison du degré d'enchatonnement intra-axial de la tumeur ; elle est fonction de l'importance de la néo-vascularisation.

Le contrôle per-opératoire des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral est d'un bon apport pendant l'acte chirurgical. Il est généralement nécessaire d'inciser le vermis postéro-inférieur pour obtenir une bonne exposition de la tumeur. Sous fort grossissement, la dissection de la partie de la tumeur incarcerated dans le bulbe peut être progressivement réalisée après ouverture du revêtement pial. Cette dissection exige une microcoagulation bipolaire pas à pas des vaisseaux nourriciers. Leur section, l'un après l'autre, doit conduire à une libération progressive puis à l'ablation en masse de la tumeur.

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse complète.

C. La radiochirurgie stéréotaxique :

La radiochirurgie stéréotaxique est une procédure neurochirurgicale en conditions stéréotaxiques, avec cadre invasif, où des faisceaux étroits de rayonnements ionisants, délivrés en une séance unique et à dose élevée permettent d'induire un effet radiologique sur un volume cible prédéterminé, sans ouverture de la boîte crânienne, et en minimisant le risque de dommages aux structures cérébrales adjacentes.

Elle peut être utilisée avec :

- ✚ un cyclotron : particules lourdes chargées.
- ✚ un accélérateur linéaire d'électrons : rayonnement X d'énergie entre 4 et 8 MV
- ✚ un " Gamma-Knife " : rayonnements gamma issus de multiples sources de Cobalt 60 radioactif.

La radiochirurgie stéréotaxique a été étudiée en tant qu'option thérapeutique potentielle dans la prise en charge des hémangioblastomes [92, 93]. Les petits hémangioblastomes non associés aux kystes péri-tumoraux peuvent répondre au mieux à la radiothérapie.

Bien que certaines études aient établi le succès de l'usage de la radiochirurgie fondée sur la stabilité de la taille de la tumeur, le manque de progression de l'hémangioblastome dans ces cas peut représenter une période de repos et non une réponse au traitement [94, 95]. Une évaluation à plus long terme sur plus de patients est nécessaire pour déterminer l'efficacité de ce traitement et le risque potentiel de développer de nouvelles néoplasies chez ces patients.

Dans la littérature actuelle, la dose administrée était variable allant de 10 à 40 Gy, avec moins de réponses à des doses plus faibles ; des lésions du tissu sain sous jacent étaient observées à des doses plus élevées [96, 97].

La dose pourrait être comprise entre 15-18 Gy pour les hémangioblastomes de petite taille et extrêmement vasculaire [98].

Aucun malade de notre série n'a bénéficié d'une radiochirurgie stéréotaxique.

D. Indications :

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

La radiochirurgie stéréotaxique est réservée pour les hémangioblastomes cérébelleux quiescents ou des localisations inextirpables [98].

Les tumeurs du sac endolymphatique découvertes précocement peuvent également être enlevées chirurgicalement afin d'éviter l'évolution vers la surdité [65].

Le traitement des hémangioblastomes rétiniens fait appel au laser et à la cryothérapie.

Le traitement des phéochromocytomes est évidemment chirurgical avec la possibilité très récente d'interventions sous laparoscopie lorsque les lésions sont de petite taille [99]. Les tumeurs endocrines du pancréas doivent également être retirées chirurgicalement.

L'atteinte rénale pose désormais les problèmes thérapeutiques les plus complexes. Il est bien sûr capital de découvrir les lésions très tôt afin de pouvoir réaliser une chirurgie conservatrice (tumorectomies ou néphrectomie partielle) préservant au mieux le parenchyme rénal tout en évitant la progression de la maladie cancéreuse, et permettant ainsi d'éviter ou de reculer au maximum la

binéphrectomie et la dialyse chez des patients jeunes et souvent lourdement affectés par ailleurs [100].

IX. Résultats – pronostic :

Dans le relevé des cas français effectué en 1983, la mortalité post-opératoire après exérèse complète d'une localisation cérébelleuse unique restait élevée (16,3%) ; elle augmentait avec l'âge et était plus importante de façon significative dans les types 3 et 4, que dans le type 2 [7].

Les résultats tardifs ne peuvent être appréciés que dans les très rares séries comportant un suivi de longue durée. Ainsi, dans les formes infra-tentorielles les plus favorables (lésion cérébelleuse unifocale isolée en apparence sporadique), le taux de sujets indemnes de toute lésion lors de la surveillance post-opératoire après exérèse complète, est de 62% à 5 ans dans la série de la SFNC. Par contre, il n'était plus que de 50% à 10 ans ; aucun des 7 patients encore suivis à 21 ans n'était indemne, du fait des récurrences et/ou de la révélation de nouvelles localisations.

La mortalité globale varie de 26,3% à 35,1%. Ce taux, environ deux fois supérieur à la mortalité immédiate, est lié aux récurrences et à la gravité des réinterventions [7].

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

Les incertitudes évolutives sont liées à la présence potentielle de tumeurs latentes, à l'état quiescent, susceptibles de se développer tardivement (parfois au delà de la quinzième voire de la vingtième année) donnant l'apparence soit d'une

pseudo-récidive (développement sur un site déjà traité), soit d'une dissémination tumorale secondaire.

Dans notre série, deux patients sont décédés en postopératoire (soit 15,3% des cas) ; une à J+1 et l'autre à J+16 (au service de réanimation) ; la 1ère suite à un hématome du foyer opératoire et l'autre suite à un OAP.

X. Surveillance

La surveillance des malades porteurs ou opérés pour un hémangioblastome nécessitera des bilans lésionnels effectués de façon régulière mais jamais contraignante. Il ne faut pas méconnaître en effet le retentissement psychologique parfois très sévère dont souffrent -notamment dans les formes familiales- des patients très au fait (parfois plus que leur médecin traitant) du potentiel évolutif imprévisible mais souvent redoutable de leur maladie.

Il y a deux types de récurrences d'hémangioblastomes de la FCP :

- ✚ une repousse locale après ablation incomplète du nodule mural kystique ou des nodules solides.
- ✚ des tumeurs déjà présentes mais trop petites pour avoir été localisées.

Le nombre de récurrences connues dans la littérature est plutôt faible et atteint seulement 9%. Ces récurrences peuvent également intéresser le reste du névraxe et les organes abdominaux [22].

Dans notre étude, aucun malade n'a présenté une récurrence locale et le bilan lésionnel est revenu normal chez tous les patients de notre étude. Cependant, la période du suivi reste relativement courte avec un recul moyen de 04 ans.

CONCLUSION

L'étude des 13 cas d'hémangioblastomes colligés au service de Neurochirurgie de CHU Hassan II de Fès comporte une atteinte infra-tentorielle pure. Aucune localisation au reste du névraxe ou viscérale n'a été détectée. Tous les malades avaient un hémangioblastome sporadique. Le tableau clinique est dominé par le syndrome d'HTIC et le syndrome cérébelleux et dans tous les cas, c'est l'HTIC qui était la révélation première.

L'IRM et la TDM sont les deux moyens paracliniques de choix : l'IRM est plus sensible pour révéler la présence de la tumeur, ses caractéristiques (siège, taille, volume, nombre exact...) et la localisation de la portion kystique de la tumeur, ses relations avec le nodule mural de même que ses répercussions sur les cavités ventriculaires.

Le diagnostic d'hémangioblastome infra-tentoriel est d'un pronostic grave compte tenu de la mortalité post-opératoire, du risque de récurrence et des localisations multiples.

La thérapeutique consiste en une ablation tumorale aussi complète que possible et la dérivation de l'hydrocéphalie associée peut se discuter dans certains cas. La radiochirurgie stéréotaxique est parfois indiquée lorsque des noyaux tumoraux ont été laissés en place du fait de leur inaccessibilité ou de leur taille trop petite mais aucune publication n'a fait preuve de son efficacité.

La surveillance post-opératoire s'effectue par l'IRM qui pourra déceler une récurrence par la mise en évidence d'un kyste ou d'une dilatation ventriculaire.

Enfin, chez les personnes avec antécédents familiaux de la maladie de Von Hippel Lindau, il ne sera pas abusif de faire un examen ophtalmoscopique et une IRM cérébrale de manière périodique.

RESUMES

RESUME

Notre étude est une analyse rétrospective de 13 cas d'hémangioblastomes de la fosse cérébrale postérieure pris en charge au service de Neurochirurgie CHU Hassan II de Fès entre Mars 2002 et Décembre 2010.

L'hémangioblastome survient plus fréquemment chez l'adulte jeune avec une fréquence très élevée chez l'adulte entre 35 et 45 ans. 61,5 % de nos patients étaient de sexe féminin.

La symptomatologie clinique est dominée par l'hypertension intracrânienne présente chez la totalité des malades, associée à un syndrome cérébelleux dans 61,5 % des cas.

La localisation au niveau des hémisphères cérébelleux était la plus fréquente (77 % des cas), suivie par le plancher du 4^{ème} ventricule (15 %) et le vermis cérébelleux (08 %).

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen histologique du matériel prélevé lors de l'intervention chirurgicale.

La chirurgie d'exérèse tumorale est la base du traitement des hémangioblastomes de la FCP. L'exérèse chirurgicale était complète chez tous nos malades. Aucun malade n'a bénéficié d'un traitement adjuvant.

La mortalité opératoire dans notre série était de l'ordre de 15,2%. L'œdème aigu du poumon et l'hématome du foyer opératoire en était la cause dans un seul cas chacun. Par contre, l'évolution était bonne pour les 11 autres malades, soit 84,8 % des cas.

ABSTRACT

Our study is a retrospective analysis concerning 13 cases of posterior fossa hemangioblastomas treated at the neurosurgical department University Hospital Hassan II of Fez between March 2002 and December 2010.

Hemangioblastoma occurs more frequently in young adults with a very high frequency in adults between 35 and 45 years. 61.5% of our patients were Women.

The clinical symptoms were dominated by intracranial hypertension signs which were present in the totality of patients, and associated to cerebellar syndrome in 61.5% of cases.

The most frequent location of the tumor was the cerebellar hemispheres with 77% of cases, followed by the floor of the 4th ventricle (15%) and the vermis (8%).

The diagnosis relies on histological examination of the fragment obtained during the surgical intervention.

Surgical excision is the basis of treatment of posterior fossa hemangioblastomas. Surgical excision was complete in all our patients. None of our patients received adjuvant therapy.

Postoperative mortality was 15.2% in our series. The acute pulmonary oedema and postoperative hematoma was the direct cause of death in one case respectively. Nevertheless, the outcome was good for the remaining 11 patients (84.8% of cases).

ملخص

نستعرض في هذه الدراسة 13 حالة ورم أورمي وعائي، خضعت للعلاج بمصلحة جراحة الدماغ والأعصاب بالمركز الاستشفائي الجامعة الحسن الثاني بفاس، خلال المدة الممتدة بين مارس 2002 وديجنبر 2010 .
يتردد الورم الأرومي العائلي أكثر عند الشخص الناضج مع تردد كبير عند الأشخاص المحصورة أعمارهم بين 35 و45 سنة.

61,5% من مرضانا إناث.

يسيطر على أعراض المرض السريرية غالبا فرط الدم داخل القحف وذلك عند 100% من المرضى مقرونا بمتلازمة المخيخ الملاحظة عند 61.5% من الحالات.

يمكن التوضع الأكثر تكرارا في كرة المخيخ بنسبة 77 % من الحالات متبوعا بأرضية البطين الرابع بنسبة 15 % ثم دودة المخيخ بنسبة 08%.

يعتمد تشخيص المرض على الفحص النسيجي لقطعة ورمية تم الحصول عليها أثناء العملية الجراحية .

يشكل استئصال الورم العلاج الرئيسي للورم الاورمي العائلي.

الاستئصال الورمي كان تاما في كل الحالات.

لم يستفد أي مريض من علاج تكميلي.

تظل الودمة الرئوية الحادة والنزيف الدموي المضاعفات الجراحية الخطيرة الملاحظة بعد العملية بنسبة 15,2 % من الحالات.

تبلغ نسبة الوفيات بعد العملية الجراحية 15,2 % من الحالات .

كان التطور جيدا بالنسبة لأحد عشر مريضا أي 84,8 % من الحالات .

BIBLIOGRAPHIE

1. Bouchet A, Guilleret J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle, le système nerveux central, 2ème éd. (SIMEP, paris), 1991.
2. Albert L, Rhoton JR. Cerebellum and fourth ventricle. *Neurosurgery*: 2000, 47:7-27.
3. Susan Standring. The anatomical basis of clinical practice. *Gray's anatomy*, 39th Ed (Elsevier), 2008.
4. Adel K, Afifi, Ronald A, Bergman Functional neuroanatomy: text and atlas 2nd ed. (McGraw-hill) 2005.
5. Duane E, Haines. *Neuroanatomy: an atlas of structure, sections, and systems* 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2004.
6. Albert L, Rhoton JR. Cerebellar arteries. *Neurosurgery*, 2000, 47:29-68.
7. Albert L, Rhoton JR. Posterior fossa veins. *Neurosurgery*, 2000, 47:69-92.
8. Bailey P, Cushing A., Eisenhardt L. Angioblastic meningiomas *Arch. Pathol.* , 6; 953-90.
9. Castaingne P, David M, Pertuiset B, Escourolle R, Poirier J. L'ultrastructure des hémangioblastomes du système nerveux central. *La revue de neurologie*, 1968 ; 118 ; 1-5-26.
10. Adams J.E. Familial hemangioblastoma of the cerebellum. Pedigree of two families. *J. Neurosurg*, 1953, 10, 421-23.
11. Andre J.M – Les angiodyplasies systématisées. Thèse, Nancy, 1972, 1 vol. Paris 1973, Expansion edit, 218-33.
12. Banerjee T., Hunt W.E.-A case of spinal cord hemangioblastoma and review of the literature. *Am. Surg.*, 1972, 38, 460-64.
13. Delay J., Pichot P.- La phacomatose angiomateuse familiale. *Rev. Neurol.* 1946, 78, 151-2.

14. Cuendet J.F.- Les phacomatoses (aspects génétique).In XVIII ème congrès de l'Association des pédiatres de Langues Francaises ; Genève, 1961, volume 2, 396 p., Karger édit, 253-71.
15. David M., Messimy R., Sachs M., Chedreu F.- Hémangioblastomes cérébelleux et compression médullaire. Presse méd., 1968, 2413-16.
16. Fasske E.- Multiple hamangioblastome im zentralnervensystem. Zentralbl. Allg. Pathol., 1958, 98, 1-2, 1-7.
- 17.Olivicrona H.The cerebellar angioréticulomas. J Neurosurg . , 1952; 9; 317-30.
- 18.Latif F, Tory K, Gnarra J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science. 1993 ;260(5112) :1317-20.
19. Yazargyl. Von Hippel's disease in association with recklinghausen's neurofibromatosis.Brit .j .ophtalmol., 1972 ; 17-166.
20. Resche F, Chabannes J, Combelles G, Djindjian M, Fischer G, Hassoun J, Hurth M, de Kersaint-Gilly A, Ravon R et al : Les hémangioblastomes infra-tentoriels (Table Ronde de la Société Française de Neurochirurgie, Paris-Neuilly, 20 Oct. 1983 ; F. Resche, modérateur) Neurochirurgie 31: 91-149, 1985
21. Resche F : Les angioréticulomes-hémangioblastomes- du névraxe. Thèse Méd Nantes 875; 1971: 1-147.

- 22 Resche F, Moisan JP, Mantoura J, de Kersaint-Gilly A, André MJ, Perrin-Resche I, Ménégalli-Boggelli D, Lajat Y, Richard S : Haemangioblastoma, Haemangioblastomatosis, and von Hippel-Lindau Disease. *Adv Tech Stand Neurosurg* 20 (Springer, Wien - New-York); 1993: 197-304.
23. P, J. Le Reste, L.Riffaud. Service de neurochirurgie,hopital Pontchaillou,Rennes , France
- 24.Djindjian R. – A propos de quinze cas d’angioréticulomes du cervelet. *Presse méd.*, 1963, 71, 1028-30.
- 25.Escourolle R., Poirier J. – La maladie de Von Hippel Lindau. *Rev. Prati.*, 1970, 20, 4439-57.
26. Doumax A.- A propos d’un cas de maladie de Von Hippel Lindau. Thèse, médecine 1974, n° 457, Bourdeaux.
27. Roussy G, Oberling C : Les tumeurs angiomeuses des centres nerveux. *Presse Méd* 38 ; 1930 : 179-85.
28. Lindau A : Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis Retinae. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl I*; 1928: 1-128.
29. Cushing H, Bailey P: Tumors arising from the blood-vessels of the brain. Angiomatous malformations and hemangioblastomas. Springfield (Ill): CC Thomas, 1928.

30. Lefranc G, Pradal G, Resche F, Mathé JF: Ultra-structure d'un hémangioblastome cérébelleux. *Neurochirurgie* 21; 1975: 365-75.
31. Kawamura J., Garcia G.H., Kamijyo Y. - Cerebellar hemangioblastoma: histogenesis of stroma cells. *Cancer*, 1973, 31, 1528-40.
32. Kendall B., Russel J. - hemangioblastomas of the spinal cord. *Br. J. Radiol.*, 1966, 39, 817-23.
33. Kissel P., Schmitt J., André J.M.- Les phacomatoses. *Encycl. Méd. Chir. Neurologie*, 1975, 17-165.
34. Koch G. - Genetic aspect of the phacomatoses. In: Vinken P.J., Bruyn G.W. *Handbook of clinical neurology. The phacomatoses.* Amsterdam, 1972, North Holland edit., 488-561.
35. Richard S , Beigelman C , Gerber Van Effenterrer , Gaudrec A , Sahel M , Binaghi M , Houttevillz JP , Brunon TP , Guerin , Connu P , Redondo A , Hurth M, Resche F. L'hémangioblastome existe-t-il en dehors de la maladie de Von Hippel Lindau? *Neurochir* 1994 ; 40 :145-54.
36. Chauveau D, Duvic C, Chrétien Y, Paraf F, Droz D, Melki P, Hélénon O, Richard S, Grunfeld JP. Renal involvement in Von Hippel Lindau disease. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 944-51.

37. Chrétien Y, Chauveau D, Richard S, Droz D, Correas JM, Méjean A, Dufour B, Grunfeld JP. Traitement de la maladie de Von Hippel Lindau avec atteinte rénale. *Prog. Urol* 1997; in press.
38. Maher ER, Yates JRW, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, Ferguson-Smith MA. Clinical features and natural history of Von Hippel Lindau disease. *Q J Med* 1990; 77: 1151-56.
39. Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Hemangioblastomas of the central nervous system in Von Hippel Lindau disease. *J Intern Med* 1998; in press.
40. Maher ER, Yates JRW, Ferguson-Smith MA. Statistical analysis of the two stage mutation model in Von Hippel Lindau disease, and in sporadic cerebellar hemangioblastoma and renal cell carcinoma. *J Med Genet* 1990; 27: 311-14.
41. Statement of American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1730-36.
42. Hammel P, Beigelman C, Chauveau D, Resche F, Bougerouilles E, Flejou JF, Bernades P, Delchier JC, Richard S. Variété des lésions pancréatiques au cours de la maladie de Von Hippel Lindau. *Gastroenterol.Clin.Biol.* 1995; 12: 1011-17.
43. Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. Von Hippel Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine* 1989; 68:1-29.

44. Maher ER, Kaelin W. Von Hippel Lindau disease. Molecular review. *Medicine* 1997; 76: 381-91.
45. Neuman HPH, Bender BU, Januszewicz A, Janetschek G, Eng C. Phéchromocytome familial. In : Grunfeld JP, Bach JF, Kreis H, eds. *Actualités néphrologiques* Jean Hamberger, Paris: Médecine-sciences Flammarion, 1997 : 337-50.
46. Richard S, Beigelman C, Gerber S, Van Effenterre R, Gaudric A, Sahel, Plouin PF, Resche F, Proye C. Pheochromocytoma as the first manifestation of Von Hippel Lindau disease. *Surgery* 1994; 116: 1076-81.
47. Los M, Jansen GH, Kaelin WG, Lips CJM, Blijham GHB. Voest EE. Expression pattern of the Von Hippel Lindau protein in human tissues. *Lab Invest* 1996: 75: 231-38.
48. Price E.B. Papillary cystadenoma of the epididymis. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Arch.Patho.* 1971; 91; 456-70.
49. Scully R.E, Galdabini J.J, Mc Neely B.U. Case records of the MASSACHUSETTS General Hospital. *New Engl. J. Méd;* 1978; 298; 95-101
50. Resche F. Les angioréticulomes-hémangioblastomes du névraxe. Thèse Méd. NANTES, 1971; n° 87.
51. Auderber M, Grumbach Y, Frison B, Dieval M, Risourg B, Piussan CH. La maladie de Von hippel Lindau. *La médecine infantile*, 1977: 84; 285-97.

52. Oliverona H. The cerebellar angioreticulomas. *J. Neurosurg* 1952; (9): 317-30.
53. Cramer F, Kimsey M.W. The cerebellar hemangioblastomas; Review of 53 cases with special reference to cerebellar cysts and the association of polycythemia. *Arch.neurol.psychiatr.* 1952; 67: 237-52.
54. Waldman T.A, Rosse WF. Tumors producing erythropoiesis Stimulating factors. Jr. Eds. Philadelphia; 1964: 270-80.
55. Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, DeVroom HL, Oldfield EH. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2008; 108(2) : 210-22.
56. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003; 361(9374) : 2059-67.
57. Huber TL, Kouskoff V, Fehling HJ, Palis J, Keller G. Haemangioblast commitment is initiated in the primitive streak of the mouse embryo. *Nature* 2004; 432 (7017): 625-30.
58. Aldape KD, Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D, Neumann HPH. Haemangioblastoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.* 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007:184-86.

59. Park DM, Zhuang Z, Chen L, et al. von Hippel-Lindau disease-associated hemangioblastomas are derived from embryologic multipotent cells. *PLoS Med.* 2007; 4(2): e60.
60. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 1988; 332(6161):268-69.
61. Reyns N, Assaker R, Louis E, Lejeune JP. Leptomeningeal hemangioblastomosis in a case of Von Hippel Lindau disease: case report. *Neurosurgery* 2003; (52):1212-15.
62. Lonser RR, Glenn GM, Walther M. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361(9374): 2059-67.
63. Latif F, Tory K, Gnarr J. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260 (5112): 1317-20.
64. Duan DR, Pause A, Burgess WH. Inhibition of transcription elongation by the VHL tumor suppressor protein. *Science* 1995; 269 (5229): 1402-06.
65. Pause A, Lee S, Worrell RA. The Von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94 (6): 2156-61.
66. Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002; 2 (9): 673-82.

67. Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease: French VHL Study Group. *Intern Med.* 1998; 243(6): 547-53.
68. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399 (6733): 271-75.
69. Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM. Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature* 1998; 394 (6692): 485-90.
70. Reifenberger G, Reifenberger J, Bilzer T, Wechsler W, Collins VP. Coexpression of transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in capillary hemangioblastomas of the central nervous system. *Am J Pathol.* 1995; 147 (2): 245-50.
71. Weil RJ, Lonser RR, DeVroom HL, Wanebo JE, Oldfield EH. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2003; 98(1): 95-105.
72. Pause A, Lee S, Lonergan KM, Klausner RD. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene is required for cell cycle exit upon serum withdrawal. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95 (3): 993-8.

73. Gnarr JR, Zhou S, Merrill MJ, et al. Posttranscriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci US A*. 1996; 93 (20):10589-10594.
74. Ohh M, Yauch RL, Lonergan KM, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. *Mol Cell*. 1998; 1 (7): 959-68.
75. Richard S, Martin S, David P, Decq P. Maladie de VON HIPPEL LINDAU et hémangioblastome du système nerveux central. Applications cliniques des progrès génétiques. *Neurochirurgie* 1998; 44 : 258-66.
76. Slater A, Moore NR, Huson SM. The natural history of cerebellar hemangioblastomas in VON HIPPEL LINDAU disease. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1570-4.
77. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet*. 1991; 337(8749): 1052-4.
78. Heffner DK. Low-grade adenocarcinoma of probable endolymphatic sac origin: a clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1989; 64(11): 2292-2302.
79. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, Endolymphatic sac tumors: a source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA*. 1997; 277 (18):1461-6.
80. Choo D, Shotland L, Mastroianni M, Endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2004; 100(3):480-7.

81. Duan DR, Pause A, Burgess WH, Inhibition of transcription elongation by the VHL tumor suppressor protein [see comments]. *Science* 1995; 269 (5229): 1402-06.
82. Fransolet AC, Born JD, Misson JP, Dresse MF, Forget P, Rausin L. *Rev Med Liege* 2007; 62: 4: 200-4.
83. Huber TL, Kouskoff V, Fehling HJ, Palis J, Keller G. Haemangioblast commitment is initiated in the primitive streak of the mouse embryo. *Nature*.2004; 432(7017): 625-30.
84. Fournier D, Pasco-Papon, Menei P, Mercier P, Guy G. Tumeurs intraventriculaires. *EMC, Neurologie* 1997; 17: 1-14.
85. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, et al. Endolymphatic sac tumors: a source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA*.1997; 277 (18): 1461-66.
86. Woodward ER, Wall K, Forsyth J, Macdonald F, Maher ER. VHL mutation analysis in patients with VHL mutation analysis in patients with isolated central nervous system haemangioblastoma. *Brain* 2007; 130 (pt 3): 836-42.
87. Ohh M, Yauch RL, Lonergan KM, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. *Mol Cell*. 1998; 1 (7): 959-68.
88. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, von Zbar B. Hippel-Lindau disease : genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995; 194 (3): 629-42.

89. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. *Am J Med.* 1964; 36: 595-617.
90. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2003; 98 (1): 82-94.
91. Lonser RR, Weil RJ, Wanebo JE, DeVroom HL, Oldfield EH. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2003; 98(1): 106-16.
92. Niemela M, Lim YJ, Soderman M, Jaaskelainen J, Lindquist C. Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 1996; 85 (4): 591-6.
93. Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, et al. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 35(3): 493-9.
94. Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, DeVroom HL, Oldfield EH. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2008; 108 (2): 210-22.
95. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg.* 2006; 105(2): 248-55.
96. Niemela M. Hemangioblastomas. In : Loeffler JS, Black PM eds. *Cancer of the Nervous System*, 2nd Edition. Lippincott, Williams and Wilkins, 2004: 563-72.

97. Vates GE, Berger MS. Hemangioblastomas of the central nervous system. In: Winn RH. ed. Youmans Neurological Surgery. W.B. Saunders Company, 2004: 1053-66.
98. Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, Flickinger JC, Pollock BE, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 641-4.
99. Manski TJ, Heffner DK, Gleen GM, Patronas N, Pikus A, Katz D, Lebovics R, Sledjeski K, Choyke P, Zbar B, Linehan W, Oldfield E. Endolymphatic sac tumors. A source of hearing loss in Von Hippel Lindau disease. *JAMA* 1997; 277: 1461-6.
100. Rodrigues S, Fagan P, Turner J. Endolymphatic sac tumors: a review of the St. Vincent's hospital experience. *Otol Neurotol.* 2004; 25(4): 599-603.