Traduction de la révision du Manuel du VHL 2020, par des bénévoles de

l'association VHL France. Cette traduction a été supervisée par le Docteur Vincent Dumas, médecin généraliste à Anglet, 64600.

Pour cette traduction, nous avons souhaité rester au plus près du texte original américain. Pour les ressortissants français, nous avons ajouté des précisions ou des compléments spécifiques à notre pays, à son système de santé et à ses règles, en police de couleur rouge.

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

Sa traduction en français sur www.vhlfrance.org

Ce Que vous devez savoir sur le VHL

Un manuel de référence pour

les gens qui ont La maladie de von Hippel-Lindau,

leurs familles et leurs équipes médicales.

Ecrit par l'Alliance VHL

Edition 6, **Révisée en 2020**

Copyright 1993, 1997, 1999. 2005, 2012, 2015, 2020 VHL Alliance

Tous droits réservés.

Edition Internationale (en Anglais) ISBN 979-86-86298-33-0

Limitation de responsabilité

Ce manuel a pour objectif de compléter et non pas de remplacer la discussion entre le patient et son équipe médicale. Les éléments spécifiques et l'état général du patient doivent être examinés dans la prise de décision finale sur le traitement.
Le contenu de ce manuel ne devrait pas être pris et on ne devrait s'y référer comme un conseil médical sur la façon de de traiter votre état personnel ou votre maladie, mais plutôt, pour vous fournir un contexte et une compréhension.
Ce manuel rend les patients capables d'établir un meilleur partenariat avec leur équipe de soins et facilite une discussion constructive.

VHL Alliance

VHL Alliance (VHLA) est une organisation US à but non-lucratif (501c3) fondée en 1993, par trois familles qui avaient le VHL, pour échanger sur leurs expériences, apprendre et s'aider les uns les autres, aider les médecins à comprendre et traiter le VHL, et améliorer la vie des patients. Aujourd'hui, VHL Alliance est une ressource primordiale et le centre d'information des patients, soignants, chercheurs et de la communauté médicale.

Notre Vision :

Guérir le cancer au travers du VHL.

Notre Mission :

L'Alliance VHL (Association US) se consacre à la recherche, à la formation et au soutien afin d'améliorer la connaissance, le diagnostic, le traitement et la qualité de vie de tous ceux qui sont touchés par le VHL.

Des copies de ce manuel, ainsi que des informations sur les sources et les évènements peuvent être trouvés sur le site de VHL Alliance : vhl.org.

1208 VFW Parkway, Suite 303, Boston, MA 02132 USA

617.277.5667 x4

Fax : 857.816.3649

info@vhl.org

De même, on trouvera sur le site de VHL France et sur celui du Centre Expert National, PREDIR, des informations sur la maladie.

Préface

Ce manuel a été écrit pour aider les personnes qui ont le VHL, leurs soignants, leurs familles et toutes les autres personnes qui veulent en savoir plus sur le VHL. Les informations qui sont présentées ici, sont destinées à compléter les discussions avec les médecins et les personnels soignants, et non pas à se substituer au travail avec les professionnels qualifiés en médecine.

Un de nos objectifs fondamentaux est de donner aux personnes atteintes et à leurs familles, plus de confiance dans le futur. Avec une détection précoce et un traitement approprié, l'espoir est plus grand aujourd'hui que jamais. Les recherches sur le VHL et sur les maladies associées ont permis d'améliorer les méthodes de diagnostic et de traitement. Grâce au partage ouvert de l'information dans le monde entier, la connaissance progresse rapidement dans les familles, parmi les professionnels de santé et la communauté des chercheurs.

VHL Alliance remercie les médecins et Professionnels de Santé qui suivent pour leur relecture experte de ce manuel :

Dr. Ashok Asthagiri, Université de Virginie (SNC / TSEL)
Dr. Gennady Bratslavsky, SUNY Upstate (Reins)
Dr. Jad Chahoud, Centre du Cancer Moffitt (Reins)
Dr. Emily Y. Chew, Institut National de l'Oeil (Rétine)
Dr. Wendy Chung, Université Columbia (Génétique)
Ilana Chilton, MS, CGC, Université de Columbia (Génétique)
Dr. Lorenzo Cohen, Centre médical du Cancer Anderson (Psychologie sociale)
Dr. Jean-Michel Corréas, Université Paris-Descartes (Reins)
Dr. Nicholas Cost, Hôpital pour Enfants Colorado (Pédiatrie)
Dr. Anthony Daniels, Université Vanderbilt (Rétine)
Leona de Vinne, CPCC, ACC, Accendo Consulting, Calgary (Psychologie sociale)
Dr. Graeme Eisenhofer, Uniklinikum Dresde (Surrénales)
Dr. Tobias Else, Université du Michigan (Surrénales)
Dr. Charis Eng, Clinique de Cleveland (Génétique)
Dr. Debra Friedman, Université Vanderbilt (Pédiatrie)
Dr. Alain Gaudric, Université de Paris (Rétine)

Dr. Paul Gidley, Centre Médical du Cancer Anderson (SNC / TSEL)
Dr. Sven Gläsker, Universitair Ziekenhuis, Bruxelles (SNC / TSEL)
Dr. Dan Gombos, Centre Médical du Cancer Anderson (Rétine)
Dr. Michael Gorin, Université de Californie, Los Angeles (Rétine)
Dr. Pascal Hammel, Hôpital Beaujon (Pancréas)
Dr. Mukesh Harisinghani, Hôpital Général du Massachusetts (Radiologie)
Dr. Thai Ho, Clinique Mayo, Scottsdale (Oncologie)
Dr. Richard Hodin, Hôpital Général du Massachusetts (Surrénales)
Dr. Othon Iliopoulos, Hôpital Général du Massachusetts (Oncologie)
Dr. Eric Jonasch, Centre Médical du Cancer Anderson (Oncologie)
Dr. Electron Kebebew, Centre du Cancer de Stanford (Pancréas)
Dr. Jacques Lenders, Centre Médical de Nimègue (Surrénales)
Dr. Steven Libutti, Institut du Cancer Rutgers (Pancréas)
Dr. W. Marston Linehan, Institut National du Cancer (Reins)
Dr. Sandy Liu, Université de Californie, Los Angeles (Oncologie)
Dr. Russell Lonser, Université d'Etat de l'Ohio (SNC / TSEL)
Dr. Rimas Lukas, Northwestern Medicine (SNC / TSEL)
Dr. Eamonn Maher, Université de Cambridge (Génétique)
Dr. Surena Matin, Centre Médical du Cancer Anderson (Reins)
Dr. Ian McCutcheon, Centre Médical du Cancer Anderson (SNC / TSEL)
Dr. Brian Nahad, Hôpital Général du Massachusetts (SNC / TSEL)
Dr. Vivek Narayan, Université de Pennsylvanie (Oncologie)
Dr. Katherine Nathanson, Université de Pennsylvanie (Génétique)
Dr. Karel Pacak, Institut National de la Santé (Surrénales)
Dr. Ivan Pedrosa, Université du Texas, Sudouest (Radiologie)
Dr. Giselle Perez, Hôpital Général du Massachusetts (Psychologie sociale)
Dr. Nancy Perrier, Hôpital Général du Massachusetts (Surrénales)
Dr. Susan Peterson, Hôpital Général du Massachusetts (Psychologie sociale)
Dr. W. Kimryn Rathmell, Université Vanderbilt (Oncologie)
Dr. Surya Rednam, Collège Baylor (Pédiatrie)
Dr. Stéphane Richard, Centre Expert Cancers Rares, Paris (Génétique)
Dr. Armand Rodriguez (Psychologie sociale)
Dr. Brian Shuch, Université de Californie, Los Angeles (Reins)
Dr. Phillippe Spiess, Centre du Cancer Moffitt (Reins)
Dr. Ramaprasad Srinivasan, Institut National du Cancer (Reins)
Dr. Amit Tirosh, Centre Médical Sheba (Pancréas)

Dr. Rachel van Leeuwaarde, Université de Médecine d'Utrecht (Pancréas)
Dr. Steven Waguespack, Centre Médical du Cancer Anderson (Surrénales)

La révision n°6 de 2020 du Manuel, fait la mise à jour des Recommandations en matière de surveillance, des meilleures pratiques, de la recherche, elle vous donne aussi des informations sur les manifestations du VHL et sur les ressources fournies par VHL Alliance. Qu'il soit clair que la meilleure façon de gérer le VHL est de repérer les problèmes au plus tôt, de les surveiller et de les traiter de façon appropriée, la moins invasive et avec le moins de dommages, et de se concentrer sur la Santé à long terme. L'Alliance VHL espère œuvrer avec vous et avec votre équipe médicale.

Des versions digitales et imprimables du Manuel sont disponibles en anglais, sur : vhl.org/handbook. Sa traduction en français est sur le site vhlfrance.org.
SVP, envoyez vos commentaire et suggestions pour les futures éditions de ce Manuel de façon à le rendre encore plus utile en écrivant à : info@vhl.org.

SVP, notez que le « Manuel VHL, Edition pour les Enfants », spécialement conçu pour les enfants et leurs familles est lui aussi disponible en plusieurs langues par e-book ou en version imprimable, pdf.
« Victor, Hugo et Léa » est le manuel français du VHL pour les enfants et pour leurs parents, rédigé en français par 2 médecins françaises. Il est distribué, aux frais de VHL France, par les Centres Interrégionaux VHL, en France (voir liste et adresses sur le site du Centre National PREDIR, sur www.predir.org.

Partout dans ce Manuel, les mots qui pourraient être nouveaux pour vous sont écrits en *italique souligné* à leur première apparition, dans chaque chapitre. Les définitions de ces mots et d'autres termes médicaux liés au VHL figurent dans le chapitre 8, « Glossaire et termes médicaux», de ce Manuel.

COVID-19

Un Message du Conseil Clinique de VHL.

La pandémie COVID-19 a provoqué des changements importants en matière de soins de santé. Les hôpitaux, dans le monde entier, ont mis au point des stratégies pour traiter les patients du coronavirus, tout en s'assurant que les soins aux patients préexistants soient assurés et soient le moins possible interrompus.

Alors qu'on ne peut avoir de doute : la surveillance est un des moyens les plus importants pour gérer le VHL, au vu de la situation, chaque personne doit évaluer le rapport risque - bénéfice d'aller aux rendez-vous en présence ou de reporter temporairement un examen. C'est une chose que vous seul, en relation avec votre équipe médicale, pouvez décider. Donc, si vous avez un calendrier d'examen de suivi périodique ou d'examens de surveillance ou d'imageries, prenez contact avec votre professionnel de santé VHL pour décider si ce planning peut être changé. La télémédecine est une bonne option si cela est possible et réalisable. En cas d'urgence ou de développement de nouveaux symptômes en lien avec le VHL, n'hésitez pas à solliciter un second avis, auprès d'un spécialiste.

Notez SVP, qu'il n'y a pas de preuves à ce jour, qui suggèrent que les patients VHL aient un risque plus élevé que la population générale de contracter le COVID-19. Si vous avez le moindre souci concernant votre propre situation, prenez contact avec votre médecin VHL.

TABLE DES MATIERES

Contenu	Page
CHAPITRE 1 QU'EST-CE QUE VHL ?	11
• *QU'EST CE QUE LE CANCER ?*	13
• *MANIFESTATIONS HABITUELLES DU VHL*	
• *COMMENT LES GENS ONT-ILS LE VHL ?*	17
• *LE TEST GENETIQUE*	19
• *LES SOUS-TYPES DU VHL*	21
• *LA DETECTION PRECOCE*	22
• *LA SURVEILLANCE*	24
○ *Recommandations Générales*	
○ *Recommandations suggérées pour une Surveillance Active du VHL*	25
○ *L'Imagerie Diagnostique dans le VHL*	
• *LE TRAITEMENT*	31
○ *Les hémangioblastomes du Cerveau et de la Moelle épinière*	
○ *Les Tumeurs Neuroendocrines du Pancréas (TNEP)*	
○ *Les Carcinomes des Cellules Rénales (CCR)*	
○ *Les hémangioblastomes de la Rétine*	
○ *Les phéochromocytomes (Phéos)*	
○ *Les Tumeurs du SacEndoLymphatique (TSEL)*	
○ *Prévenir les complications après chirurgie*	
CHAPITRE 2 MANIFESTATIONS POSSIBLES DU VHL	36
• *VHL DANS LE CERVEAU ET DANS LA MOELLE EPINIERE*	
○ *considérations pour l'imagerie*	
○ *choix de traitement*	
○ *envisager la radiochirurgie stéréotactique RST)*	
• *VHL DANS LE PANCREAS*	42
○ *qu'est-ce que le pancréas*	
○ *les fonctions du pancréas*	
○ *les lésions dans le pancréas*	
○ *les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP)*	
○ *effets possibles sur la fonction pancréatique*	
○ *le régime et le pancréas*	
○ *conseils de régime*	
• *VHL DANS LES REINS*	51
○ *Différences entre CCR du VHL et CCR sporadiques*	
○ *Symptômes*	
○ *La surveillance*	
○ *La biopsie*	
○ *Considérations pour l'Imagerie*	

○ *Traitement*	
○ *Envisager la transplantation (greffe)*	
○ *Vivre bien avec une insuffisance rénale*	
○ *Trucs (astuces) de régime*	
○ *Raisons pour un régime spécial*	
○ *Recommandations de régime*	
• *VHL DANS LES YEUX*	64
○ *La rétine*	
○ *Les hémangioblastomes rétiniens*	
○ *Les symptômes*	
○ *La surveillance*	
○ *Le traitement*	
• *VHL DANS LES GLANDES SURRENALES*	67
○ *Les phéos et les paraganglions*	
○ *Les symptômes*	
○ *Examen pour un phéo*	
○ *Les analyses courantes*	69
○ *Se préparer pour la recherche d'un phéo*	
○ *Préparation pour l'analyse de sang*	
○ *Préparation pour l'analyse d'urine sur 24 heures*	
○ *Le Traitement*	
○ *Stratégie pour la gestion du régime pour les surrénales*	
• *VHL DANS LE SYSTEME REPRODUCTIF*	76
○ *Manifestations chez l'homme. L'épididyme.*	77
○ *Manifestations chez la femme. Le ligament large.*	80
○ *La planification familiale*	
○ *La grossesse et le VHL*	
• *VHL DANS LES OREILLES*	87
○ *Le sac endolymphatique*	
○ *Surveillance*	
○ *Symptômes*	
○ *Traitement*	88
• *VHL DANS LE FOIE*	89
○ *Manifestations*	
• *VHL DANS LES POUMONS*	91
○ *Manifestations*	
CHAPITRE 3 VIVRE EN BONNE SANTE POUR LA FAMILLE VHL	92
• *TABAC ET VHL*	94
• *LE REGIME ALIMENTAIRE*	95
• *L'ACTIVITE PHYSIQUE*	98
• *LA SANTE EMOTIONNELLE*	99
• *LE STRESS*	100

• *LA DEPRESSION*	107
• *L'ANXIETE*	
CHAPITRE 4 PARLER DU VHL	113
• *AUX MEMBRES DE LA FAMILLE*	
• *ETRE SON PROPRE AVOCAT / ASSURER SOI-MEME SA DEFENSE*	116
• *VIE SOCIALE ET VIE PERSONNELLE*	119
CHAPITRE 5 LA RECHERCHE SUR LE VHL	122
• *LA GENETIQUE*	
• *PROGRES VERS UN TRAITEMENT*	
• *LA RECHERCHE DE MEDICAMENTS*	127
• *LA THERAPIE GENIQUE*	
• *PARTICIPEZ A LA RECHERCHE*	
CHAPITRE 6 QUESTIONS A POSER A VOTRE DOCTEUR	131
• *QUESTIONS GENERALES*	
• *QUESTIONS APRES LE DIAGNOSTIC*	
• *QUESTIONS SUR LE TRAITEMENT*	
• *QUESTIONS SUR LA CHIRURGIE*	
• *QUESTIONS SUR LES ESSAIS CLINIQUES*	
CHAPITRE 7 L'ALLIANCE VHL, LE SOUTIEN	136
• *LA VISION*	
• *LA MISSION*	
• *LE SOUTIEN*	
• *MyVHL L'ETUDE DE L'HISTOIRE NATURELLE*	
• *NOUS CONTACTER*	
• *AIDEZ-NOUS, AIDEZ-VOUS*	
CHAPITRE 8 GLOSSAIRE ET TERMES MEDICAUX	142
CHAPITRE 9 REFERENCES ET PUBLICATIONS	164
DONNER A VHLA	174

CHAPITRE 1

QU'EST-CE QUE LE VHL ?

La maladie de von Hippel-Lindau, abréviation VHL, est l'une des 7 000 maladies héréditaires connues. C'est une maladie causée par une *mutation* dans le *gène* VHL qui normalement empêche la croissance des tumeurs. La mutation de ce gène l'empêche de fonctionner normalement ce qui aboutit à la fois à des tumeurs *bénignes* et des tumeurs *malignes*. Ces dernières peuvent se disséminer et devenir *métastatiques*.

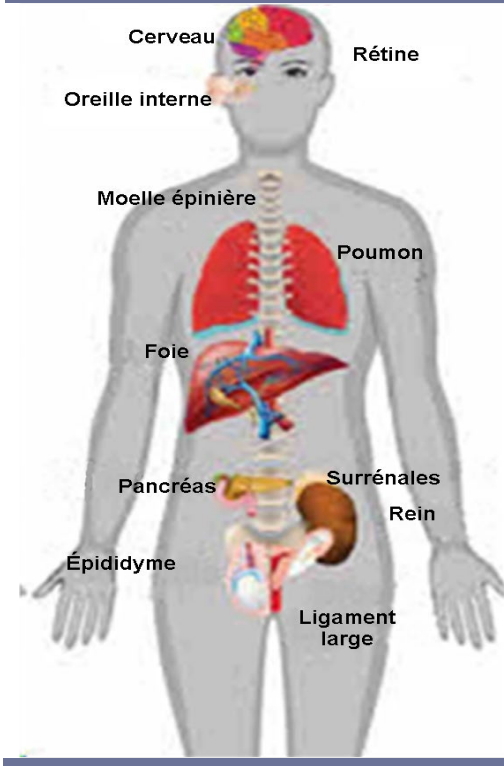


Schéma 1. Manifestations du VHL.
Les lésions peuvent apparaitre dans dix parties différentes du corps.

Chez les personnes qui ont le VHL, des tumeurs peuvent se former jusque dans dix parties différentes du corps. Toutes ces tumeurs impliquent la croissance anormale de vaisseaux sanguins. La plupart de ces tumeurs sont bénignes, ce qui veut dire qu'elles ne se propageront pas dans les organes environnants. Cependant, les tumeurs VHL dans les *reins, dans les glandes surrénales* et dans le *pancréas* peuvent grossir jusqu'au point de devenir "malignes" : stade où le cancer peut migrer dans d'autres

parties du corps. Le Guide pour la Surveillance Active du VHL voir vhl.org/surveillance-guidelines a été créé comme un moyen pour les patients et leurs médecins de prévenir la plupart des pires effets du VHL.

VHL se présente de façon différente chez chaque patient. Même au sein d'une famille, les individus peuvent avoir des manifestations différentes du VHL. Puisqu'il est impossible de prédire avec exactitude quel(le)s seront les manifestations du VHL chacun aura, ni à quel âge, il faut surveiller leur apparition tout au long de la vie chacune des personnes, ce qui peut survenir.

VHL diffère des autres maladies de plusieurs façons : elle n'a pas de *symptôme* principal particulier, elle ne se manifeste pas uniquement dans un organe particulier et la première manifestation ne se produit pas toujours dans une même classe d'âge. Environ 87% des personnes qui ont une mutation du VHL, expriment au moins une manifestation avant l'âge de 60 ans. L'apparence et la gravité sont si différentes que certaines personnes n'ont que des problèmes mineurs, alors que d'autres en ont de plus sérieux. A cause de la complexité de sa nature, le VHL peut ne pas être reconnu pendant de longues années. Cependant, avec une *surveillance* étroite, une détection précoce et des traitements appropriés, les conséquences les plus dangereuses du VHL peuvent être fortement réduites et parfois complètement prévenues.

La découverte du VHL

Le nom de VHL vient des deux médecins qui ont décrit les symptômes qu'ils observaient chez leurs patients. Le Dr Eugène von Hippel, un ophtalmologiste allemand, a décrit les hémangioblastomes des yeux en 1893-1911. Son nom, à l'origine, n'était associé qu'au VHL dans la rétine. Le Dr Arvid Lindau, un anatomopathologiste suédois, a décrit le premier, les hémangioblastomes du cerveau et de la moelle épinière en 1926. La description du Dr Lindau contient une compilation de tous les autres cas de patients qui avaient été décrits dont ceux de von Hippel, ainsi que la description des modifications dans plusieurs organes de l'abdomen. On sait maintenant que ces deux médecins étaient en train de décrire les différents aspects de la même maladie.

Alors qu'environ 80% des malades ont hérité le VHL de l'un de leurs parents, environ 20% des malades VHL le sont en raison d'une mutation

génétique due au hasard, avant leur naissance. On ne comprend encore pas pourquoi ceci se produit, mais cela souligne l'importance du besoin d'un *diagnostic différentiel* précis chez tous les malades et pas seulement ceux qui font partie d'une famille connue pour avoir un risque de VHL.

QU'EST-CE QUE LE CANCER ?

Cancer est un mot qui peut être effrayant. Ce n'est pas une maladie, mais plutôt un groupe de plus de 100 maladies différentes. Alors que chaque type de cancer est différent des autres, ce sont tous des maladies des cellules du corps. Il faut comprendre que les tumeurs VHL n'ont pas toutes le potentiel de migrer dans les autres parties du corps ou de faire des métastases. Il faut donc faire une approche personnalisée quand on décide d'un choix de traitement.

Normalement, les cellules saines qui constituent les tissus du corps se développent, se divisent et se remplacent d'elles-mêmes de façon ordonnée. Ce processus de réparation maintient le corps en bon état. Parfois, cependant, les cellules normales perdent leur capacité à limiter et à contrôler leur croissance. Elles se divisent trop rapidement et se développent en désordre. On produit trop de tissus ce qui provoque le début des tumeurs.

> "Le cancer est une croissance anormale des cellules. Les cellules du cancer se reproduisent rapidement malgré le manque de place, de nutriments partagés avec les autres cellules, ou des signaux envoyés par le corps pour arrêter la multiplication cellulaire… Les tumeurs, croissance anormale des tissus, sont le foyer de cellules qui sont capables de se développer et de se diviser de façon incontrôlable, leur multiplication n'est plus régulée ».
>
> Stanford Soins médicaux : stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/cancer.html;

Les tumeurs peuvent être bénignes ou malignes.

Les tumeurs bénignes ne se disséminent pas. Les tumeurs VHL du cerveau, de la moelle épinière et de la rétine sont bénignes.

Les tumeurs malignes peuvent envahir et détruire les tissus sains et les organes environnants. Les cellules des cancers les plus malins peuvent aussi se disséminer ou métastaser dans d'autres parties du corps et former de nouvelles tumeurs malignes.
Les tumeurs du VHL dans les reins et le pancréas peuvent devenir malignes.

L'objectif est de trouver les tumeurs tôt, de chercher les signes qu'une tumeur est en train de devenir agressive dans son comportement et de l'enlever ou de la rendre inopérante avant qu'elle n'envahisse d'autres tissus. Les tumeurs bénignes peuvent aussi nécessiter un traitement ou leur enlèvement chirurgical (= *exérèse*) si leur croissance doit entrainer un effet néfaste sur d'autres parties du corps, en causant des pertes de fonctions ou des douleurs. Puisque ces tumeurs sont situées à l'intérieur du corps, on a besoin des techniques d'imagerie médicale pour les trouver et les examiner. Toutes les tumeurs liées au VHL ne nécessitent pas de chirurgie lorsqu'on les trouve. La recherche se poursuit afin de mieux prédire à quel moment une tumeur nécessite un traitement actif. Les patients peuvent aider les chercheurs à en apprendre plus sur la durée pendant laquelle on peut surveiller les tumeurs, en faisant part de leurs propres expériences familiales par MyVHL (l'étude de l'histoire naturelle du VHL) sur vhl.org/MyVHL.

MANIFESTATIONS HABITUELLES DU VHL

Si vous avez eu un diagnostic VHL, vous êtes né avec. Cependant, l'âge d'apparition des symptômes peut varier considérablement d'une famille à l'autre et d'un individu à l'autre.
Les chiffres du tableau 1 (ci-après) présentent l'âge au diagnostic *pré symptomatique* et l'âge au diagnostic *symptomatique*. La différence d'âge entre les deux reflète le respect par les patients des règles de surveillance du VHL. Grâce aux meilleures techniques de diagnostic, les diagnostics pré symptomatiques sont faits plus facilement et de plus en plus tôt. Ceci ne veut pas dire qu'il faut agir quand on trouve les tumeurs tôt mais qu'il faut faire attention à surveiller leur progression afin d'agir au bon moment.

	Age de diagnostic pré symptomatique le plus habituel	Age de diagnostic symptomatique le plus habituel	Fréquence chez les patients
Système Nerveux Central (SNC)			
Hémangioblastomes de la Rétine	12–25 ans	0–68 ans	25–60%
Tumeurs du Sac Endolymphatique (TSEL)	24–35 ans	12–46 ans	10–25%
Hémangioblastomes Cérébelleux	18–25 ans	9–78 ans	44–72%
Hémangioblastomes du Tronc Cérébral	24–35 ans	12–36 ans	10–25%
Hémangioblastomes de la Moelle Epinière	24–35 ans	12–66 ans	13–50%
Viscères			
Kystes ou Carcinomes Rénaux	25–50 ans	16–67 ans	25–60%
Phéochromocytomes*	12–25 ans	4–58 ans	10–20%**
Tumeurs ou kystes pancréatiques	24–35 ans	5–70 ans	35–70%
Cystadénome de l'épididyme	14–40 ans	17–43 ans	25–60% Des hommes
Cystadénome du Ligament Large (APMO)	16–46 ans	16–64 ans	10% des femmes

* dont 20% de ces tumeurs qui surviennent en dehors des glandes surrénales, aussi appelés *paragangliomes.*
La fréquence des *phéochromocytomes* varie largement selon le génotype. Voir tableau 2.

Tableau 1. Survenance et âge du premier symptôme dans le VHL : Compilé à partir d'articles publiés de 1976 à 2004 comprenant des données en provenance de l'Alliance VHL.

Les *Phéochromocytomes* sont très répandus dans certaines familles alors que les Carcinomes des Cellules Claires (cancer du rein) le sont dans d'autres. Les individus dans une même famille peuvent différer les uns des autres selon le type de tumeur familiale qu'ils expriment.

Les *Tumeurs NeuroEndrocrines du Pancréas* (TNEP) peuvent aussi être plus agressives chez les personnes qui ont une mutation sur l'exon 3 du gène.

D'autres manifestations comprennent les Hémangioblastomes Cérébraux (partie supérieure du cerveau), les Hémangioblastomes Rétiniens, les tumeurs des Surrénales, les tumeurs du *Sac Endolymphatique* (oreille interne) et, avec une fréquence rare, les *Cystadénomes du ligament large* et de *l'épididyme*. De rares hémangioblastomes dans le foie, la peau et les poumons peuvent aussi être détectés. Il faut noter que les hémangioblastomes sont des tumeurs différentes des "*hémangiomes*" du foie ou des corps vertébraux ; ces derniers sont habituels dans la population générale et ne sont pas liés à la maladie de VHL.

COMMENT LES GENS ONT-ILS LE VHL ?

Normalement, chaque cellule a deux copies fonctionnelles de chaque gène : une, transmise par la mère et une, par le père. VHL est causé par une mutation *autosomique dominante*, ce qui veut dire qu'une seule copie changée (= mutée) du gène suffit pour causer cet effet. Les manifestations

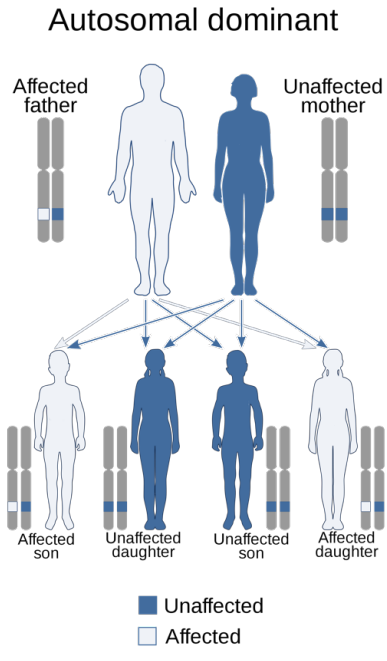


Schéma 2. Illustration d'un modèle de transmission autosomique dominante.

liées au VHL peuvent varier beaucoup. L'apparition et la gravité du VHL ne sont pas liées au genre (sexe). Chaque enfant issu d'une personne qui a le VHL, a un risque de 50% d'hériter de la copie changée (mutée) du gène. Il n'y a rien que l'on puisse faire ou ne pas faire pour contrôler quel gène est transmis ; cela se fait complètement au hasard. Même si certaines personnes qui ont le VHL ont un petit nombre de tumeurs et virtuellement pas de symptômes, VHL ne saute pas les générations. A moins qu'il n'y ait une mutation *de novo*, chaque personne qui a le VHL a un parent VHL (voir schéma 2).

Il faut noter que les mutations génétiques sont très fréquentes. Chaque être humain a des mutations génétiques, cependant, la plupart des mutations sont bénignes ce qui veut dire qu'elles ne causent pas de maladies ni de problèmes de santé.

Dans la plupart des cas, le changement dans le gène VHL s'est produit il y a très longtemps ; la mutation initiale a été transmise sur plusieurs générations dans la famille. On a documenté du VHL au début des années 1600 dans une famille de la Forêt Noire, en Allemagne et en Pennsylvanie. Environ 20% des gens qui ont le VHL sont les premiers dans leur famille à avoir une mutation dans le gène VHL. Aucun autre parent n'est affecté. On les considère "*de novo*," ou "premier dans la famille". Cette nouvelle mutation se produit durant la copie des gènes, dans un des stades précoces de la division cellulaire, vite après qu'il a fertilisé l'œuf. Ce

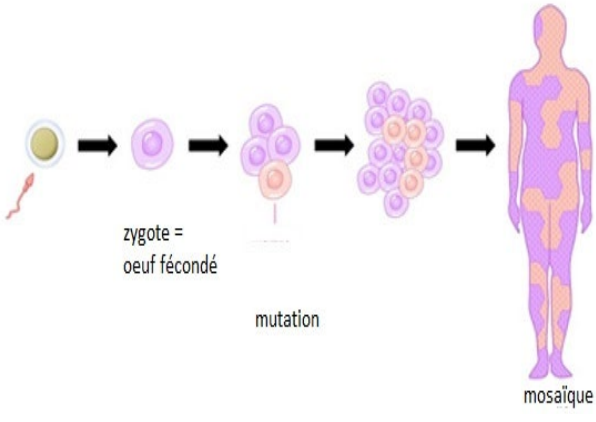


Schéma 3. Illustration d'une mutation mosaïque *de novo* : Une mutation se produit dans une étape ultérieure de la division cellulaire et n'est présente que dans certaines cellules. Une personne avec une maladie génétique en mosaïque (mosaïcisme) possède des populations différentes de cellules.

nouveau changement dans le gène VHL peut être transmis au futur enfant de la personne affectée et nécessite une surveillance médicale pour ces enfants.

Dans les cas de VHL *de novo*, selon le moment exact où la mutation s'est produite, il peut y avoir un *mosaïcisme*. Une personne avec un VHL « mosaïque » possède deux populations différentes de cellules qui façonnent son corps (voir Schéma 3). Une population de cellules contient deux copies fonctionnelles du gène VHL (ces cellules sont normales) et une seconde population de cellules contient une copie fonctionnelle et une copie non fonctionnelle du gène VHL (ces cellules ont une mutation). Il est difficile de savoir quelles et combien de cellules du corps d'un individu sont mosaïque. Donc, il n'est pas possible de prédire quel est le risque de développer des manifestations ou de transmettre une copie du gène muté à un futur enfant. Si la mutation est présente dans la cellule du sperme (père) ou de l'ovocyte (mère), les parents ont 50% de chance de

transmettre la mutation à l'enfant. C'est la raison pour laquelle certains enfants ont un test sanguin positif, alors que celui de leurs parents est négatif. En d'autres termes, si un parent n'a pas de mutation détectable au test sanguin, il est possible que l'enfant ait vraiment une mutation *de novo* ou bien que le gène VHL muté ait été hérité d'un parent mosaïque.

LE TEST GENETIQUE

Toute personne qui a des parents au premier degré (père-mère, enfants, sœurs et frères) ou au second degré (oncles, tantes, grands-parents et petits-enfants) qui ont le VHL, a un *risque* de VHL. La seule façon de savoir avec certitude si quelqu'un a un gène VHL muté est le test *ADN* ou test génétique. Dans une famille donnée, on est mieux informé si on commence par le test génétique de la personne qui a des manifestations du VHL. C'est un test sanguin qui doit être réalisé dans un laboratoire médical de recherche du VHL qui a été certifié car il respecte les règles des « Amendements d'Amélioration des Laboratoires Cliniques (CLIA ou du Collège Américain des Pathologistes, aux USA), ou qui a réussi une évaluation similaire dans d'autres pays.
En France, 5 laboratoires sont certifiés/agréés par l'Agence Nationale de Biomédecine (ABM). Le prélèvement peut être fait dans un autre labo mais l'analyse doit être réalisée dans un de ces 5 labos.

Si le test ADN trouve la mutation dans le gène VHL, le résultat est POSITIF : cette personne a le VHL. Si le test ADN trouve les deux copies du gène VHL non-mutées, le test est NEGATIF, ce qui veut dire qu'il est peu probable que cette personne ait le VHL. Bien qu'il y ait toujours une marge d'erreur, un résultat négatif sur une personne qui a des manifestations du VHL est très rare. Cependant, cela peut arriver si la personne est mosaïque ou si les méthodes courantes d'analyse génétique ne peuvent pas détecter toutes les mutations possibles qui peuvent altérer le gène VHL. Dans un laboratoire agréé (CLIA ou, en France, ABM), le risque d'erreur est inférieur à 1-2%, ce qui est considéré comme aussi sûr que possible dans la nature. Toute personne qui a un risque de VHL, mais qui n'a pas reçu un résultat négatif au test, devrait suivre le programme de Surveillance pour s'assurer d'avoir un diagnostic précoce pour éviter tout problème

Pour faire faire un test ADN dans une famille, il faut rencontrer un *généticien* ou un *conseiller en génétique*. D'abord et en premier, la personne dans la famille qui a un Diagnostic Clinique VHL devrait se soumettre à un

test sanguin. Le labo cherchera s'il peut caractériser la mutation chez cette personne en faisant un examen complet du gène VHL. S'il est fait comme il faut, ce test est fiable à plus de 99% pour trouver les mutations chez des patients qui ont une mutation du gène VHL dans la *ligne germinale* (cellules souches). Une fois que l'on a trouvé la mutation, la modification exacte (mutation) du gène VHL de cette personne sera identique à celle qui a été transmise dans sa famille. Avec cette donnée, une autre personne de la famille qui n'a pas de Diagnostic Clinique du VHL peut faire tester un échantillon de son sang et le labo peut chercher s'il y a la même mutation dans l'ADN de cette personne.

Pour les gens qui sont les premiers dans leurs familles à être testés pour le VHL ou pour les personnes adoptées ou pour les autres qui n'ont pas de lien de parenté, il est recommandé de faire le test génétique complet du gène VHL, même si cela coûte un peu plus cher afin d'avoir des résultats d'examen pour tous (en France, le test génétique est prescrit par un médecin et il est gratuit). Cependant, une fois que l'on a fait le test, cela devient comme une carte routière : pour les examens des autres membres de la famille, cela va plus vite. On appelle ceci un *test génétique individuel* parce que cela dit si le gène muté est bien à l'endroit qui caractérise la mutation familiale.

Les personnes qui ont été testées avant l'an 2000 avec une méthode appelée "analyse des liens" peuvent demander à être retestées par un « séquençage de l'ADN » ou des méthodes plus modernes qui sont significativement plus fiables. Il y a eu des cas où l'on a prouvé que les résultats de l'analyse des liens étaient erronés.

Pour trouver un généticien ou un conseiller en génétique, en France contactez le Centre Expert français du VHL, PREDIR (predir.org ou tél : 01 45 21 72 01). Les grands centres médicaux ont généralement un service de génétique. C'est le meilleur endroit pour évaluer votre risque d'avoir le VHL. Les services de génétique de ces grands centres médicaux peuvent se trouver dans le service de pédiatrie mais les services de génétique examinent aussi bien les enfants que les adultes. Il faut aussi vérifier si votre assurance maladie prend en charge le test ADN (en France, l'Assurance Maladie couvre tous les frais, si le test a été ordonné par un médecin). Si votre couverture santé vous dit que le test n'est pas pris en charge vous pouvez demander à votre médecin ou à votre conseiller en génétique de faire appel de cette décision. Notez que depuis quelques années, le test ADN est devenu beaucoup moins onéreux (En France, le test est gratuit, voir ci-dessus).

Si une femme enceinte doit se faire faire un test génétique, elle peut demander qu'il comporte la recherche du VHL, surtout s'il y a un VHL ou des antécédents de tumeurs liées au VHL chez d'autres membres de la famille.

Si votre diagnostic ADN n'est pas clair, prenez contact en France, avec le Centre PREDIR Tél : 01 45 21 72 01) pour en parler.

LES SOUS-TYPES DU VHL

Les chercheurs ont reconnu quatre catégories de VHL, ce qui peut être utile pour prévoir le risque relatif dans une famille de certaines complications du VHL. Notez, SVP, que ces catégories ne sont pas un absolu, il faut donc que les patients VHL fassent une surveillance pour toutes les formes de VHL, quel que soit le sous-type. (Voir Tableau 2, page suivante.)

Sous-type de VHL	Type de mutation VHL	Risque élevé de manifestations	Faible risque de manifestations
Type 1	Délétions, Insertions, Troncature, Faux-sens	Hémangioblastomes du Système Nerveux Central, Hémangioblastomes rétiniens, Carcinome des Cellules Rénales	Phéochromocytomes
Type 1B	Délétion permanente du gène, Délétions incluant le gène *VHL*	Hémangioblastomes du Système Nerveux Central, Hémangioblastomes rétiniens	Phéochromocytomes Carcinome des Cellules Rénales (le risque peut augmenter si *C3 ou F10 restent augmentés*)
Type 2A	Faux-sens : par ex pR167Q, pR167W	Hémangioblastomes du Système Nerveux Central, Hémangioblastome rétiniens, Phéochromocytomes	Forte probabilité de Carcinome des Cellules Rénales
Type 2B	Faux-sens, par ex. p.R167Q, p.R167W	Hémangioblastomes du Système Nerveux Central, Hémangioblastome rétiniens, Carcinome des Cellules Rénales	
Type 2C	Faux-sens ; par ex. p.V84L, p. L188V	Phéochromocytomes, seulement.	

Tableau 2. Classification du génotype-phénotype dans les familles qui ont la maladie de von Hippel-Lindau. Notez que *les Tumeurs du Sac Endolymphatique et les cystadénomes de l'épidyme ou du Ligament large* n'ont pas été attribués à tel ou tel sous-type de VHL.

LA DETECTION PRECOCE

C'est parce que VHL varie si fortement, qu'il n'y a pas d'ensemble régulier de symptômes. Chaque manifestation possible de la maladie est détectée isolément.

S'il y a un historique familial (des antécédents) de VHL, il faut informer votre/vos docteur(s) ou les pédiatres de vos enfants et commencer la surveillance au plus tôt, avant que ne se produise aucun symptôme. La plupart des *lésions* sont plus faciles à traiter lorsqu'elles sont petites. En utilisant les informations fournies dans les « Recommandations pour La Surveillance Active du VHL (voir ci-après, p 24-26) parlez avec votre médecin du meilleur moment pour commencer la Surveillance et du bon calendrier pour les visites de suivi. VHL Alliance vous recommande d'informer le pédiatre des antécédants familiaux VHL et de commencer par l'examen des yeux par un ophtalmologiste, pour les enfants à risque, à l'âge d'un an environ (En France, le premier examen n'est recommandé qu'à partir de l'âge de 5 ans, voir sur le site predir.org).

Presque tout le monde s'est demandé une fois ou une autre s'il ne vaudrait mieux ne pas savoir - peut-être que si nous ne faisons pas les examens tout ira bien. Pendant un certain temps, cela peut paraître vrai. Mais un certain nombre des complications possible du VHL sont "silencieuses" – il se peut qu'il n'y ait pas de symptômes avant que le problème ne se soit développé jusqu'à un point critique. C'est un peu comme ne pas prendre soin de sa maison ou de sa voiture : il se peut que cela vous laisse tranquille pendant un certain temps, mais quand cela vous rattrape cela vous coûte très cher et en un seul coup. Cependant, à la différence d'avec une maison ou une voiture, il se peut qu'on ne puisse inverser les symptômes qui se sont produits et revenir à un état normal. Il y a des preuves documentées que les gens qui ont le VHL restent en meilleure santé, plus longtemps, s'ils suivent les recommandations pour la Surveillance.

LA SURVEILLANCE

> « Ma famille s'est convaincue que l'on ne devrait jamais aller seul(e) chez le docteur. Lorsque les nouvelles sont difficiles à entendre, l'esprit se ferme à un certain moment et n'accepte plus d'informations. S'il y a deux personnes présentes, cela peut aider, de préférence une personne non affectée et qui prend des notes. Si vous devez aller seul(e), enregistrez la discussion. Vous serez surpris(e) quand vous écouterez l'enregistrement le lendemain. »
>
> -Darlene Y., Massachusetts

Même s'il n'y a pas d'antécédant familial de VHL mais que l'on trouve une des manifestations du VHL, il faut envisager de faire un diagnostic ainsi qu'une évaluation diagnostique complète de toutes les autres zones du corps. Vingt pour cent (20%) des patients VHL sont les premiers dans leur famille à avoir le VHL. On estime aussi qu'on ne trouve pas de mutation ou de délétion du gène chez environ 10% des gens diagnostiqués cliniquement VHL. Ces gens ont le VHL, mais le test ADN habituel n'a pas pu trouver leur mutation spécifique.

Selon les résultats de la Surveillance, le médecin dira quels signes particuliers doivent être particulièrement surveillés. De façon générale, les problèmes de vision ou d'audition, de vomissements, de maux de tête, les problèmes de vertige/équilibre, d'affaiblissement progressif dans les bras ou les jambes, de battement de cœur rapide ou de douleur persistante dans un endroit et qui dure plus de 1–2 jours, devraient être examinés par votre docteur.

Une fois que le VHL a été diagnostiqué, il faut entreprendre une surveillance des autres signes de la maladie dans le reste du corps. Même si les manifestations n'ont été trouvées que dans un seul organe jusqu'à présent, il y a tout de même un risque d'apparition de lésions dans d'autres organes. Il faut engager la discussion avec votre médecin quant à la surveillance de votre maladie sur le long terme et de vos futurs rendez-vous de Surveillance.

Recommandations Générales pour la Surveillance

Votre équipe médicale discutera avec vous pour mettre en place le bon programme de surveillance, pour vous et pour votre famille. L'objectif de

cette surveillance est de rechercher les complications connues de la maladie VHL afin de pouvoir les traiter au bon moment, et de vous assurer une bonne santé sur le long terme Voir ci-dessous le Guide de la Surveillance Active et sur vhl.org/surveillance-guidelines).

Il faut commencer à surveiller les enfants à risque aussi tôt que possible (en France, pas avant l'âge de cinq ans, voir ci-dessus). Cinquante pour cent (50%) des enfants dont un parent a le VHL, vont hériter du gène. En recourant au test génétique, on peut savoir quel enfant a le VHL et a besoin d'être surveillé et quels enfants ne portent pas la mutation et donc n'a pas besoin de Surveillance.

L'Alliance VHL et son Conseil Clinique ont recommandé que vous commenciez la surveillance des enfants dès l'âge de 1 an (en France, la recommandation est à partir de 5 ans). Faites savoir au pédiatre que l'enfant a un risque de VHL. Un examen complet des yeux comprenant un examen avec *dilatation de la pupille* (« fond d'œil ») spécialement recommandé, à cet âge précoce.

Les méthodes de Surveillance dépendent de l'âge et peuvent être réalisées avec des techniques non-invasives et qui ne sont pas douloureuses. L'Alliance VHL et son Comité de Conseil Clinique ont recommandé les « 15 règles pour les 5-11 ans » :

- Un examen annuel complet des yeux (« fond d'œil ») par un spécialiste de la rétine et une auscultation complète comprenant prise de la tension et examen neurologique
- Analyse annuelle d'un recueil d'urine sur 24h ou une analyse de sang, à partir de l'âge de 5 ans
- Un test d'audition par un audiologiste, ainsi qu'une imagerie du cerveau et de la moelle épinière tous les 2 ans, à partir de l'âge de 11 ans
- Une IRM de l'abdomen, tous les 2 ans, en commençant aux environs de 15 ans.

Pour la France, appeler le Centre National PREDIR, tél : 01 45 21 72 01 pour les règles/recommandations applicables en matière de Surveillance/suivi.

Recommandations suggérées pour une Surveillance Active du VHL

Ces suggestions de publication (automne 2020), mais regardez SVP, les toutes dernières sur le site web de l'Alliance : vhl.org/surveillance-guidelines ou pour la France, sur predir.org.

Des modifications dans les programmes de surveillance peuvent parfois être faites par les médecins familiarisés avec l'état des patients et avec leur historique familial. Dès qu'une personne a une manifestation connue du VHL ou développe un symptôme, un calendrier de suivi personnalisé devrait être fait avec son équipe médicale selon les constatations et les circonstances. Des examens plus fréquents peuvent être nécessaires pour suivre le développement des lésions jugées évolutives.

Les personnes qui ont fait le test ADN, qui ne portent pas le gène VHL muté et qui n'ont pas eu un Diagnostic Clinique VHL, n'ont pas besoin de surveillance régulière.

Les instructions pour la Surveillance recommandent d'utiliser les IRM, plutôt que les scanners, afin de diminuer l'exposition aux radiations tout au long de la vie des gens qui ont le VHL. Pour surveiller les zones les plus importantes du cerveau et de la moelle épinière de la façon la plus efficace et la plus économique, l'IRM du SNC devraient comprendre le cerveau, la moelle cervicale et thoracique et la moelle lombaire. Les examens d'imageries doivent faire l'objet d'une ordonnance demandant au moins une IRM 1,5 Tesla avec et sans injection de produit de contraste comprenant des coupes fines de la fosse postérieure afin de voir les hémangioblastomes de l'axe neural.

Type de Surveillance (Tumeurs à examiner)	**AGE[1]**						**Si état de Grossesse[11]**
	Jusqu'à l'âge de 5 ans	**A partir de 5 ans**	**A partir de 11 ans**	**A partir de 15 ans**	**A partir de 30 ans**	**A partir de 65 ans[1]**	
Examen physique et inrérogatoire[2]	Tous les ans à partir de 1 an	Annuel	Annuel	Annuel	Annuel	Annuel	Avant la conception[11]
Pouls et pression artérielle (Phéochromocytomes/ paraganglions)	Tous les ans à partir de 2 an	Annuel	Annuel	Annuel	Annuel	Annuel	Avant la conception[11]
Examen du « fond d'œil »[3] (Hémangioblastomes Rétiniens)	Tous les 6-12 mois, commencer	Tous les 6-12 mois	Tous les 6-12 mois	Tous les 6-12 mois	Annuel	Annuel	Avant la conception[11] et puis tous les 6+12 mois [11]

	avant l'âge de 5 ans						
Métanéphrines[4] (Phéochromocytomes / Paraganglions)		Annuel	Annuel	Annuel	Annuel	Cesser la routine[1]	Avant la conception[11]
IRM Cerveau et Moelle épinière avec/sans Contraste[5,6,7] (Hémangioblastomes du SNC)			Tous les 2 ans[8]	Tous les 2 ans[8]	Tous les 2 ans[8]	Cesser la routine[1]	Avant la conception[11]
Audiogramme (Tumeurs du *Sac EndoLymphatique*, TSEL)			Tous les 2 ans[8]	Tous les 2 ans[8]	Tous les 2 ans[8]	Cesser la routine[1]	

Type de Surveillance (Tumeurs à examiner)	**AGE**[1]						**Grossesse**[11]
	Jusqu' à l'âge de 5 ans	**A partir de 5 ans**	**A partir de 11 ans**	**A partir de 15 ans**	**A partir de 30 ans**	**A partir de 65 ans**[1]	
IRM de l'Abdomen avec/sans Contraste[5,6,7] (Carcinomes des cellules rénales, Phéochromocytomes /paragangliome Tumeurs/kystes neuroendocrines du Pancréas)				Tous les 2 an[9]	Tous les 2 an[9]	Cesser la routine[1]	Avant la conception[11]
IRM du Canal Auditif Interne[10] (Tumeurs du Sac Endolymphatique)				Une fois			

Le guide pour la Surveillance Active du VHL (2020) suggéré par VHLA.

Notes :

Votre médecin peut vous suggérer une fréquence plus rapide en matière de Surveillance en fonction des lésions existantes. Dans de telles circonstances, il faut consulter un spécialiste du VHL.

1. Pour commencer, à l'âge de 65 ans, les examens habituels radiologiques et de laboratoires pour les personnes qui n'ont jamais eu aucune des manifestations typiques du VHL, peuvent être arrêtés. A l'exception de l'auscultation de routine et d'une évaluation ophtalmologique, Ceci s'applique à tous les autres examens de surveillance de routine pour les patients asymptomatiques. Cependant, les patients qui présentent des signes/symptômes devraient être examinés/avoir une imagerie, sans considération de leur âge.
2. Les interrogatoires et l'auscultation physique doivent comprendre selon l'âge, l'examen neurologique, des questions sur l'audition et le système nerveux central, la recherche de symptômes visuels et des symptômes en lien avec l'excès en catécholamines (maux de têtes, palpitations, rougeurs du visage, hyperactivité, anxiété, polyurie, douleurs abdominales).

   L'examen de l'œil, pupille dilatée, avec ophtalmoscope tous 6-12 mois, en fonction des résultats de l'examen (spécialement chez l'enfant) et l'adhésion au suivi médical. Envisager un examen sous anesthésie chez les jeunes enfants, chez qui un examen du fond de l'œil ne peut être correctement, fait au cabinet médical. Envisager une photographie ultralarge et une angiographie ultralarge à la fluorescéine mais ceci ne devrait pas remplacer un examen de l'œil avec pupille dilatée, fait par un spécialiste des manifestations VHL de la rétine.
3. Recherche des métanéphrines plasmatiques libres (de préférence, à cause de son degré plus élevé de sensibilité) ou des métanéphrines libres dans un recueil d'urine sur 24 heures.
4. Utiliser un agent de contraste macrocyclique, classe II, à base de gadolinium. On peut avoir une IRM de l'axe neural en même temps qu'une IRM de l'abdomen, et cela peut être fait en une seule et longue anesthésie, spécialement avec les enfants. Cependant, les deux protocoles : le neurologique et l'abdominal devraient être appliqués consécutivement. On ne recommande pas d'évaluer la moelle en n'utilisant que le protocole abdominal, il n'est pas non plus recommandé d'évaluer les organes abdominaux en n'utilisant que le protocole pour l'axe neural. Voir notes n° 6 et 7 pour savoir comment combiner ces protocoles.

Selon les contre-indications (implants métalliques, insuffisance rénale, etc.), il faut appliquer des priorités dans l'ordre des imageries : IRM (avec et sans contraste) > IRM (sans contraste) > Scanner CT (avec contraste) > scanner CT (sans contraste) > Echographie (reins, surrénales et pancréas seulement) > écho-endoscopie du (pancréas seulement). Voir aussi note de bas de page n°5 et 7.

5. La séquence temporelle pour l'administration de l'agent de contraste quand on fait les images de plusieurs organes en même temps devrait se faire comme ce qui suit : Obtention des images sans contraste du SNC et de l'abdomen en premier, puis donner l'agent de contraste en utilisant un injecteur et faire l'imagerie de l'abdomen, comprenant le pancréas et les reins pendant la phase artérielle tardive et les phases veineuses retardées. Puis l'imagerie après contraste de l'axe neural. Voir aussi les notes de pied de page n°5 et 6.
6. S'il n'y a pas d'hémangioblastomes du SNC, poursuivre une surveillance de routine tous les 2 ans. Si des hémangioblastomes sont présents et qu'ils augmentent de taille ou si le patient a des symptômes associés, les examens d'imagerie devraient se faire plutôt tous les ans (ou plus fréquemment) ou si le patient est adressé à un neurochirurgien. S'il n'y a pas de lésions rénales sur l'imagerie de départ, continuer la Surveillance de routine tous les 2 ans. Si de petites tumeurs (< 3 cm) sont trouvées, refaites une image avec une IRM tous les 3-6 mois pour vérifier leur stabilité. Une fois que leur stabilité a été vérifiée par 3 examens consécutifs, envisagez d'allonger à tous les 2 ans. Si la masse dans les reins est >3 cm, envisager de s'en référer à un urologue (de préférence familiarisé avec le traitement du VHL).
7. Les IRM haute résolution (tranches d'1 mm d'épaisseur) du canal auditif interne. Cet IRM de base du canal auditif interne peut être fait après l'âge de 15 ans (lorsque l'os temporal est mature), et il devrait s'ajouter à l'IRM neurologique réalisé entre 15 et 20 ans.
8. "Avant" indique que cet examen de Surveillance devrait idéalement être fait si possible, avant de planifier la conception. Les IRM réalisés pendant la grossesse doivent se faire sans agent de contraste.

L'imagerie Diagnostique dans le VHL

En plus de l'auscultation par votre médecin, l'évaluation des zones suspectes comprendra probablement une combinaison d'imageries par

Résonnance Magnétique nucléaire (IRM), Tomographie par Emission de Positrons (TEP), des images par Ultrasons (Echographie) et des *angiographies*. L'objectif est d'avoir des images pour le diagnostic à la fois des vaisseaux sanguins et des tissus mous de votre corps. Ceci peut comprendre l'injection de produits de contraste ou de teinture dans le flux sanguin (en intra veineux) pour aider le médecin à voir plus clairement les vaisseaux sanguins sur les images. Différentes techniques sont aussi utilisées pour mesurer la *densité* des tissus à examiner, ce qui aide l'équipe médicale à déterminer s'il s'agit de tissus normaux, de kystes ou de tumeurs.

L'Image par Résonance Magnétique (IRM) utilise des champs magnétiques et non pas des radiations ionisantes. Ceci signifie que l'IRM n'augmente pas la quantité de radiation reçue tout au long de l'existence. Il existe deux inconvénients à l'IRM : la claustrophobie du patient (la machine elle-même est une sorte de tube) et les implants métalliques sensibles au champ magnétique (implants cochléaires, agrafes d'anévrisme, pacemakers, etc.). Certains patients, spécialement ceux qui ont une insuffisance rénale, doivent utiliser un *agent de contraste* spécial (un *agent macrocyclique* et non pas *un agent linéaire*). Des données récentes ont montré une accumulation de *gadolinium, a*gent de contraste utilisé en IRM, dans les tissus neuronaux des personnes qui ont des IRM répétées avec agent de contraste, cependant on ne sait pas actuellement dire si cette accumulation peut avoir ou non des conséquences cliniques.

Le scanner CT (Computed Tomography) ou TDM (= tomodensitométrie) était utilisé autrefois pour les imageries de l'abdomen. Le problème est l'exposition aux radiations. L'utilisation des agents de contraste entraine une moindre irradiation tout en assurant la qualité de l'image. Les agents de contraste à base d'iode peuvent provoquer une insuffisance rénale : il faut donc boire du liquide avant l'examen. Des scanners de pré-contraste peuvent être dérivés d'un scanner TDM biénergie qui n'a besoin de prendre qu'une seule image. Les nouveaux scanners TDM demandent aussi moins de produit de contraste. A cause du risque inconnu mais possible sur le long terme d'une faible irradiation, les scanners TDM devraient être évités pour toutes les personnes qui sont présymptomatiques et ils devraient être réservés aux moments où ils sont vraiment nécessaires pour répondre à une question de diagnostic. La valeur des scanners TDM, est limitée pour ce qui concerne le diagnostic des hémangioblastomes de petite taille.

D'autres choix et d'autres considérations comprennent les ultrasons (= l'échographie). Les ultrasons sont sûrs et non invasifs, mais ils dépendent beaucoup du *radiologue* qui pratique *l'échographie*. On peut les utiliser pour détecter les paragangliomes dans le cou qui sont peu fréquents dans le VHL. Une IRM corps entier est aussi un choix possible pour les patients VHL.

Votre équipe médicale vous conseillera sur les examens de suivi et de Surveillance et sur le meilleur parcours de soins lorsque seront découvertes des anomalies en lien avec votre maladie. Il n'existe pas de recommandations universelles de traitement ; les choix des traitements ne peuvent être faits que suite à un examen minutieux de la situation complète du patient et de ses symptômes, des résultats des études d'imageries et de son état général.

LE TRAITEMENT

Les traitements comprennent habituellement certaines formes de chirurgies pour enlever les tumeurs qui pourraient devenir malignes, avant qu'elles ne deviennent dangereuses pour les autres tissus. L'opération chirurgicale présente toujours un certain niveau de risque mais conserver l'hémangioblastome ou la tumeur comporte aussi des risques. Il faut évaluer les bénéfices et les risques relatifs de l'opération que l'on propose, en consultation avec votre équipe médicale. Des progrès avec des techniques moins invasives, offrent des alternatives à l'opération chirurgicale « classique », mais nouveau ne veut pas forcément dire meilleur. Il est toujours bon de discuter des risques immédiats et de long terme.

Ci-dessous, quelques conseils sur les traitements thérapeutiques qui sont possibles.

Les hémangioblastomes du Cerveau et de la Moelle épinière

Le traitement des symptôme liés aux hémangioblastomes dans le cerveau et la moelle épinière dépend de l'endroit où ils sont situés et de la présence de kystes qui grossissent. Les kystes peuvent parfois causer plus de symptômes que la tumeur elle-même. Les kystes vont parfois s'effondrer lorsque la lésion est enlevée. Si une partie de la tumeur est laissée en place lors de la chirurgie, le kyste peut se reformer. Les neurochirurgiens, habituellement, enlèvent le kyste en même temps que la tumeur. Les petits hémangioblastome (en-dessous de 3 cm^3, ou de 1.7

cm, mesurés dans la diagonale), qui ne sont pas symptomatiques ni associés à un kyste, et localisés dans certaines zones ont parfois été traités par *radiochirurgie stéréotaxique*. C'est plutôt une stratégie de court terme ; les résultats à long terme semblent ne montrer que des bénéfices limités.

Les Tumeurs Neuroendocrines Pancréatiques (TNEP)

Il faut faire une analyse précise pour différencier les *cystadénomes* séreux et les *Tumeurs Neuroendocrines Pancréatiques* (TNEP). Les kystes et les cystadénomes ne nécessitent généralement pas de traitement. Les TNEP devraient être évaluées par leur taille et les tumeurs de taille supérieure à 3 cm devraient être enlevées chirurgicalement. Cependant, il existe d'autres paramètres ayant une influence sur la décision d'opérer ou pas. Ce peut être le type de mutation VHL (voir plus haut, le paragraphe « types de tumeurs »), la localisation de la tumeur et d'autres paramètres propres au patient.

Les Carcinomes des Cellules Rénales (CCR)

Avec l'amélioration des techniques d'imagerie, les tumeurs des reins sont souvent découvertes alors qu'elles sont de petite taille et à des stades très précoces de leur développement. La stratégie pour s'assurer qu'un individu aura une fonction rénale suffisante pour le reste de sa vie commence par une surveillance étroite et par le choix de n'opérer que lorsque les tumeurs ou que leur croissance rapide ne suggère que la tumeur pourrait acquérir le potentiel de devenir métastatique (environ 3 cm). Ceci est particulièrement important pour les patients VHL qui pourraient nécessiter des interventions multiples sur le reste de leur vie. Voici plusieurs techniques, largement utilisées pour les traitements qui épargnent les reins. A cet égard, *l'Ablation par Radiofréquence (ARF*) et la *cryothérapie* peuvent être envisagées, spécialement pour les petites tumeurs prises précocement ou chez les patients à haut risque opératoire en raison de la coexistence d'autres maladies. Elles peuvent être réalisées par voie percutanée (au travers de la peau) en utilisant un guidage tomodensitométrique, sans avoir à faire une opération majeure. Cependant, ce n'est qu'en enlevant chirurgicalement la tumeur primaire ainsi que toutes les tumeurs restantes du rein, que l'on « remet la pendule à l'heure » sur le rein rn question. Il faut faire attention à ne pas endommager les tissus et organes environnants (par exemple, les glandes surrénales sont adjacentes aux reins) et à réduire la cicatrice qui

pourrait compliquer les chirurgies ultérieures : à chaque opération, la suivante devient beaucoup plus difficile. On peut recourir à la chirurgie par *laparoscopie* robotique pour limiter les cicatrices et la perte de sang. De plus, l'utilisation de matériel anti-cicatrice (comme le Seprafilm® (= barrière anti cicatrice) peut réduire le développement de tissu cicatriciel après chirurgie conventionnelle par ouverture et par *chirurgie robotique*.

Les Hémangioblastomes de la Rétine.

La recherche montre que les hémangioblastomes de la rétine quand ils sont petits, peuvent être habituellement traités avec une perte minimale de vision ou un minimum de risque dans le traitement. A la périphérie de la rétine, il faut envisager le traitement des petites lésions par la thérapie au laser et les lésions plus grandes par cryothérapie ou par la thérapie photo dynamique. Comme il y a peu de traitements pour les hémangioblastomes situés sur la partie centrale de la rétine, il faut peser les bénéfices et les risques de ces traitements. Souvent, si ces derniers n'occasionnent pas de perte de vision, on peut se contenter de les surveiller. En cas de décollement de la rétine ou d'hémorrhagie du vitré, une vitrectomie ou une ponction vitréenne pourraient être un choix de traitement efficace. Un traitement par un médicament anti-VEGF (facteur de croissance endothélial) peut avoir de l'effet en diminuant l'exsudation qui vient des tumeurs. Alors qu'ils ont échoué à démontrer leur efficacité à réduire les tumeurs, ces traitements médicamenteux peuvent améliorer l'acuité visuelle pendant un certain temps, grâce à la diminution de l'œdème provoqué par l'hémangioblastome sur le nerf optique.

Les Phéochromocytomes (Phéos).

Opération chirurgicale après blocage adéquat par des médicaments. On préfèrera l'*adrénalectomie* partielle par laparoscopie. Surveiller de près les signes vitaux pendant au moins la semaine qui suit l'opération, pendant que le corps se réajuste à sa « nouvelle normalité ». On portera par la suite une attention spéciale à toutes opérations chirurgicales, ainsi qu'au périodes de grossesse ou d'accouchement. Même les phéos qui ne paraissent pas actifs ou qui ne provoquent pas de symptômes devraient être enlevés.

Les Tumeurs du Sac EndoLymphatiques (TSEL)

Les patients qui ont une tumeur ou une hémorrhagie visible à l'IRM, mais qui peuvent encore entendre, ont besoin d'une opération chirurgicale pour éviter la dégradation de leur état. Les patients qui sont sourds, avec preuve à l'imagerie d'une tumeur, devraient avoir une opération si d'autres symptômes neurologiques sont présents afin de prévenir des problèmes d'équilibre. Toutes les TSEL ne sont pas visibles à l'imagerie ; certaines ne sont découvertes que pendant l'intervention.

PREVENIR LES COMPLICATIONS APRES CHIRURGIE.

Afin de tirer pleinement profit de toute procédure chirurgicale et non pas seulement de celles qui sont liées au VHL, il faut suivre les instructions post-opératoires que donne votre médecin. Il faut aussi noter que meilleur est votre état général lorsque vous allez en chirurgie, meilleur sera votre pronostic pour l'après opération. Il est peut-être encore plus important de suivre les étapes recommandées pour prévenir un caillot dans une des veines profondes à l'intérieur de votre corps. Un caillot dans une de ces veines, souvent une veine dans les jambes, est appelé *thrombose veineuse profondes (TVP).* Il se peut que vous ayez été averti du danger de TVP lorsque vous prenez l'avion. L'immobilité prolongée de vos jambes peut provoquer la formation de caillots, leur détachement et d'aller se loger dans un autre organe. Si le caillot se loge dans le poumon, il provoque une *embolie pulmonaire*.

Il y a beaucoup d'éléments que votre médecin peut prescrire pour diminuer le risque de TVP. A l'hôpital, vous serez équipé de dispositifs de compression mécanique sur vos jambes pour aider au pompage de votre sang vers le cœur. Dans certains cas, on peut aussi vous prescrire des anticoagulants. On vous demandera aussi de vous lever de votre lit et de recommencer à marcher aussi tôt que possible.

Lorsque vous serez rentré chez vous, on peut vous demander de porter des bas de contention, de continuer à marcher autant que vous pourrez et de boire des liquides. Si vous notez n'importe quel symptôme de TVP (inconfort, douleur, lourdeur dans les jambes, palpitations, démangeaisons ou chaleur dans vos jambes, des changements dans votre peau et/ou un gonflement de vos jambes, de vos chevilles ou de vos pieds), appelez immédiatement votre médecin. Vous devez prévenir toute

possibilité que la TVP ne se transforme en embolie pulmonaire qui pourrait être fatale.

Les symptômes d'une embolie pulmonaire comprennent aussi l'essoufflement soudain, des douleurs dans la poitrine qui augmentent lorsque vous toussez ou que vous inspirez profondément, des battements de cœur rapides ou irréguliers, de tousser du sang ou des étourdissements. Tous les symptômes d'embolie pulmonaire constituent des urgences. Il ne faut pas attendre pour voir si cela va aller mieux, mais aller immédiatement à l'hôpital.

Il faut noter que tout le monde peut avoir une TVP lorsque les conditions sont réunies – même les athlètes. En tant que combattant du VHL, vous ne voulez pas être mis sur la touche par une TVP.

CHAPITRE 2

LES MANIFESTATIONS POSSIBLES DU VHL

VHL DANS LE CERVEAU ET DANS LA MOELLE EPINIERE.

Dans le VHL, des tumeurs riches en vaisseaux sanguins, appelées hémangioblastomes, peuvent se former dans le Cerveau et dans la Moelle Epinière.

Les endroits les plus habituels où se trouvent ces tumeurs dans le cerveau sont le *Cervelet* et le *Tronc Cérébral*. Dans la moelle épinière, ils surviennent le plus habituellement dans le cou (la *moelle cervicale)*, en particulier sur la face dorsale (à l'arrière) de la moelle épinière. Ils peuvent aussi se trouver dans la cauda equina (queue de cheval) : c'est l'ensemble de nerfs qui sortent du bas de la moelle épinière.

Quand les hémangioblastomes apparaissent, on ne les traite généralement pas avant qu'ils ne produisent des symptômes ou qu'ils aient une croissance rapide et que l'on s'attende à des pertes de fonction. En suivant les Recommandations pour la Surveillance du VHL : vhl.org/surveillance-guidelines voir ci-dessus, p 27), on peut détecter les signes précoces. Les symptômes peuvent être des maux de tête, des nausées, des paralysies dans les bras, les jambes ou le corps, des étourdissements, des incontinences intestins/vessie, des réflexes exagérés, du manque de coordination et/ou de la faiblesse ou de la douleur dans les bras et les jambes.

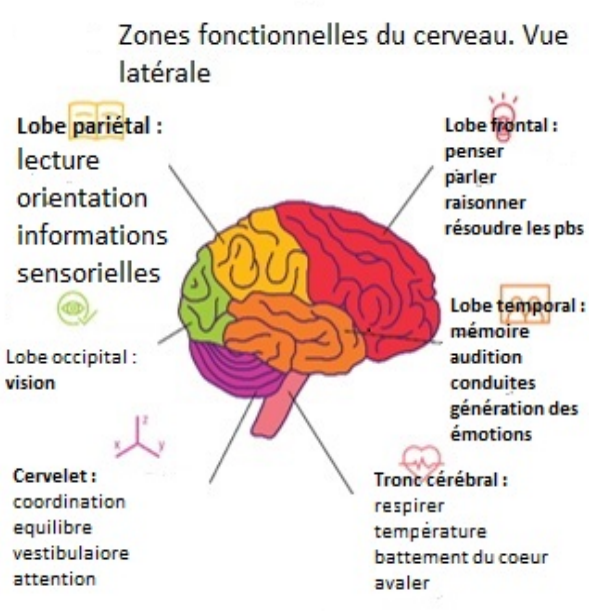


Schéma 4.. Ce dessin montre les régions du cerveau et la liste des symptômes possibles pour des lésions dans ces zones. Il y a un recouvrement des fonctions dans certaines régions. En plus, le cerveau a une certaine "plasticité" ce qui veut dire que si une de ces régions est affectée ou abimée, ur autre région peut parfois reprendr certaines fonctions.

En général, c'est la pression provoquée par l'hémangioblastome et/ou par le *kyste/syrinx,* sur les tissus adjacents du cerveau ou sur les nerfs qui sont autour, qui provoque les symptômes. Même si le traitement peut être différé, à l'endroit où une tumeur grossit, il vaut mieux le faire avant que les symptômes ne deviennent sérieux. Le moment où intervenir résulte d'un équilibre délicat : on peut rarement complètement revenir en arrière pour les symptômes sévères ou installés depuis longtemps ou les diminuer par l'ablation de la tumeur ; cependant, on peut revenir en arrière pour les symptômes récents de courte durée. Décider l'ablation des tumeurs par chirurgie est une décision cruciale parce qu'il y a le risque lié à la chirurgie du cerveau ou de la moelle épinière et que les tumeurs qui sont *asymptomatiques* peuvent ne jamais nécessiter d'ablation. Donc, il faut soigneusement examiner à la fois les bénéfices et les risques. Pour compliquer la prise de décision, le patient peut avoir plusieurs hémangioblastomes et leur croissance peut être indépendante. Finalement, il faut aussi examiner lors de la prise de décision, le statut des autres complications non-neurologiques associées au VHL.

Considérations spéciales sur l'Imagerie pour le Cerveau et la Moelle

L'imagerie renforcée T1- avec agent de contraste – reste la méthode de référence pour le choix d'imagerie, pour connaitre la taille des hémangioblastomes et pour *surveille*r leur croissance dans le temps. Si possible, il faut les obtenir par ce que les *radiologues* appellent un "protocole 3-D" qui assure que l'image pourra être comparée aux images faites dans d'autres centres médicaux avec des résolutions et des clartés différentes. Les IRM à contraste renforcé sont recommandées aussi dans le cas de développement de symptômes ou de signes neurologiques. Il se peut qu'il soit difficile ou impossible d'évaluer précisément la taille et la progression des hémangioblastomes en faisant des IRM sans agent de contraste. Chez certains patients ayant une insuffisance rénale, il se peut que l'utilisation de produit de contraste soit contre indiquée. Les séquences d'IRM chargés T-2 et les IRM FLAIR sont utiles pour connaitre la taille des kystes qui grossissent autour d'une tumeur et pour surveiller leur progression dans le temps.

Choix de traitement

Lorsque l'on examine le choix des traitements, il faut toujours examiner les trois grands choix : l'opération chirurgicale, les rayons (en premier, la radio chirurgie stéréotactique et la chimiothérapie, actuellement au stade expérimental pour le VHL.

L'objectif des traitements chirurgicaux par ouverture est d'enlever complètement l'hémangioblastome. De nouvelles techniques chirurgicales et de nouveaux instruments chirurgicaux sont en constant développement, souvent afin de permettre une chirurgie *invasive* minimale. Indépendamment de la technique chirurgicale utilisée, le moment de l'opération chirurgicale reste une décision des plus délicates à prendre. Aucune approche n'est bonne ni meilleure. Cela dépend de chaque tumeur, en particulier de sa localisation et de sa taille, des risques associés à chaque approche et de l'état général du patient. Il faut que les choix soient pleinement compris et que les patients collaborent avec leurs équipes médicales pour faire le bon choix. N'hésitez pas à demander un deuxième avis. VHL ou pas, les hémangioblastomes sont des tumeurs rares et peu de chirurgiens en ont une bonne expérience. Cela aidera à la fois vous-même et votre neurochirurgien, d'avoir un avis complémentaire sur la meilleure approche pour votre problème.

Envisager la Radiochirurgie StéréoTaxique (RST).

La *Radiochirurgie StéréoTaxique (RST)* est parfois aussi nommée d'après le nom de son appareillage : Gamma Knife® ou CyberKnife®, C'est une technique chirurgicale *non-invasive* semblable à la *chirurgie par laser* qui ne demande pas de chirurgie par ouverture. Les radiations sont délivrées dans une zone précise, où de multiples rayons se concentrent afin d'avoir une action thérapeutique. Chez certains patients ayant une insuffisance rénale, il se peut que l'utilisation de produit de contraste soit contre indiqué. Comme dans toutes les autres formes de traitement par irradiation, la tumeur ou *lésion* n'est pas enlevée mais l'ADN des cellules de la tumeur est endommagé. La Radiochirurgie peut aussi causer des dommages directs dans les vaisseaux sanguins, spécialement dans des tumeurs vascularisées comme les hémangioblastomes. Un épaississement ou une obturation des vaisseaux sanguins peut survenir pendant une période de quelques mois, jusqu'à deux ans. Donc, la RST n'est pas immédiatement efficace comme l'est la chirurgie. Si les effets bénéfiques peuvent tarder à venir, des effets secondaires peuvent se produire sur le court terme et comporter de l'œdème dans la lésion traitée, causé par la perte de capacité par les cellules de contrôler les fluides, ainsi que de l'œdème dans les tissus du cerveau, adjacents à la tumeur qui a été traitée.

La RST n'est pas indiquée dans tous les cas parce qu'elle peut provoquer des œdèmes post-opératoires ou des cicatrices qui pourraient rendre plus difficiles les futures opérations par chirurgie avec ouverture. La RST, quel que soit l'hémangiome spinal ou cérébral, doit être discutée avec soin, avec un radio-neurochirurgien *oncologue* ou un neuro-oncologue très au fait du VHL.

Il y a trois types de base de Radiochirurgie StéréoTaxique : les rayons de particules (protons — disponible seulement dans un petit nombre d'hôpitaux, le cobalt-60 (photons - Gamma Knife®), et l'accélérateur linéaire (LinAc-CyberKnife®, de Novalis Tx®).

Le Conseil Clinique de l'Alliance VHL a émis les recommandations suivantes lorsqu'on envisage de recourir à la RST pour traiter les tumeurs VHL liées au cerveau et à la moelle épinière :

- **La RST ne devrait pas être utilisée pour les hémangioblastomes du cerveau** sauf si la tumeur a été jugée non-résécable par un chirurgien qui a de l'expérience dans le VHL ou si le patient est en

très mauvais état de santé et qu'il ne pourrait pas supporter une chirurgie par ouverture.

- **La RST ne devrait pas être utilisée du tout si la tumeur a une taille supérieure à 3 cm³** ou (environ 1,7 cm mesuré dans la diagonale), en présence d'un kyste ou lorsque le patient a des symptômes.
- **La RST ne devrait pas être utilisée du tout dans la moelle épinière ou dans les tissus du SNC autres que dans le cerveau** car on n'a pas suffisamment de résultats sur son efficacité ou sur de possibles complications.

Les meilleures tumeurs candidates pour la RST sont des tumeurs dans le cerveau qui font moins de 1,7 cm en taille, qui n'ont pas de kyste associé et qui ne provoquent pas de symptômes. Les patients qui ont des symptômes ou des kystes ont typiquement besoin d'une opération chirurgicale conventionnelle parce que la RST réussit le m peux avec les tumeurs de petite taille. Certaines tumeurs choisies pour ce traitement, pourraient en fait ne jamais avoir grossi. La plupart des médecins préfèrent attendre que la tumeur montre des signes de grossissement mais sans que ne se développe de kyste, avant d'envisager un traitement par RST.
L'efficacité à long terme de la RST n'est pas encore connue, mais les médecins ont vu des cicatrices consécutives à la RST qui pourraient rendre les chirurgies ultérieures plus difficiles.

Discutez avec votre médecin du recours à la Radiochirurgie Stéréotaxique (RST) dans le Cerveau et la Moelle Epinière

La liste de questions et de conseils qui suit, a été compilée pour vous aider à engager une discussion avec vos médecins afin de voir si le recours à la RST est le meilleur choix dans votre situation :

- **Avoir le choix entre deux techniques chirurgicales.** Consultez vos médecins sur à la fois la micro- neurochirurgie conventionnelle ET sur la radiochirurgie stéréotaxique. Il ne suffit pas de parler avec un oncologue radiologiste ou avec quelqu'un qui ne pratique que de la RST. Assurez-vous de discuter avec des chirurgiens qui sont experts dans chacune des deux méthodes et d'avoir leur point de vue.
  De même, il est raisonnable de discuter de ce choix avec un neuro-oncologue qui a une expertise dans le VHL. Même si la chirurgie

conventionnelle a ses propres risques et inconvénients, dans beaucoup de cas, c'est l'approche la plus sûre. Il faut réunir une équipe de professionnels de la médecine qui peuvent impartialement évaluer les « pour et contre » de chacune des deux procédures dans votre cas particulier et à ce moment particulier.

- **Quelle est la taille de la tumeur ?** Les recommandations sont de ne traiter par RST que les hémangioblastomes de taille supérieure à 1,7 cm de diamètre. La raison en est qu'une tumeur plus grosse, avec une surface plus grande, demande significativement plus de radiations pour son traitement. L'exposition supplémentaire augmente le risque et la gravité de l'œdème post-opératoire.
- **Y a-t-il un kyste ou un autre effet de masse ?** L'effet de masse, c'est la pression supplémentaire et excessive dans le cerveau causée par tout autre masse à l'intérieur de votre crâne. Elle peut venir d'un kyste, d'un œdème ou de la tumeur elle-même. S'il y a déjà une pression supplémentaire dans votre cerveau, la RST pourrait ne pas être une bonne idée puisque l'œdème supplémentaire provoqué par l'opération aggraverait l'effet de masse et aggraverait les symptômes.
- **Où est-elle située ?** Une fois traitée, il se produira un œdème de la tumeur et des tissus qui l'entourent. Cela signifie pour vous que la tumeur qui a été traitée pourrait grossir avant de rétrécir. Selon l'espace pris par l'expansion, vos symptômes pourraient s'aggraver avant de s'améliorer. Lorsqu'elle grossit, quels symptômes pourraient se produire ? Comment le médecin propose-t-il de contrôler l'œdème ? Comment pouvez-vous collaborer en partenariat avec l'équipe médicale, pour minimiser l'œdème et passer la période de l'œdème ? Notez que cette période d'œdème ne se mesure pas en nombre de jours mais en mois. Demandez à votre médecin à combien de temps vous devez vous attendre pour cette période d'œdème.
- **Quels sont les dangers pour les tissus environnants ?** Habituellement, il y a une certaine marge de tissus sains qui sera irradiée par le dosage thérapeutique. Quels tissus se trouvent-ils dans cette marge ? Quels seront les dommages ? Si la tumeur est dans un endroit où il y a du liquide proche, il y a une certaine "marge d'erreur" mais si c'est un endroit crucial, l'effet sur les tissus environnants peut être significatif.

- **Combien de tumeurs se proposent-ils de traiter ?** Quelle est la quantité de rayons à laquelle vous serez soumis ? Si on traite plusieurs tumeurs, est-il sage de les traiter toutes en même temps ou bien est-il préférable de les traiter une par une ? Un traitement étape par étape peut être critique pour gérer l'œdème post-traitement.
- **Quelle expérience cette équipe a-t-elle du traitement des hémangioblastomes par rapport aux autres tumeurs ?** Les hémangioblastomes réagissent différemment aux traitements par les rayons que ne le font les autres tumeurs solides. Il faut avoir quelqu'un qui a de l'expérience dans le traitement des hémangioblastomes pour participer à un passage en revue du traitement avant de le commencer. Si vous ne pouvez pas trouver quelqu'un dans votre région, l'Alliance VHL peut vous suggérer des sources pour un deuxième avis (en France, demandez au Centre National PREDIR, tél : 01 45 21 72 01). Cela sera bien accueilli par votre équipe car il s'agit là de leur protection autant que de la vôtre.
- **Quels soins ou traitement de suivi faudra-t-il ?** Faudra-t-il poser une dérivation pour drainer le liquide cérébro-spinal (LCS) ? Dans ce cas, quels soins faudra-t-il ?

VHL DANS LE PANCREAS.

Qu'est-ce que et où est le Pancréas ?

Le *pancréas* est un organe qui va de la gauche, à la moitié de la partie supérieure de l'abdomen, à l'arrière. Il repose directement derrière et contre l'estomac et l'intestin grêle, il mesure environ 12 à 18 cm de long (voir schéma n°5, ci-après). La vésicule biliaire et le *foie* sont reliés au pancréas par le canal cholédoque. Le pancréas possède un long tube qui le traverse et qu'on appelle le canal pancréatique. Ce canal se lie au canal cholédoque et livre les produits que fabriquent ces organes, au début de l'intestin grêle (appelé *duodénum*).

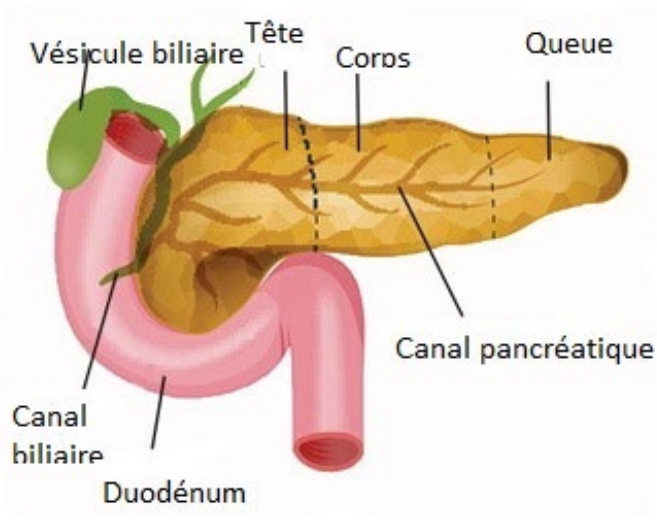


Schéma 5.
Diagramme du pancréas.

Les fonctions du Pancréas.

Le pancréas régule en permanence la façon dont sont nourries les cellules du corps. Le pancréas est constitué de deux parties glandulaires, responsables de

Produire les produits chimiques et les enzymes de la digestion afin de décomposer la nourriture en nutriments qui puissent être absorbés au travers de la paroi de l'intestin grêle et apportés aux cellules. Les enzymes pancréatiques coulent dans le grand canal pancréatique en même temps la bile fabriquée par le foie, Les enzymes pancréatiques et la bile sont libérées dans la partie supérieure du tube digestif, appelée duodénum.

Ces trois enzymes digestifs sont :

- La *Protéase* pour dégrader les protéines
- L' *Amylase* pour dégrader les hydrates de carbone et les sucres
- La *Lipase* pour nous aider à digérer les graisses

Produire les hormones (insuline et glucagon) qui aident à réguler le taux de sucre dans le sang et la capacité du corps à nourrir chaque cellule. Ces hormones sont fabriquées dans les *cellules en îlot* (cellules de Langerhans). Après un repas, le pancréas fabrique de l'*insuline*, qui permet au sucre de passer du flux sanguin à l'intérieur des cellules où elle peut être brûlée pour faire de l'énergie ou stockée comme graisse, pour une utilisation ultérieure. Quand le taux de sucre dans le sang commence à

chuter entre les repas ou pendant le sommeil, le pancréas fabrique du *glucagon* qui dit au foie de libérer le sucre qu'il a stocké ou de fabriquer du sucre à partir des graisses et des cellules des muscles. Ceci empêche le niveau de glucose de tomber trop bas, alors que le pancréas fonctionne normalement.

Les lésions dans le Pancréas

Chez les patients VHL, on peut trouver habituellement trois types de lésions dans le pancréas :

- Des kystes,
- Des *adénomes micro kystiques céreux* ou « *cystadénomes* »,
- Des tumeurs des cellules en îlots (cellules de Langerhans), ou *tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP).*

Ces lésions sont très différentes des tumeurs pancréatiques et des kystes que l'on peut repérer chez les patients de la population générale qui n'ont pas eu de diagnostic VHL.

Les kystes Pancréatiques. On peut les trouver chez un grand nombre de personnes qui ont le VHL, avec de grandes variations entre familles. Environ 75% des gens qui ont le VHL forment des kystes pancréatiques. Beaucoup de kystes, même les plus gros, peuvent être présents sans provoquer aucun symptôme ; pour ceux-là, il n'y a besoin d'aucun traitement. Dans certains cas, des kystes qui ont grossi peuvent faire pression sur les organes environnants, comme l'estomac et provoquer de l'inconfort. Un drainage chirurgical ou une endoscopie des gros kystes peut soulager.

Les tumeurs pancréatiques. On les trouve jusque chez 17% des gens qui ont le VHL. Les *adénomes micro kystique séreux* sont les plus fréquents. Ils sont bénins et ressemblent à des ruches de petits kystes qui paraissent solides sur les images. On n'a généralement pas besoin de les enlever, sauf s'ils provoquent des obstructions à l'écoulement normal des fluides et des enzymes que l'on ne puisse traiter d'une autre façon.

Les lésions pancréatiques liées au VHL sont généralement considérées comme peu *symptomatiques* parmi les lésions liées au pancréas. Selon leur taille, leur type et leur localisation, les kystes et les tumeurs du pancréas peuvent provoquer des problèmes fonctionnels ainsi que des problèmes structurels. L'équipe médicale peut demander des examens complémentaires pour détecter un fonctionnement anormal des hormones. Les kystes et les tumeurs peuvent bloquer un ou plusieurs des

canaux qui apportent les fluides essentiels du pancréas au tube digestif, en provoquant de la *jaunisse,* des douleurs, de l'inflammation, de l'infection, de la diarrhée, de la constipation, des selles grasses, une perte de poids et d'autres affections digestives. Le blocage de la livraison de l'insuline peut provoquer des problèmes digestifs ou du diabète. Heureusement, on peut la remplacer par des comprimés ou par des injections. Il peut être nécessaire de prescrire de l'insuline ou des enzymes pour garder la santé. Trouver quelle quantité d'enzyme et quand les prendre n'est pas facile à calculer. Un *gastroentérologue* ou un *naturopathe* familiarisé avec les insuffisances pancréatiques et les déséquilibres digestifs peut aider à trouver le bon équilibre et améliorer la qualité de vie.

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) Bien que rares, les problèmes pancréatiques les plus graves soient les tumeurs solides, pas les kystes, dans les cellules en îlots (cellules de Langerhans) du pancréas. Dans le VHL, ce sont le plus souvent des Tumeurs Neuroendocrines Pancréatiques (TNEP). La plupart de ces tumeurs ne métastase pas. Bien que minoritaires, les TNEP qui métastasent se répandent dans le foie, les os ou d'autres organes. Donc, il faut faire une évaluation soigneuse des TNEP, lorsqu'on les a localisées afin de permettre la résection à temps. Les TNEP ne sont presque jamais fonctionnelles dans le VHL, ce qui veut dire qu'elles n'émettent pas d'hormones qui puissent causer des symptômes, que les analyses de sang ou d'urine ne peuvent permettre de connaitre leur nature. L'IRM avec du *gadolinium* comme produit de contraste, pour la surveillance régulière est l'examen préféré pour l'abdomen, sauf si l'IRM est contrindiquée, dans ce cas, on peut utiliser un scanner renforcé d'agent de contraste.

Les chercheurs ont repéré deux variables que l'on peut considérer lorsqu'on décide si une intervention est exigée : la taille de la tumeur et la génétique.

- **La taille :** C'est le critère principal pour évaluer le niveau approximatif de risque de TNEP. Les tumeurs de taille égale ou supérieure à 3 cm devraient être considérées comme à risque élevé et envisagées pour une opération chirurgicale. Les TNEP d'un diamètre entre 1,2-1,5 cm à 3 cm devraient être considérées comme présentant un risque modéré et surveillées de près. Celles qui font moins de 1,2-1,5 cm sont considérées comme à risque faible. La localisation de la tumeur dans le pancréas doit aussi être examinée :

les tumeurs dans la tête du pancréas sont habituellement enlevées lorsqu'elles sont plus petites afin de permettre des opérations moins étendues.

- **La génétique :** Le gène VHL possède trois parties distinctives, appelées *exons*. Deux grandes études ont montré un taux plus élevé de TNEP dangereuses (celles qui pourraient métastaser) chez les personnes qui ont une mutation dans l'exon 3 du gène VHL. On peut utiliser la génétique du patient pour mieux apprécier le niveau de risque, chez les patients qui sont dans la classe « risque moyen » selon la taille (diamètre entre 1.2-1.5 cm et 3 cm).

Il faut noter que la décision sur le moment et sur la façon d'intervenir sur une TNEP est complexe et demande une discussion en équipe pluridisciplinaire qui comprenne un spécialiste des TNEP du VHL.

Effets possibles sur la fonction Pancréatique

Même si les kystes sont bénins, ils peuvent bloquer une ou plusieurs des petites tubulures dans le pancréas qui fournissent les enzymes pancréatiques dans les intestins. C'est un peu comme marcher sur un tuyau d'arrosage. Même si le pancréas continue à fabriquer ces enzymes, ils ne peuvent pas arriver où il faut pour participer à la digestion. Dans les dernières étapes, lorsque le pancréas est largement remplacé par des kystes, le nombre de cellules dans les îlots pancréatiques peut être faible, ce qui conduit à la sécrétion insuffisante d'hormones et à l'augmentation du taux de sucre dans le sang.

Des tumeurs et des kystes près du canal biliaire commun peuvent aussi empêcher la vésicule biliaire de livrer de la bile. Des blocages près du foie peuvent affecter son fonctionnement. Parlez de toute douleur ou jaunissement de la peau ou des yeux avec un médecin. Ces symptômes de la jaunisse peuvent être l'indice d'un problème dans le fonctionnement du foie.

Le diabète est la maladie qui se produit lorsque le pancréas ne fabrique pas suffisamment d'insuline pour garder le taux de sucre du sang dans ses limites normales. Le diabète survient rarement chez des patients qui n'ont pas été opérés. Le risque augmente chez les patients qui ont des résections répétées de tumeurs pancréatiques et surtout chez ceux qui ont une maladie pancréatique kystique sévère. Ceci peut être traité avec des comprimés qui peuvent aider le pancréas à fabriquer plus d'insuline, des comprimés qui disent au foie de faire moins de sucre ou des injections

d'insuline pour remplacer celle qui n'a pas été produite ou livrée. Un *endocrinologue* et un éducateur spécialisé en diabète (*diététicien* ou infirmier(e)) peuvent aider à gérer le diabète et à concevoir et créer un programme personnalisé de repas et d'exercices physiques.

Attention : Alcool et Déshydratation

Si vous avez une maladie pancréatique il faut éviter de boire trop d'alcool. C'est parce que boire de l'alcool peut mener à la déshydratation (ce que la recherche a démontré), que cela peut causer l'inflammation du pancréas. Buvez toujours beaucoup de liquide. Il est recommandé que le patient ait en permanence une bouteille d'eau ou de n'importe quel liquide avec lui de façon à éviter la déshydratation.

Faire une pause dans la prise de nourriture solide

Parfois, l'idéal est de reposer le pancréas et de limiter votre prise de nourriture. Si vous avez une inflammation du pancréas (une pancréatite), votre docteur peut même recommander de ne pas prendre de nourriture pendant un jour ou deux. On peut suivre une diète hydrique en cas de douleur sévère. L'alimentation est alors uniquement liquide avec par exemple du jus de pomme, de canneberge et de raisin blanc, de la gélatine et du bouillon. La diète hydrique, cependant, n'est pas un régime complètement nourrissant et le régime devra s'arrêter dès qu'une alimentation supplémentaire sera tolérée (sans entraîner de douleur abdominale) et selon le programme qui vous a été donné par votre médecin.

L'insuffisance pancréatique, c'est lorsque pancréas ne fabrique pas d'enzymes digestifs ou quand leur livraison dans les intestins est bloquée. Enlever la totalité ou une partie du pancréas réduit la capacité du pancréas de produire ou de fournir ces enzymes. Quand la nourriture n'est pas dégradée, les nutriments ne peuvent pas être livrés dans les cellules. La nourriture simplement va tout droit dehors, à l'autre bout, sans avoir ni été digérée, ni absorbée. En d'autres termes, les cellules sont affamées. Cette maladie est appelée *malabsorption*. Un des signes majeurs de malabsorption est la perte de poids. Il est primordial pour votre santé de retrouver l'équilibre dans votre digestion. C'est bien plus qu'un embarras ; c'est un des éléments-clés pour votre santé.

Les symptômes de malabsorption comprennent diarrhée, ballonnements, crampes, douleur abdominale, selles grasses (d'apparence mousseuse et huileuse, flottant dans l'eau de la cuvette, avec une odeur

forte) et de possibles déficits en vitamines solubles dans les graisses (vitamines A, D, K, et E). Un diététicien(ne) spécialisé et certifié qui travaille avec des clients qui ont une fibrose kystique, un cancer du pancréas ou une insuffisante pancréatique devrait pouvoir vous aider pour ce problème.

Le régime et le Pancréas.

Les graisses bonnes pour le cœur sont bonnes en petite quantité. Les graisses sont le type d'aliments les plus difficiles à digérer et la quantité de graisses que quelqu'un devrait manger varie en fonction de son poids, de sa taille et de de son niveau d'exercice physique. Un régime pauvre en graisses réussit habituellement mieux aux personnes qui ont une insuffisance pancréatique. Cependant, ce n'est pas le cas pour tous. Vous devriez consulter votre docteur ou un professionnel de santé avant de changer votre régime alimentaire ou votre consommation de graisses. Les solutions possibles peuvent comprendre des suppléments d'enzymes pancréatiques, mais ceci devrait être discuté avec votre médecin. Il faut comprendre que le manque d'absorption de graisses n'est pas sain. Il faut de la graisse pour construire les cellules du corps, d'où il faut aider l'absorption des graisses et éviter de ne pas en consommer du tout. Cependant, il est conseillé de façon générale, de réduire la part des graisses dans votre régime alimentaire.

Conseils de régime.

Manger des blancs de poulet sans os et la plupart des poissons, permet d'avoir des repas pauvres en graisses. Cuire à la vapeur pour diminuer l'utilisation d'huile, aide aussi. Un bouillon de poulet dégraissé peut être ajouté quand on a besoin de s'hydrater.

La viande rouge, les plats préparés et le fromage peuvent être très riches en graisses. N'achetez que de minces tranches de bœuf et de porc (les découpes fines dans le produit brut ont moins de stries blanches de gras). Réduisez la taille des portions de viande et de fromage pour garder sous contrôle la quantité de gras que vous mangez. Tous les produits laitiers peuvent contenir jusqu'à 10 *grammes* de gras par portion. Réduisez la taille des portions ou choisissez des 0%, sans-graisses ou des alternatives à 1% de gras.

Evitez les aliments frits et apprenez à cuire au four, à faire griller et à cuire au grill vos aliments protéinés. Voici une astuce pour vos courses :

achetez tout « 0% gras » ou « faible teneur en graisses » ou « aliment light » ou n'utilisez que des petites quantités de produits normalement gras. Attention : beaucoup de plats préparés dits "sans gras" contiennent du sucre en trop grande quantité.

Les noix et les avocats contiennent beaucoup de graisses. Ces graisses sont bonnes pour le cœur et ne sont nutritionnellement pas mauvaises pour vous si elles sont consommées avec modération. Les fruits et la plupart des légumes sont par nature sans gras, leurs vitamines et leurs fibres sont indispensables pour votre santé.

C'est parce que les graisses ne sont pas digérées que les vitamines solubles dans les graisses ne sont pas absorbées. Questionnez un diététicien sur les suppléments en vitamines solubles dans l'eau.

La chose la plus importante à savoir est que l'on peut voir les choses revenir à l'équilibre et manger ce que vous voulez en étant confortable. Prenez le temps de trouver les bons professionnels pour vous aider.

FAQ Pancréas et alimentation :

Q : ***Qu'est-ce que la pancréatite ? Est-ce un précurseur du Cancer ?***

R : La pancréatite est une inflammation du pancréas. Le pancréas sécrète des enzymes qui aident à digérer les graisses, les protéines et les hydrates de carbone dans les aliments. Normalement, ces enzymes n'agissent pas avant d'atteindre l'intestin grêle. Si ces enzymes sont activés à l'intérieur du pancréas, ils vont commencer à le "digérer", ce qui provoque des dommages et de l'inflammation dans le pancréas. Il y a plusieurs sortes de pancréatites. Dans les pancréatites chroniques et dans les pancréatites héréditaires, il y a une augmentation du risque de cancer pancréatique.

Q : ***Quelle est la première chose qu'un nouveau patient qui a une pancréatite doit savoir ?***

R : U*n nouveau patient* qui a une pancréatite devrait savoir que l'objectif est d'ajuster son régime alimentaire pour aider son corps à mieux assimiler les nutriments.

Q : ***Quelle est la chose la plus importante à savoir pour les patients, en termes de régime alimentaire ?***

R : Les patients peuvent ne pas être capables de bien digérer la nourriture, spécialement les graisses, puisque le pancréas a la

responsabilité de libérer des enzymes pour aider à assimiler les nutriments.
Avec une pancréatite, cet organe ne sécrète plus suffisamment d'enzymes pour décomposer normalement la nourriture et donc il peut se produire de la malabsorption. Ceci peut aboutir à de la perte de poids, de l'indigestion, des douleurs abdominales quand on mange et des selles grasses.

Q : ***Les conseils diététique qui suivent peuvent-ils aider à soulager les symptômes ?***

R : Suivre un régime pauvre en graisses peut aider à diminuer les symptômes associés à la pancréatite chronique, en diminuant la quantité d'enzymes dont on a besoin pour digérer les aliments. Si des symptômes significatifs sont encore présents après avoir fait ces changements de régime, le patient devrait parler avec son médecin d'un possible besoin d'enzymes pancréatiques.

Q : ***Que doivent-ils spécialement manger ? Eviter ?***

R : Les patients qui ont une pancréatite devraient éviter les aliments riches en graisses. Ceci comprend, les aliments frits, la plupart des desserts, les produits laitiers entiers, les tranches de viandes grasses, les noix et les avocats. En plus, ils devraient limiter les graisses (comme le beurre, les sauces de salade, la crème et la mayonnaise) et les aliments qui ont du sucre ajouté (comme les desserts et les boissons sucrées). Les boissons alcoolisées doivent aussi être évitées. Les patients peuvent prendre dans leur régime des graines, des fruits et des légumes, de la viande maigre (comme le poisson, la volaille sans la peau et les œufs), des haricots secs et des produits laitiers à faible teneur en gras.

VHL DANS LES REINS

Les *reins* sont des organes situés dans le dos (rétropéritoine) de la cavité abdominale, derrière la cage thoracique. Ils ont plusieurs fonctions dont celles de filtrer le sang et de fabriquer l'érythropoïétine (un produit chimique qui stimule la production des globules rouges du sang) et la vitamine D.
Les reins mesurent environ 12 cm de long, environ la taille du poing (voir schéma 6). Le VHL peut provoquer la formation de kystes ou de tumeurs dans les reins. Alors qu'il est habituel pour tous les adultes dans la population générale d'avoir de temps en temps, un kyste dans les reins, les kystes liés au VHL, sont habituellement multiples et dans les deux reins. La présence d'un kyste simple ou de plusieurs kystes n'est pas un problème en soi. Cependant, dans le VHL, chacun des kystes peut contenir une petite tumeur, et il peut arriver que ces tumeurs deviennent des *carcinomes à cellules rénales claires (CCR)* une des formes du *cancer* des reins.

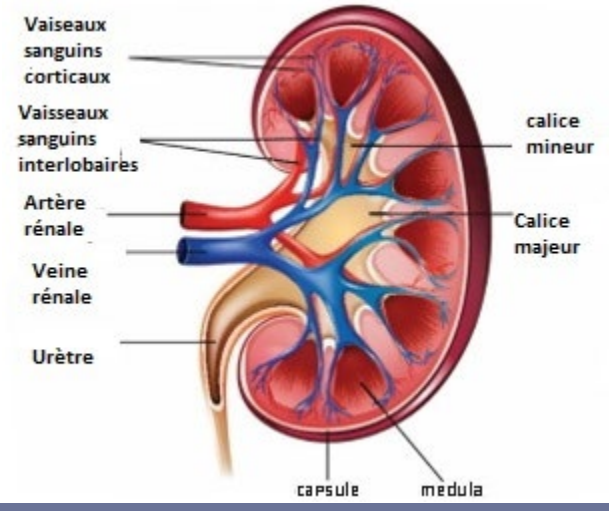


Schéma 6. Diagramme d'un rein normal.

On s'accorde de façon générale sur la meilleure approche pour gérer les tumeurs VHL des reins. Dans le VHL, une personne qui a des complications dans les reins, a une série de tumeurs sur les deux reins qui se développe au fil de plusieurs décennies. Il n'est pas possible d'enlever chacune des petites tumeurs quand elles apparaissent parce que cela ferait trop d'opérations chirurgicales à supporter pour la personne et pour l'organe.
L'objectif du traitement est de conserver la fonction rénale du patient

pour le reste de sa vie, tout en diminuant le nombre total d'opérations et en enlevant les tumeurs avant qu'elles ne puissent se propager aux autres organes. Ce qui est délicat, c'est de choisir le bon moment pour opérer : ni trop tôt, ni trop tard.

Différence entre les CCR du VHL et CCR Sporadiques

Lorsque les tumeurs liées au VHL apparaissent, elles se comportent comme des *carcinomes à cellule rénales claires (CCR)* ce qui est la forme la plus commune de cancer du rein dans la population générale. La différence la plus importante est que dans le VHL, ces tumeurs apparaissent plus tôt dans la vie qu'elles ne le font dans la population générale, ainsi que dans les deux reins à la fois.
Si le patient VHL suit les Recommandations pour la Surveillance (vhl.org/surveillance-guidelines, p 25), il est plus probable que la tumeur sera découverte plus précocement qu'elle ne le serait chez une personne qui a un cas *sporadique*. Cela donne aux patients VHL de meilleures chances de traiter les tumeurs tôt, ce qui permet aux reins de fonctionner, tout en évitant une maladie *métastatique*.

Symptômes

Presque tous les petits kystes et les petites tumeurs sont asymptomatiques, il est donc particulièrement important de commencer à surveiller les reins bien avant que ne se produisent des signes ou des symptômes physiques. Les reins peuvent continuer à fonctionner pendant que se produisent ces changements sans aucun symptôme physique et avec des analyses d'urine et de sang normales. Parmi les symptômes possibles dans les stades ultérieurs du CCR, il y a du sang dans l'urine, des douleurs dans le bas du dos, de l'anémie (faible nombre de globules rouges), de la fatigue et une perte inexplicable de poids. Si vous attendez l'apparition de symptômes, la tumeur en sera normalement à une étape plus avancée et plus dangereuse que lorsqu'on l'a découverte.

La Surveillance

L'objectif de la Surveillance des lésions dans les reins est de pister la progression des cellules qui sont sans danger (bénignes) jusqu'avant qu'elles ne deviennent capables de se répandre (métastatiques). Les imageries IRM ou TDM des deux reins avec et sans agents de contraste, comme décrit dans les instructions pour la Surveillance du VHL sur

(vhl.org/surveillance-guidelines) est une façon fiable de suivre ces tumeurs.

Schéma 7. L'effet pissenlit : Les pissenlits sont la preuve que les cellules doivent mûrir jusqu'à un certain stade avant qu'elles ne puissent disséminer leurs graines et planter de nouvelles tumeurs ailleurs. Il n'est pas besoin d'enlever toutes celles qui sont vertes, mais il faut les cueillir quand elles sont jaunes.

Pensez au pissenlit. Il commence en bouton, devient une fleur jaune, puis blanche et un jour les graines blanches sont emportées par le vent et vont ensemencer la pelouse. Si vous cueillez les fleurs jaunes, les graines ne sont pas mûres et ne peuvent pas se disséminer. Les cellules doivent mûrir jusqu'au point où elles peuvent aller se planter dans la pelouse. L'astuce pour vivre avec les pissenlits, c'est de les couper quand ils sont jaunes.

Dans le cancer, on trouve un développement similaire. Les chercheurs ont découvert la série d'étapes distinctes par lesquelles passent les cellules avant de pouvoir métastaser.

L'idéal serait qu'on dispose d'une simple analyse de sang ou d'urine : un biomarqueur, pour voir le développement de la tumeur. Malheureusement, à ce jour, un tel test n'existe pas, malgré d'importants efforts de recherche pour en trouver un. Pendant ce temps, la recherche clinique a montré que la taille des tumeurs solides est un assez bon signe clinique de leur développement.

La biopsie ? On n'y a pas habituellement recours dans le diagnostic de VHL. La donnée la plus valable que l'on puisse utiliser pour évaluer les tumeurs des reins est leur vitesse de progression. Ce n'est pas une donnée que l'on peut connaitre précisément par une *biopsie*. L'exception à ceci est avant l'ablation percutanée, la biopsie est la seule méthode pour justifier le traitement d'un cancer qui ne peut être enlevé sans avoir été examiné par un pathologiste.

Considérations sur l'Imagerie

Dans l'examen des reins, l'équipe médicale cherche s'il y a des kystes ou des tumeurs solides. La *Résonnance Magnétique (IRM)* est la meilleure méthode d'investigation parce qu'elle n'utilise pas de radiations et qu'elle peut détecter même les tumeurs qui se situent à l'intérieur d'un kyste. Les médecins regarderont la *densité* des tissus, la localisation des tumeurs et leur vitesse de développement. L'agent de contraste au gadolinium utilisé dans les IRM n'endommage pas les reins et peut être utilisé chez tous les patients sauf ceux qui sont en dialyse ou les femmes enceintes Les scanners TDM sont bons aussi et parfois remplacent l'IRM. Quand ils sont utilisés judicieusement, l'exposition aux radiations due à l'imagerie ne pose pas de problèmes chez l'adulte. On ne peut pas faire d'IRM chez les patients qui ont un pacemaker ou du matériel magnétique métallique ou dans les cas de claustrophobie (dans ce cas, il faut faire une anesthésie).

Les gens qui ont une insuffisance rénale, mise en évidence par un faible niveau de clairance de la créatinine, doivent être protégés des effets secondaires possibles dus à *l'agent de contraste à l'iode* utilisé pour les imageries TDM. L'objectif surtout est de s'assurer que le patient ait suffisamment de liquide dans son corps pour évacuer l'agent de contraste dans le temps imparti. Généralement, la teinture à l'iode pour les imageries TDM, peut-être administrée aux personnes qui ont une *MDRD (= taux de filtration glomérulaire)* supérieure ou égale à 40. Les équipes de radiologie peuvent prendre une certaine marge de sécurité, telles que faire un rinçage supplémentaire ou utiliser des versions plus sécures de l'agent de contraste selon les protocoles de leur hôpital.

Pour les patients qui sont déjà en dialyse, faire une imagerie TDM avec de l'agent de contraste à l'iode est généralement sûr, mais il faut qu'ils aient eu une dialyse dans les 24h qui précèdent, pour éviter des complications. L'alternative est une IRM sans agent de contraste avec T1, T2, et

suppression des séquences de graisses, ce qui peut partiellement améliorer le manque de contraste.

Critères pour l'utilisation du gadolinium basé sur le taux de Filtration Glomérulaire (MDRD) :

- Pour les patients qui ont un **taux de MDRD estimé inférieur à 60 et supérieur à 30**, hydratation avec 1 litre de solution au bicarbonate, solution infusée au cours de l'heure qui précède l'injection de l'agent de contraste.
- Pour ceux qui sont **sous surveillance à long terme et qui ont un taux de MDRD supérieur à 60**, on utilise une dose complète de gadolinium, pour un taux de MDRD estimé de 30 à 60, ½ dose, et pas d'agent de contraste du tout si le taux de MDRD est inférieur à 30.
- **Les gens qui ont de l'insuffisance rénale (MDRD estimé inférieur à 30)** peuvent être suivis sans utiliser d'agent de contraste en faisant des IRM sans contraste avec T1, T2, et suppression des séquences de graisses ce qui peut en partie améliorer le manque de contraste.

Il faut que vous compreniez les découvertes médicales qui concernent vos médecins. Ceci vous permettra de participer au choix du traitement et du bon moment pour le faire. N'hésitez pas à demander un second avis. La distinction entre un kyste et une tumeur peut faire débat selon la netteté de l'image et l'expérience du radiologue qui examine les tumeurs VHL. Même entre experts, il peut y avoir des différences d'avis. C'est un domaine où la perspective d'un médecin ou de plusieurs qui ont une expérience du VHL peut faire tout un monde de différence. Les films ou les CD peuvent facilement être envoyés en consultation à un médecin loin, même dans un autre Centre médical.

Contactez l'Alliance VHL pour vous aider à trouver un expert (en France, appelez le Centre National PREDIR tél : 01 45 21 72 01) **ou voyez sur vhl.org/ccc** (en France, sur predir.org) **pour trouver un Centre Expert près de chez vous.**

Traitement

Si une tumeur du rein est importante lorsqu'on la découvre, si elle change de forme ou de taille au fil du temps lorsqu'on l'examine ou si sa vitesse de croissance devient suspecte, il se peut que votre équipe médicale recommande une opération chirurgicale. Les tumeurs du rein ne demandent pas toutes une chirurgie immédiate. Suivant des caractéristiques telles que la densité, la taille, la forme et la localisation,

votre équipe médicale recommandera de refaire une imagerie dans quelque temps ou bien une intervention avec résection (enlèvement de la tumeur) ou bien une ablation. On ne considère généralement pas les kystes comme raison suffisante pour opérer même s'ils sont grands. Dans les cas rares où une tumeur est présente dans la paroi du kyste, il faut examiner la taille de cette tumeur solide, pas celle du kyste.

La meilleure pratique dans les soins des patients est de minimiser le nombre d'opérations tout en empêchant les maladies métastatiques, afin de permettre aux reins de continuer à fonctionner. Le traitement est recommandé quand la tumeur la plus grosse approche les 3 cm : la « *règle des 3 cm* » (c'est plutôt une recommandation qu'une règle). Ceci parce que la recherche a montré qu'il n'y avait pas de maladie métastatique potentielle avant que la tumeur n'atteigne 3 cm.

En plus de la recommandation des 3 cm pour le diamètre de la plus grosse tumeur, les médecins regarderont son évolution dans le temps afin de calculer sa vitesse de croissance. Un taux de croissance plus rapide peut indiquer le besoin d'une chirurgie pour enlever une tumeur de taille inférieure. Habituellement, les tumeurs grossissent par étapes avec des périodes de croissance ou pas, suivies par des périodes de croissance rapide. Lorsqu'on regarde la croissance des tumeurs sur plusieurs années, le NIH (le ministère US de la Santé) a calculé que la croissance moyenne est de 3 à 4 mm par an. Généralement, on considère qu'une croissance supérieure à 5 mm par an est une croissance accélérée.

Les décisions sur le moment d'opérer et sur l'étendue de l'opération doivent être prises par l'équipe entière. Ces discussions devraient inclure le patient avec une information complète sur toutes les données. Tous les éléments : la localisation de la tumeur, le nombre de tumeurs, l'état de santé et d'endurance du patient, et même le souhait possible du patient d'être débarrassé de la tumeur, jouent leur rôle dans la prise de décision.

Envisager une transplantation du rein (greffe).

Dans les cas où le rein restant doit être enlevé, il est prouvé que les patients VHL sont de bons candidats pour une transplantation du rein. Les tumeurs VHL grossissent en tant qu'anomalies à l'intérieur des cellules du rein. Comme le nouveau rein a la structure génétique de son donneur, avec deux bonnes copies du gène VHL, il n'y a pas de risque de tumeurs VHL. L'*immunosuppression* pour la transplantation n'a pas paru augmenter la croissance de tumeurs VHL dans d'autres organes. La plupart des centres de greffe exigeront que les patients n'aient pas eu de cancer pendant au

moins 2 ans avant que l'on n'envisage une transplantation, même si un donneur est disponible. Si vous envisagez une greffe, il vaut mieux rencontrer l'équipe de greffe et vous inscrire au plus tôt.

Vivre bien avec une insuffisance rénale.

La gestion et le traitement actuel des lésions du VHL dans les reins permet à la plupart des patients de conserver un fonctionnement normal des reins tout au long de leur vie. Votre équipe médicale fera tout ce qu'elle peut pour préserver le fonctionnement de vos reins. Cependant, si vous avez eu des opérations multiples ou d'autres opérations dans vos reins et si le nombre de tumeurs et de kystes rénaux affecte le fonctionnement général de vos reins, il se peut que vous développiez une insuffisance rénale aussi appelée *maladie rénale chronique* ou *MRC*.

Il faut aussi traiter énergiquement le diabète et la tension artérielle parce que ces deux états font partie des plus grandes menaces pour la fonction rénale.

Faire attention au régime alimentaire et à l'alimentation est important pour la santé de ceux qui ont de l'insuffisance rénale, mais il faut plus qu'une bonne alimentation pour rester en bonne santé. Voici le « top » des dix astuces de la Fondation Nationale des Rei*ns* (aux USA. En France, voir francerein.org) pour bien vivre avec une MRC :

Apprendre et vivre avec. Apprenez tout ce que vous pouvez sur les MRC puis vivez selon le style de vie qui favorisera le mieux votre santé et votre bien-être.

1. **Ayez foi en vous.** Avoir une MRC est une remise en question, mais croire en vous-même peut vous aider à gagner. Ça, vous pouvez le faire !
2. **Soyez votre propre meilleur avocat.** Être bien informé vous aidera à faire du lobby (= convaincre) et à obtenir les traitements qui sont au mieux de votre intérêt.
3. **Surveillez vos examens.** C'est parce que la MRC est une maladie évolutive que vous devez surveiller vos symptômes en continu et conserver tous vos résultats. De cette façon, vous pouvez faire correspondre votre traitement et votre façon de vivre, avec vos symptômes et leur évolution.
4. **Soyez proactif, prenez les commandes.** Si vous envisagez une greffe de rein, faites une recherche et prenez contact avec un centre

de transplantation. En plus, suivez les recommandations de votre médecin jusqu'au bout.

5. **Créez des relations fortes.** Prenez le temps nécessaire pour établir le contact avec tous les membres de votre équipe médicale. Ceci vous aidera à avoir des discussions sur le fond et à poser des questions difficiles. Assurez-vous aussi d'entretenir vos relations personnelles et de construire un réseau solide de soutien d'amis et de famille.
6. **Faites de l'exercice et mangez comme il faut.** En plus du fait de prendre vos médicaments ou de gérer un régime alimentaire médical, vous devez mettre dans vos premières priorités de faire quotidiennement de l'exercice et de manger sainement. Sans quoi, vous risquez de devenir plus rapidement, plus malade.
7. **Reconnaissez que le travail est bon pour vous.** Si vous avez un emploi ou si vous passez du temps dans des actions de bénévolat, réalisez que vous avez un exutoire qui vous permet de vous sentir compétent et productif, ce qui est positif pour votre bien-être global. Bien sûr, il se peut que vous deviez envisager de réduire votre emploi du temps ou de travailler à temps partiel, mais continuer votre activité devrait vous aider à rester dans la course et s'ajouter à la qualité de votre vie.
8. **Ayez un plan.** Puisque la MRC est une maladie chronique, il vous faut un plan qui vous permette de regarder l'avenir. Sachez quels sont vos choix de traitements et envisagez ceux qui vous conviennent le mieux. Prenez le temps d'envisager quels sont les choix avec lesquels vous voulez continuer si votre état empire ou que vos symptômes changent.
9. **Faites-vous une priorité de profiter de chaque jour**. Prendre les commandes sur votre santé, vous permettra de vous sentir mieux. Reconnaître que se sentir fort et bien, c'est ce qui vous permettra de faire les activités que vous aimez le plus. Ainsi, tous les jours, prenez le temps de ne faire que ça !

Trucs (astuces) de régime en cas d'insuffisance rénale

Lorsque vous avez une Maladie Chronique des Reins, il se peut que vous ayez à faire des changements dans votre alimentation dont :

- Restreindre les prises de liquides dans certains cas

- Manger des produits allégés en protéines (il se peut qu'on vous le recommande)
- Restreindre le sel, le potassium, le phosphore et les autres électrolytes
- Prendre suffisamment de calories si vous perdez du poids.

Le régime alimentaire que l'on vous recommandera peut changer au fil du temps si votre maladie rénale s'aggrave ou si vous avez besoin de dialyse. Un *néphrologue* (un médecin pour les reins) peut vous aider à préserver la fonction rénale et peut prescrire des médicaments pour gérer certains problèmes de régime et les diététicien(ne)s peuvent donner de bons conseils sur les aliments à éviter.

Raisons pour un régime spécial.

L'objectif d'un tel régime est de garder en bon équilibre les électrolytes, les minéraux et les fluides chez les patients qui ont une Maladie Chronique des Reins ou qui sont dyalisés. Les patients qui sont dyalisés ont besoin d'un régime spécial pour limiter la création de déchets dans leur corps. Ces déchets peuvent aussi se créer entre les séances de dyalise.

La plupart des patients dyalisés urinent très peu ou pas du tout. Il faut limiter les fluides (= les boissons, les liquides) entre les traitements. Si l'on n'urine pas, les fluides vont s'accumuler dans le corps et arriver en trop grande quantité dans le cœur, les poumons et les genoux.

Recommandations de régime alimentaire

Renseignez-vous auprès d'un diététicien certifié pour avoir des informations sur le régime en cas de maladie rénale. Certains diététiciens se spécialisent dans les régimes pour les reins. Ils peuvent vous aider à créer un régime qui comporte une prise quotidienne de calories suffisante pour vous garder en bonne santé et prévenir l'accident dans les tissus du corps.

Les hydrates de carbone

Si vous êtes en surpoids ou si vous avez du diabète, il se peut que vous deviez limiter la quantité et le type d'hydrates de carbone que vous mangez**.** Ceci est la seule chose importante que vous pouvez (et que vous devez) faire pour votre santé. Parlez-en avec votre médecin, votre infirmière ou votre diététicien.

Par ailleurs, les hydrates de carbone sont une bonne source d'énergie pour votre corps. Si votre professionnel de santé recommande un régime faiblement dosé en protéines, vous pouvez remplacer les calories venant des protéines par des fruits, des graines et des légumes. Ces aliments fournissent de l'énergie, ainsi que des fibres, des minéraux et des vitamines.

Les graisses

Les graisses peuvent être une bonne source de calories. Assurez-vous d'utiliser des graisse monoinsaturées et polyinsaturées (l'huile d'olive extra-vierge est la source la moins transformée) pour aider à protéger vos artères**.** Parlez avec votre médecin, votre infirmière ou votre diététicien, des graisses et du cholestérol qui peuvent augmenter vos risques de problèmes cardiaques**.**

Les protéines

Les régimes faiblement dosés en protéines peuvent vous être d'une certaine aide avant que vous ne commenciez une dyalise. Il se peut que votre médecin ou votre diététicien recommande un régime modéré (1 gramme de protéine par kilogramme de poids de corps, par jour).

Une fois que vous aurez commencé la dialyse vous devrez manger plus de protéines. En fait, un régime riche en protéines avec du poisson, de la volaille, du porc ou des œufs à chaque repas, peut être recommandé, cela vous aidera à remplacer les muscles et les autres tissus que vous perdez.

Les gens sous dialyse devraient manger de 8 à 10 onces (= 225 à 285 gr) d'aliments riches en protéines par jour. Votre docteur, votre diététicien ou votre infirmière pourrait suggérer d'ajouter des blancs d'œufs, de la poudre de blanc d'œuf ou des protéines en poudre à votre régime.

Le calcium et le phosphore.

Truc de santé : Utilisez des crèmes sans produits laitiers et les substituts du lait qui sont recommandés (lait d'amande, lait de riz et lait de soja) à la place

du lait comme moyen de faire baisser la quantité de phosphore dans votre alimentation.

Le calcium et le phosphore, deux minéraux importants dans le corps, sont aussi surveillés de près. Même dans les stades précoces des Maladies Chroniques des Reins, les niveaux de phosphore dans le sang peuvent être trop élevés. Des niveaux de phosphore élevés peuvent provoquer des démangeaisons chroniques et provoquer une baisse des niveaux de calcium dans le sang. Ceci, à son tour enlève du calcium dans vos os, ce qui peut les fragiliser : les rendre plus fracturables.

Il faudra que vous diminuiez la quantité de produits laitiers que vous prenez parce qu'ils contiennent de grandes quantités de phosphore. Ceci inclut le lait, le yoghourt et le fromage. Certains produits laitiers ou certains de leurs substituts, ont moins de phosphore par exemple, la margarine, le beurre, le fromage en crème, la crème fraiche épaisse, la ricotta, le fromage de brie, les sorbets et les garnissages sans produits laitiers fouettés.

Les fruits et les légumes ne contiennent que de petites quantités de phosphore, mais ils peuvent contenir de grandes quantités de potassium (voir ci-dessous).

Il se peut que vous ayez à prendre du calcium et des suppléments de vitamine D pour prévenir une maladie des os et pour contrôler l'équilibre de calcium et de phosphore dans votre corps. Si les changements dans votre alimentation pour faire baisser vos niveaux de phosphore ne sont pas suffisants, votre médecin pourra vous prescrire des « liants du phosphore ».

Les liquides

Dans les stades précoces des maladies rénales, lorsque la maladie rénale progresse ou quand il y a besoin de la dialyse, il devient nécessaire de surveiller la prise de liquide. Entre deux séances de dialyse, les fluides peuvent s'accumuler dans le corps. Un excès de fluides peut conduire à avoir de l'essoufflement, c'est une urgence qui demande une attention médicale immédiate.

Votre médecin et l'infirmière de dialyse vous diront quelle quantité vous devez boire chaque jour. Ne mangez pas trop d'aliments qui contiennent beaucoup d'eau comme les soupes, les desserts à la gélatine,

les glaces à l'eau, le soda la crème glacée, le melon, la salade, les tomates et le céleri.

Trucs pour éviter d'avoir soif :

- Eviter les aliments salés
- Les jus de fruits en cube de glace, prenez-les comme des glaces à l'eau (vous devez les comptabiliser dans votre quantité quotidienne de liquides)
- Restez au calme les jours chauds
- Utilisez des tasses ou des verres plus petits et retournez-les quand vous les avez finis.

Le sel ou le sodium

Truc de santé **:** Le sel ne sert pas qu'à donner plus de goût à vos aliments.

Réduire le sodium dans votre alimentation vous aide à éviter d'avoir une tension trop élevée, vous empêcher d'avoir soif et éviter à votre corps de supporter un excès de fluides. Vous devrez probablement manger des aliments faiblement salés.

Regardez ces mentions sur les étiquettes des aliments :

- Hyposodé
- Sans sel ajouté
- Sans sodium
- Teneur réduite en sodium
- Non-salé

Vérifiez toutes les étiquettes pour savoir quelle quantité de sodium ou de sel contiennent les aliments et cherchez ceux qui ont moins de 100 mg par portion. Evitez les aliments qui indiquent le sel en tête de liste des ingrédients.

Essayez les herbes (aromatiques) fraiches ou séchées plutôt que le sel de table pour renforcer le goût des aliments. Essayez aussi d'ajouter un trait de sauce piquante ou une goutte de citron, pour les goûts.

Ne salez pas pendant la cuisson et enlevez la salière de la table. N'utilisez pas de substituts de sel, ils contiennent du potassium. Les gens qui ont une Maladie Chronique des Reins doivent imiter leur absorption de potassium.

Le potassium.

Les niveaux normaux de potassium dans le sang, aident au battement régulier du cœur. Cependant, trop de potassium peut s'accumuler lorsque les reins ne fonctionnent plus bien. Cela pourrait accélérer dangereusement le rythme cardiaque et conduire à la mort.

On trouve du potassium dans de nombreux groupes d'aliments dont les fruits et les légumes. Choisir le bon article dans chaque groupe, peut vous aider à contrôler vos niveaux de potassium.

Lorsque vous mangez des fruits :

- Choisissez des pêches, des pamplemousses, des poires, des baies, des ananas et des tangerines
- Limitez ou évitez les oranges, le jus d'orange, les nectarines, les kiwis, les raisins ou les autres fruits secs, bananes, miellat de Canteloup, prunes et nectarines.

Lorsque vous mangez des légumes :

- Choisissez les brocolis, les choux, les carottes, le chou-fleur, le concombre, l'aubergine, les petits pois et les haricots blancs, les salades, les oignons, les poivrons les courgettes, le cresson et les courges jaunes
- Limitez ou évitez les asperges, l'avocat, les patates, les tomates ou la sauce tomate, la courge d'hiver, les citrouilles et les épinards cuits.

Le fer.

Les patients qui ont une insuffisance rénale grave, font souvent de l'anémie (taux de fer trop faible) et ont habituellement besoin d'une supplémentation en fer ou d'un régime contenant des aliments qui ont des niveaux élevés de fer (foie, bœuf, porc, poulet, fève de Lima et haricots rouges, céréales enrichies en fer). Parlez à votre médecin, votre infirmière ou votre diététicien, si vous avez ou pas des taux de fer bas et si vous avez besoin d'ajouter du fer dans votre alimentation.

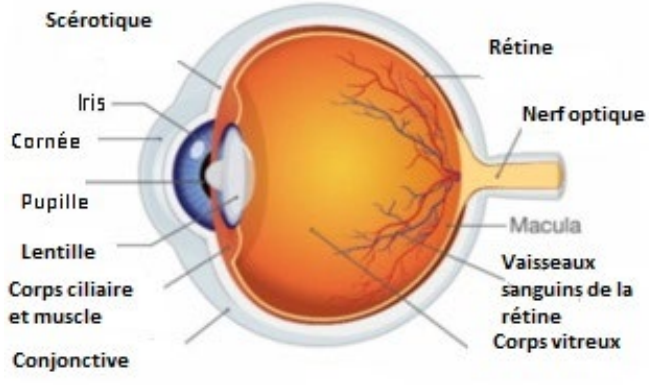
VHL DANS LES YEUX

La rétine.

La *rétine* est le tissu sensible à la lumière dans les yeux, situé dans la couche la plus intérieure à l'arrière du globe oculaire, comme la pellicule dans une caméra. La lentille de l'œil projette une image de ce que l'œil de la personne regarde vers la rétine où elle est convertie en signaux chimiques par des cellules appelées batônnets et cônes. Ces signaux sont transmis au cerveau par *le nerf optique*, où ils sont traduits en image reconnaissable.
Le disque optique est le point à l'arrière de la rétine où la rétine se connecte au nerf optique. La macula est une petite zone pigmentée, de forme ovale près du centre de la rétine, elle est responsable de la vision de haute précision (celle qui est utilisée pour lire), de la vision des couleurs dans de bonnes conditions de lumière.

Dans le développement biologique des humains la rétine forme une excroissance qui part du cerveau, c'est pourquoi on la considère comme une partie du Système Nerveux Central (SNC).

Schéma 8. Dessin de l'oeil



Les hémangioblastomes rétiniens.

Oups ! Dans le dessin ci-dessus, il faut lire sclérotique et non scérotique

Les hémangioblastomes rétiniens sont des tumeurs dans la rétine, provoquées par la croissance non contrôlée de vaisseaux sanguins anormaux et qui fuient.

C'est une des manifestations les plus habituelles du VHL qui touche environ 60% des patients VHL et c'est fréquemment une des premières à se présenter.

Les symptômes

Les fuites ou les saignements venant des hémangioblastomes rétiniens peuvent provoquer un décollement de la rétine et une perte de vision, donc il faut un traitement précoce et une gestion au plus serré. Sans traitement ou avec un traitement incomplet, les hémangioblastomes qui ne saignent pas de façon active ou qui ne fuient pas, peuvent stimuler la croissance de *tissu fibreux* dans l'œil qui peut lui aussi mettre la vision en danger. Il faut donc examiner périodiquement la rétine.

La surveillance

Les *ophtalmologistes* ne sont pas tous familiarisés avec le VHL. Il vaut mieux consulter un ophthalmologiste qui est familiarisé avec le VHL et qui est qualifié pour faire *un examen de la rétine avec dilatation,* à l'aide d'un *ophthalmoscope indirect*.

Les Conseils pour la Surveillance Active (voir ci-dessus p.25 et sur vhl.org/surveillance-guidelines) demandent un examen de la rétine AVEC DILATATION**,** pour tous, réalisé par un ophthalmologiste, *spécialiste de la rétine* ou un oncologue de l'œil familiarisé avec le VHL, tous les 6-12 mois, en commençant avant l'âge de 1 an (en France, la recommandation est de ne commencer qu'à partir de l'âge de 5 ans). A partir de l'âge de 30 ans, ces examens de la rétine avec dilatation peuvent être faits annuellement. Pendant l'examen, le médecin utilisera une loupe pour voir la rétine sous tous les angles. Pour les jeunes enfants qui pourraient ne pas supporter l'examen, on peut envisager une anesthésie. Une photographie à champ ultra large et une *angiographie à la fluorescéine* peuvent aussi constituer des moyens fiables de diagnostic, mais ils ne devraient pas remplacer l'examen de la rétine avec dilatation par un spécialiste qui a l'expérience des manifestations du VHL dans la rétine.

Il faut identifier et traiter les lésions rétiniennes précocement. De nouveaux hémangioblastomes peuvent survenir tout au long de la vie ; donc, la surveillance régulière pour repérer et traiter les lésions dans les stades précoces est extrêmement important.

Le traitement

Heureusement, les hémangioblastomes rétiniens peuvent être traités efficacement et des résultats positifs sont possibles avec une bonne gestion. Le recours à un spécialiste de la rétine ou à un oncologue des yeux peut être nécessaire, s'il faut un traitement.

L'objectif du traitement est de détruire l'hémangioblastome quand il est encore tellement petit qu'il n'affecte pas la vision des patients. En même temps qu'un certain nombre de méthodologies de traitement ont été utilisées pour traiter les hémangioblastomes rétiniens, la *thérapie au laser* (opération chirurgicale qui utilise la lumière) et la *cryothérapie* (utilisation du froid) sont les plus fréquemment utilisées, selon la taille, la localisation et la présentation de la lésion.
Généralement, des lésions qui sont plus petites peuvent être traitées avec plus de succès et moins de complication que celles qui sont plus grosses. La thérapie au laser fonctionne le mieux sur les tumeurs plus petites et situées plus postérieurement, alors que celles qui sont de taille moyenne ou situées plus à la périphérie peuvent mieux répondre à la cryothérapie. Il n'y a pas de consensus sur la façon de traiter les grosses tumeurs, bien que la thérapie photo dynamique, une sorte de laser froid, combiné avec un agent de contraste photosensible par intraveineuse puisse être utilisé.

Une chirurgie vitrorétinéale peut être nécessaire si la rétine est détachée de l'arrière de l'œil, à la suite d'un exsudat (les vaisseaux sanguins formant la tumeur sont devenus poreux comme des tuyaux d'arrosage) de l'hémangioblastome ou résultant d'un tissu fibreux qui a poussé dans l'œil et qui tire sur la rétine.

Les lésions sur ou près du nerf optique sont très difficiles à traiter avec succès sans endommager le nerf optique, on pourrait s'en passer. Tant qu'ils n'affectent pas la vision, on devrait les surveiller. Il n'y a pas de consensus chez les médecins sur quelle est la meilleure approche de traitement si elles commencent vraiment à fuiter et à affecter la vision. Heureusement, ces lésions ont tendance à grossir lentement et on peut souvent les observer plusieurs années.

Prenez contact avec l'Alliance VHL pour avoir les dernières recommandations (en France, appelez le Centre PREDIR, tél 01 45 21 72 01). L'Institut National de l'œil (nei.nih.gov) et la Bibliothèque Nationale de Médecine (nlm.nih.gov) (aux USA) sont aussi d'excellentes ressources pour les nouveaux vocables et les nouveaux traitements.

VHL DANS LES GLANDES SURRENALES

Les *glandes surrénales* sont des glandes qui font environ 3 x 2 x 2 cm et qui se situent sur chacun des reins (voir schéma 9). Elles produisent des hormones qui concernent la régulation de fonctions critiques dans le corps dont

- **Les catécholamines :** C'est surtout l'*épinéphrine*, mais aussi la norépinéphrine. L'épinéphrine aide à contrôler la réponse au stress « combattre ou fuir » (aussi connue sous le nom d'*adrénaline*). C'est la principale *catécholamine* produite par les glandes surrénales.
- **Les glucocorticoïdes :** Le *glucocorticoïde* le plus important est le *cortisol*. Le cortisol sert à contrôler le niveau de sucre dans le sang, la tension artérielle, le métabolisme des graisses et des protéines et le système immunitaire. Le cortisol est connu comme « l'hormone du stress ».
- **Les Minéralocorticoïdes :** Le minéralocorticoïde le plus important est l'*aldostérone*. L'aldostérone sert surtout dans les reins à conserver l'équilibre entre l'eau et le sel dans tout le corps. C'est important pour la régulation de la tension artérielle et la fonction cardiovasculaire, elle-même.
- **Les androgènes surrénaliens** : Ce sont les précurseurs des hormones sexuelles (cad la testostérone, et les œstrogènes).

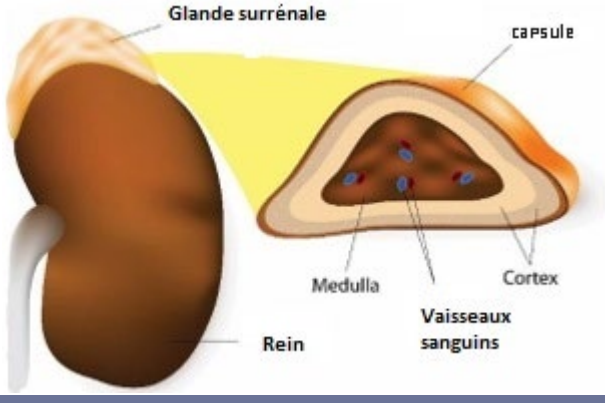


Schéma 9. Glande surrénale et vue transversale : l'image montre les positions relatives de ces organes.

Les phéochromocytomes et les paraganglions

VHL est associé avec des sortes de tumeurs, habituellement bénignes, qui se produisent dans les glandes surrénales, on les appelle *phéochromocytomes (ou phéos)*. Les phéos surviennent plus fréquemment dans certaines familles que dans d'autres.
Ils sont rarement *malins* (moins de 7% des cas) chez les gens qui ont le VHL. Détectés tôt, les phéos ne posent pas de problèmes, mais ils sont potentiellement mortels s'ils ne sont pas traités. Ceci est spécialement vrai pendant les périodes de stress élevé (opération chirurgicale, accident, accouchement, etc.).

Les phéos qui se développent en dehors des glandes surrénales sont appelés *paraganglions (para ou PPGL*). Ils sont très rares, même chez les patients VHL. Les paraganglions peuvent se produire n'importe où sur le système nerveux sympathique, ce qui veut dire partout le long d'une ligne qui va de l'aine au lobe de l'oreille, des deux côtés du corps. Il se peut qu'il faille faire plusieurs examens pour les trouver.

La recherche indique que les tumeurs des surrénales sont jusqu'à quatre fois plus fréquentes chez les gens qui ont le VHL qu'on ne le pensait. Même dans les familles qui n'ont pas eu de phéos dans les trois dernières générations, il faut rechercher la présence de ces tumeurs. Dans une grande descendance, en France, où il n'y avait pas eu de phéos pendant trois générations, il y a maintenant des phéos dans deux branches de cette famille.

Les symptômes

Le principal signe clinique d'un phéo est une tension artérielle élevée, spécialement des sauts de tension qui peuvent mettre le cœur et le système vasculaire à rude épreuve, potentiellement provoquer une crise cardiaque ou une attaque. Toutefois, la tension artérielle chez certains patients, peut être normale, malgré la présence d'un phéo. Les patients peuvent noter des maux de tête, des battements de cœur forts ou rapides ou ce qui ressemble à une crise de panique, de l'anxiété ou même de la rage. Il peut se produire de fortes suées inexpliquées et parfois les gens ont des bouffées de chaleur. Il peut y avoir aussi des douleurs abdominales ou une perte de poids inexpliquée. Il est recommandé que tous les gens VHL soient régulièrement examinés pour les phéos.

Examen pour un phéochromocytome

Il est extrêmement important de chercher les phéochromocytomes avant d'entreprendre une opération chirurgicale quel qu'en soit la raison ainsi qu'avant d'accoucher. Faire une de ces deux expériences stressantes avec un phéo non diagnostiqué, peut être extrêmement dangereux. Si le médecin sait qu'il y a un phéo, il peut prendre des mesures préventives qui assureront la sécurité de la patiente et de l'enfant à naître.

Les analyses de sang et d'urines traditionnelles qui ne mesurent que les catécholamines sont inadéquates pour trouver la plupart des phéos. Pour diagnostiquer un phéo, on fait une première analyse biochimique de base pour mesurer les *métanéphrines* dans le sang ou dans l'urine. L'analyse que l'on préfère, est celle des métanéphrines plasmatique libres à cause de sa sensibilité plus élevée. Ceci implique de prélever un échantillon de sang et de mesurer les taux de métabolites de l'adrénaline, et les normétanéphrines, les métabolites de la noradrénaline. Plus courante est l'analyse des métanéphrines libres fractionnées dans un recueil d'urines sur 24 heure, ce qui implique de recueillir un échantillon d'urines pendant 24 heures et de l'analyser pour rechercher les métanéphrines fractionnées et les normétanéphrines.

La mesure de la normétanéphrine est de première importance car les phéos du VHL, habituellement, ne produisent pas d'adrénaline ni de métanéphrine, son métabolite, en quantité significative. La recherche des taux de *méthoxytyramine* (un métabolite de la *dopamine*) peut être utile pour évaluer l'état métastatique, même si seulement 17% des patients VHL qui ont des phéos en produisent. Si l'on a besoin de données supplémentaires ou s'il y a des symptômes d'un phéo, mais que les analyses de sang et d'urine sont négatives, on devrait faire un scanner d'imagerie anatomique.

Analyses courantes pour les Phéochromocytomes et les Paraganglions

Ci-dessous figurent les recommandations importantes qui ont été approuvées par la Société des Endocrinologues (des USA) pour examiner la présence de phéochromocytomes et de paraganglions (aussi appelés PPGL) :

- **La Surveillance des PPGL** devrait toujours comprendre la mesure des métanéphrines plasmatiques (obtenues par un échantillon de

sang) ou des métanéphrines urinaires fractionnées (obtenues à partir d'un échantillon d'urine).

- **Pour un échantillon de sang**, on recommande que le patient soit en position couchée sur le dos (= décubitus) pendant au moins 20 à 30 minutes entre le moment où l'aiguille est introduite et le moment où l'on prélève le sang. Des études ont montré que les examens de sang en position assis bien droit, aboutissent plus souvent à des résultats faussement positifs. La raison en est que la sécrétion des catécholamines par les nerfs périphériques et par la surrénale est stimulée par la position debout. Être assis droit conduit à une augmentation des niveaux de métanéphrines dans le sang en comparaison avec la position couchée sur le dos.
- Pour l'analyse d'un échantillon de sang, les intervalles de référence ci-dessus (le résultat d'analyse au-dessus duquel on voit qu'il y a un phéo) devrait être établi à partir d'un examen couché sur le dos, pas d'un examen assis, afin de minimiser le risque d'un résultat faux-négatif (qui manquerait la présence d'un phéo).

L'analyse est faite avec un *chromatographe liquide (LC-MS/MS)* (HPLC) couplé à un *spectromètre de masse* ou une *détection électrochimique* et en utilisant la norme « couché sur le dos » pour le résultat du test plasmatique. Tous les résultats positifs devraient faire l'objet d'un suivi. Le suivi peut comprendre des analyses répétées de biochimie (par exemple le *test à la chloridine*) ou un scanner TDM ou une IRM si le scanner TDM n'est pas approprié.

Dans le VHL, on doit seulement regarder l'élévation des normétanéphrines. Pour le plasma, chez les patients adultes, tout ce qui dépasse 112 picogrammes/millilitre (0.61 nanomoles/litre), selon le NIH (Institut National de la Santé, aux USA) tout ce qui est supérieur à la limite de référence devrait évoquer une suspicion. Tout ce qui dépasse 400 pp/ml (2.2 nmol/L) dans un échantillon qui est pris sur un patient couché sur le dos et décontracté (pas stressé) et pas sous antidépresseur est immédiatement hautement soupçonnable (près de 100% de probabilité). L'imagerie est alors justifiée. A l'intérieur de ces limites, la probabilité d'un phéo augmente d'autant plus que le résultat de prise de sang est élevé et on devrait envisager une augmentation de la fréquence des examens de suivi, telles les imageries.

Si ces examens chimiques indiquent la présence d'un phéo mais qu'on n'arrive pas à bien le localiser à l'IRM, une *MIBG* ou une *Tomographie par*

Emission de Positrons (*PET scan)* peuvent être recommandés. Ces imageries aident à localiser un phéo même s'il se situe en dehors des glandes surrénales.

Selon la recherche à l'Institut National de la Santé des USA, plusieurs sortes d'examens ont des taux de réussite différents pour repérer un phéochromocytome ou un paraganglíome :

- Le scan 18F-FDA PET trouve 75–92% d'entre eux
- Le scan 18F-FDOPA trouve 67–93% d'entre eux
- Le scan 123I-MIBG trouve 67–86% d'entre eux
- Le scan 18F-FDG (TDM) trouve 83–93% d'entre eux (67%, dans les surrénales)
- Le scan à l'*Octréotide* trouve moins de 50% de ces tumeurs. Notez, SVP, que le scanner à l'octréotide sera bientôt remplacé par le 68Ga-DOTA un des analogues utilisés pour les scanners TDM.

Le choix de l'un de ces examens est souvent fait en fonction de la disponibilité de telle ou telle technologie dans ce centre médical. Cependant, il faut noter que si l'examen qui a été choisi ne trouve pas le phéo, il y a quelques chances que le phéo soit là mais ne puisse être détecté par cet examen-là. On devrait demander un deuxième avis à un expert du VHL ou des phéochromocytomes.

Se préparer pour une recherche de phéochromocytome

La précision des analyses de sang ou d'urine pour l'activité des phéos dépend grandement de votre coopération dans la préparation de l'examen. Les analyses (d'urine) sont plus fiables quand les prises se font en en deux étapes : régime alimentaire avant de commencer, recueil et conservation de l'échantillon d'urine depuis le début jusqu'à la fin du processus de recueil.

Pour une mesure fiable des métanéphrines libres du plasma ou de l'urine, il n'y a pas besoin de régime spécial. L'examen de la *méthoxytyramine* plasmatique ou urinaire (3-MT libre) exige un régime pauvre en catécholamines afin de prévenir des résultats faux-positif. On trouve des catécholamines dans des fruits comme les bananes, des boissons de fruit et les noix (fruits à coques).

Il n'y a pas suffisamment de données qui suggèrent que la prise régulière de tabac ou d'alcool puisse être liée à une imprécision dans les résultats, la caféine devrait être évitée parce qu'elle peut provoquer

certains résultats faussement négatifs dans certaines analyses. Certains médicaments peuvent interférer avec la méthode de mesure que l'on utilise, alors que d'autres, comme les antidépresseurs, peuvent donner des résultats faux-positifs. Dites bien à votre médecin et au technicien si vous prenez des médicaments. Si possible, la recherche des phéos devrait être faite avant de commencer n'importe quel traitement.

Des instructions spéciales peuvent être légèrement différentes d'un labo à l'autre selon les différentes méthodes d'analyse. Suivez scrupuleusement toutes les instructions pour éviter les faux résultats.

Préparation pour l'analyse de sang

L'opération prend généralement environ 45 minutes. Il faut que vous restiez tranquille et au calme pendant 20 à 30 minutes avant que l'on ne vous prélève du sang afin de s'assurer de résultats précis. Prenez quelque chose avec vous pour rester relâché et occupé pendant que l'on vous demande de rester couché tranquillement, pendant les 20 minutes qui suivent l'introduction de l'aiguille et avant que ne commence le prélèvement.

	LIMITES SUPERIEURES	
	Normétanéphrines	**Métanéphrines**
Garçons (5-18 ans)	97 pp/ml (0.53 nmol/l)	102 pp/ml (0.52 nmol/l)
Filles (5-18 ans)	77 pp/ml (0.42 nmol/l)	68 pp/ml (0.37 nmol/l)

Tableau 4. Limites supérieures pour les intervalles de référence pour les concentrations de métanéphrines plasmatiques chez les enfants (à partir d'échantillons prélevés en position couchée, avec un cathéter). Les limites de référence peuvent varier légèrement d'un labo d'analyse à l'autre à cause des méthodes de travail.

S'il y a un souci sur des interactions avec des médicaments, il faut que le labo utilise les techniques LC-MS/MS pour analyser l'échantillon afin d'obtenir la sensibilité et la sélectivité les plus élevées dans l'examen des métanéphrines fractionnées et en particulier de la normétanéphrine.

Préparation pour l'analyse du recueil d'urines sur 24 heures

Astuce de pro : Ne commencez pas le recueil un vendredi ou un samedi. Ceci vous assure que votre échantillon sera livré au labo un jour ouvrable et pourra être rapidement traité.

1. Commencez le recueil le matin. Videz complètement votre vessie.
2. Ecrivez la date et l'heure sur le flacon. (Si un produit de conservation a été ajouté dans le flacon, faites attention de ne pas en mettre sur votre peau. Si cela arrive, nettoyez la zone immédiatement avec de l'eau.)
3. Gardez toute l'urine recueillie pendant les 24 heures qui suivent dans le flacon qu'on vous a donné, y compris le dernier spécimen fait 24 heures exactement après le début du recueil.
4. Gardez l'urine au réfrigérateur tout le temps. Vous pouvez mettre le récipient dans un sac en papier dans le réfrigérateur. Si vous devez sortir vous pouvez l'emporter dans le sac ou dans un sac à dos avec des glaçons emballés contre le flacon.
5. Ecrivez sur le flacon la date et l'heure où le recueil a été fini.
6. Apportez le recueil et les papiers au labo dès que possible après le recueil. (Les labos sont habituellement ouverts tôt le matin ou disposent d'un endroit où le déposer tôt.)

Le traitement

S'il faut une opération chirurgicale, la méthode préférée est une *adrénalectomie* partielle qui épargne le cortex. Les études ont montré que garder, même une petite quantité du cortex de la glande surrénale, si l'on doit opérer les deux glandes, facilite la gestion des suites post-opératoires. Habituellement, ceci évite le besoin d'un stéroïde de remplacement. D'un autre côté, il faut aussi reconnaître que le tissu surrénalien peut être lié à des phéos récurrents. On est rarement obligé d'enlever toute la glande surrénale pour gérer les phéos liés au VHL.

La technique opératoire du "key hole" (lit. « trou de serrure ») (la *laparoscopie*) est maintenant utilisée pour traiter les phéos. Avec cette technique, il y a moins de risques d'infection et la convalescence est beaucoup plus courte. Certains chirurgiens disposent de la technologie qui permet d'enlever simultanément les phéos situés sur chacune des deux

surrénales. Vous devriez discuter avec votre médecin de l'opération par laparoscopie ou de la chirurgie robotique.

Avant l'opération, l'équipe médicale vous prescrira des "bloqueurs" (alpha-bloquants, parfois suivis de bétabloquants), ou des médicaments qui empêchent la formation des catécholamines. Ces médicaments calmeront les effets des produits chimiques produits par les phéochromocytomes et permettront de de réaliser une opération normale sans provoquer de crise de phéos. Même si les "bloqueurs" vont vous fatiguer, leur importance est primordiale. Il se peut qu'on vous les prescrive deux semaines ou plus avant la date de l'opération.

Autre point important à envisager avant opération : il faut s'assurer que l'*anesthésiste* qui fera équipe avec votre chirurgien, a de l'expérience sur les phéochromocytomes. L'anesthésiste est chargé de gérer votre tension (artérielle) pendant l'opération. Votre chirurgien endocrinien devrait pouvoir vous dire qui fera partie de l'équipe chirurgicale.

Stratégies de gestion du régime alimentaire et de la façon de vivre pour les surrénales

Garder un régime de santé. Le stress chronique est associé à des niveaux élevés de cortisol, une hormone liée au stress qui aide à réguler la pression sanguine et le taux de sucre dans le sang, le métabolisme des graisses et des protéines et le système immunitaire.
Des taux élevés de cortisol peuvent favoriser la suralimentation et la prise de poids. Manger selon un régime équilibré et nourrissant fournit au corps tous les nutriments essentiels et peut être utile pour contrôler le poids tout en réduisant le stress et en améliorant les performances.

Une étude clinique pour évaluer l'effet de la restriction de calories pendant un mois chez des femmes de 20-36 ans en surpoids et en bonne santé, a trouvé qu'en même temps qu'une perte de poids moyenne de presque 13 livres (5,9 kg), il y avait une baisse significative de la tension, du rythme cardiaque et des niveaux de l'hormone cortisol, une amélioration de la coordination oculaire, et aucune preuve d'augmentation de stress psychologique ou physiologique. Voyez un diététicien pour concevoir le régime qui vous soit le plus approprié.

Absorbez du sel et restez hydraté. Ceux qui ont eu leurs glandes surrénales enlevées à cause d'un phéochromocytome ou qui ont une insuffisance surrénalienne (ou la *maladie d'Addison*) ont généralement besoin de plus de sel dans leur régime alimentaire. C'est parce qu'ils n'ont pas suffisamment d'hormone appelée aldostérone, qui régule les niveaux

de sodium et de potassium (sel et électrolyte) dans le corps. L'aldostérone est produite par les glandes surrénales. Si elles ne fonctionnent pas, il y a peu ou pas de production d'aldostérone. Si le niveau d'aldostérone descend trop bas, le corps perd trop de sodium.

Les gens qui produisent peu ou pas d'aldostérone sont souvent appelés « jeteurs de sel » parce qu'ils ne peuvent pas garder les niveaux de sel (sodium). Ces personnes doivent prendre des compléments pour remplacer l'aldostérone.
Même avec des compléments, garder des bons niveaux d'aldostérone peut être compliqué. Quand ces « jeteurs sel » s'entraînent fort ou passent suffisamment de temps dans une température élevée, il se peut bien qu'ils perdent trop de sel dans leur sueur et leur urine, ce qui les met dans un risque plus élevé de déshydratation. Donc, les « jeteurs sel » devraient s'assurer de boire suffisamment de liquides non sucrés et un supplément de sel pour éviter cette situation dangereuse. Les choix de bons liquides comprennent l'eau (c'est toujours le meilleur choix), l'eau de Seltz ou le soda, le thé (du thé de n'importe quelle sorte), les jus de fruits, le lait, le potage, etc.

Evitez les hydrates de carbone simples. Le cortisol est libéré par les glandes surrénales lorsque le corps a un taux de sucre faible. Les taux de sucre faibles peuvent se produire quand on saute des repas ou lorsqu'ils sont pris à des intervalles irréguliers. Manger des hydrates de carbone simples ou raffinés (comme le sucre ou la farine blanche) peut aussi provoquer une baisse du taux de sucre dans le sang parce qu'elles sont absorbées très rapidement par le corps. Au lieu d'une augmentation graduelle du sucre dans le sang, cette absorption rapide provoque un pic de taux de sucre dans le sang qui est suivi par une baisse toute aussi rapide. Ces augmentations et baisses rapides du taux de sucre dans le sang provoquent une hausse du taux de cortisol qui à son tour, déclenche le mécanisme de réponse au stress.

Faire des repas à intervalles réguliers et consommer des aliments autres que les hydrates de carbone simples peut prévenir cette augmentation du taux de cortisol. Il faut un régime alimentaire approprié, pas seulement pour contrôler le taux de sucre dans le sang et réduire les pics des taux d'hormones de stress, mais aussi pour diminuer les facteurs de risque d'autres maladies.

Limitez les stimulants. On a fait le lien entre la consommation de stimulants, comme les boissons énergisantes, le café ou les sodas et les sensations de se sentir stressé. L'effet de la caféine est connu pour

augmenter la production du cortisol et augmenter la réponse de stress. Donc, la caféine devrait être consommée avec modération ou évitée par les personnes qui sont exposées au stress chronique ou qui ont un fonctionnement diminué des surrénales. Fumer des cigarettes peut aussi augmenter le stress ; la nicotine est connue pour augmenter le taux de cortisol.

Restez positif prenez soin de vous. Une faible estime de soi et la solitude sont connues pour augmenter les taux de cortisol, alors que garder une approche positive de la vie et avoir un bon système d'entraide est associé avec un taux plus faible d'hormone de stress.

Dormez. On connait l'association sommeil - taux de cortisol, l'hormone du stress. Avoir une quantité suffisante de sommeil réparateur peut légèrement faire baisser les taux de cortisol, un sommeil perturbé ou en quantité insuffisante peut provoquer une légère augmentation du taux de cortisol. C'est pour cette raison que le manque de sommeil peut être un important facteur de risque conduisant à des maladies liées au stress.

Médication. Notez SVP, que si l'on vous a enlevé les deux glandes surrénales, il faut respecter les deux doses quotidiennes d'*hydrocortisone* et de *fludrocortisone*, et être régulièrement examiné par votre endocrinologue. Ces médicaments remplacent le fonctionnement des glandes qui vous font défaut pour équilibrer les fluides dans votre corps, maintenir votre fonction rénale, contrôler votre pression artérielle et garder votre bon état cardiovasculaire.

VHL DANS LE SYSTEME REPRODUCTIF

Les lésions VHL dans le système reproductif sont appelées cystadénomes. Un *cystadénome* est une *tumeur bénigne* avec un ou plusieurs kystes à l'intérieur qui sont plus denses qu'un simple kyste.

Des cystadénomes *papillaires* de l'épididyme peuvent survenir jusque dans 50% des cas chez les patients VHL qui ont des organes reproductifs mâles.
De la même manière, les patients VHL qui ont des organes reproductifs féminins peuvent développer des cystadénomes du *ligament larg*e. Ces lésions sont toutes les deux bénignes, bien qu'elles puissent parfois provoquer de la douleur ou de l'inconfort.

Manifestations chez l'homme

Epididyme

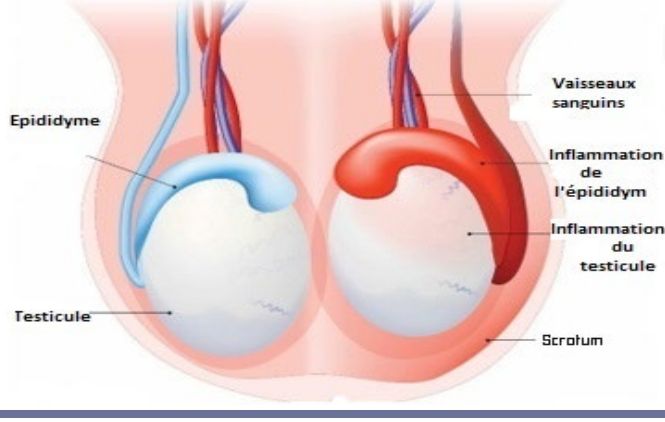


Schéma 10.
Diagramme des testicules montrant la position de l'épididyme.

L'épididyme est un petit tube enroulé, situé au-dessus et derrière les testicules sur le chemin vers les *vases déférents*, les conduits qui transportent le sperme du testicule vers la prostate.

L'épididyme est aussi long que le testicule, il est couché, avec une forme de C aplati, sur un côté. C'est un système tubulaire complexe qui réunit les spermatozoïdes et les stocke jusqu'à ce qu'on en ait besoin. Après avoir été stockés dans l'épididyme, les spermatozoïdes vont au travers des vases déférents à la prostate, où ils sont mélangés au liquide séminal qui vient des vésicules séminales, ils vont ensuite traverser la prostate pour aller dans l'urètre pendant l'éjaculation.

Le cystadénome papillaire de l'épididyme

Environ 25% des gens qui ont un système reproductif avec des organes mâles dans la population générale vont développer un petit nombre de kystes dans l'épididyme. En eux-mêmes, les kystes ne sont pas un souci et ne sont pas particulièrement remarquables.
VHL est en relation avec une sorte particulière de kyste connue sous le nom de cystadénome papillaire.

Les cystadénome papillaires de l'épididyme se produisent rarement dans la population générale. Dans le VHL, ils sont bénins et leur taille va de 0,3 à 1,7 inches (0,7 à cm à 4 cm), et peuvent survenir sur chacun des testicules. Quand ils se produisent sur les deux cela peut presque toujours constituer un diagnostic certain de VHL.

Les symptômes

Les cystadénomes de l'épididyme ont été décrits par les patients comme :

- Une grosseur dans le conduit menant au testicule
- Une petite grosseur dure sur l'épididyme
- Une grosseur comme un grain de riz sous la peau, sur l'épididyme
- Un « caillou » dans le scrotum.

Habituellement, ils ne sont pas douloureux et ne continuent pas à grossir. Si c'est douloureux, vérifiez à l'aide du médecin puisque dans certaines conditions, il peut y avoir une inflammation et même une rupture. Ces lésions se développent habituellement pendant l'adolescence ou plus tard dans la vie. Il n'est pas inhabituel qu'elles se produisent pour la première fois à la quarantaine.

Fonction sexuelle et fertilité

Les cystadénomes papillaires de l'épididyme n'interfèrent pas dans la fonction sexuelle. Dans la plupart des cas, le seul "problème" qui est associé aux cystadénomes est le léger ennui de les savoir là.

Selon leur positionnement, les cystadénomes peuvent bloquer la livraison des spermatozoïdes, ce qui peut aboutir à la stérilité. Dans certains cas, ils peuvent provoquer l'atrophie des vases déférents qui peut aussi aboutir à la stérilité. Les patients qui ont des cystadénomes papillaires de l'épididyme et qui veulent garder leurs capacités à faire des enfants peuvent recourir à la banque du sperme pour une utilisation ultérieure.

Surveillance

La meilleure façon de suivre l'évolution du cystadénome papillaire de l'épididyme est un auto-examen mensuel des testicules (autopalpation) comme cela est recommandé pour la population générale. L'auto-examen vous aide à vous familiariser avec la taille et la forme de tout cystadénome de l'épididyme et de vous assurer qu'il n'y a pas de grosseur anormale dans les testicules.

1. Faite votre auto-examen après une douche chaude. La peau du scrotum est alors détendue et douce.
2. Familiarisez-vous avec la taille, la forme et le poids normal de vos testicules.
3. Avec les deux mains faites rouler doucement chacun des testicules entre vos doigts.
4. Repérez l'épididyme. C'est une structure en forme de corde au sommet et à l'arrière de chacun des testicules. Cette structure n'est PAS une grosseur anormale, mais les cystadénomes de l'épididyme peuvent survenir dans cette structure. Notez leur forme et leur taille ; gardez-les en mémoire pour les comparaisons à venir.
5. Soyez en alerte en cas de petite grosseur sous la peau devant ou sur le côté de chacun des testicules. Une grosseur peut vous évoquer à un grain de riz cru ou un petit pois cuit.
6. Signalez tout gonflement à votre professionnel de santé.

Traitement

Bien que cela soit rarement nécessaire, on peut enlever chirurgicalement les cystadénomes de l'épididyme lorsqu'ils provoquent de l'inconfort chez le patient.

Il faut noter que l'opération du cystadénome de l'épididyme ne cause pas forcément la stérilité. Cependant la procédure chirurgicale est semblable à la vasectomie et peut aboutir à désactiver la délivrance de sperme du côté opéré. Le côté non opéré continuera à fonctionner normalement.

Cystadénome de l'épididyme et cancer des testicules

VHL n'augmente pas le risque de cancer testiculaire. Des grosseurs ou des bosses dans l'épididyme ne veulent pas forcément dire qu'il y a un cancer testiculaire, mais il faut faire examiner le patient par un professionnel de santé.

Manifestations chez la femme

Le ligament large

Le ligament large est une feuille de tissu plissé qui enveloppe les trompes de Fallope, l'utérus et les ovaires (voir Schéma 11). Il relie l'utérus aux parois et au plancher du pelvis. Les cellules de cette zone ont la même origine dans le développement de l'embryon que l'épididyme chez les personnes qui ont un organe reproductif mâle.

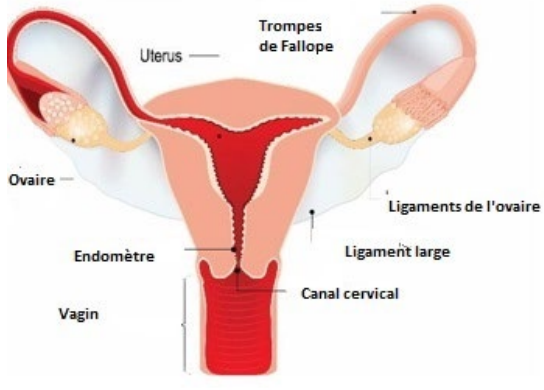


Schéma 11. Diagramme montrant le ligament large. Le ligament large est une grande pièce de tissu qui est déployé au-dessus de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires.

Le Cystadénome Papillaire du Ligament Large

Les tumeurs liées au VHL-qui surviennent sur le ligament large sont appelées *Cystadénome Papillaire Annexiel d'Origine Mésonéphrique Probable* (APMO), aussi connu comme tumeurs du ligament large.

Avoir des kystes dans cette zone est très habituel dans la population générale. Cependant, les cystadénomes papillaires surviennent rarement. Si un kyste ou une tumeur anormale apparaissent dans la zone du ligament large ou des trompes de Fallope, on devrait envisager un cystadénome associé au VHL.

Il faut que le docteur fasse un diagnostic différentiel afin de ne pas faire un surtraitement de tumeurs bénignes : on le confond parfois avec un cancer de l'ovaire.

Traitement

Bien que les symptômes soient rares les cystadénomes du ligament large peuvent être enlevés s'ils provoquent de l'inconfort chez le patient ou qu'ils augmentent le risque de stérilité.

Notez : L'information ci-dessus a trait au système reproductif biologique de la personne à sa naissance et non à son identité de genre. Les patients VHL qui sont « trans » devraient surveiller les manifestations/symptômes liés aux organes reproducteurs qu'ils avaient à la naissance.

Pour en savoir plus sur le VHL dans le système reproductif, spécialement chez les patients transgenre et transsexuels, tous ceux qui ont le VHL sont invités à partager leur expérience en participant à MyVHL : l'Etude de l'Histoire Naturelle des Patients sur vhl.org/MyVHL.

La planification familiale

Le planning familial est un sujet important et très personnel à considérer pour les gens qui ont le VHL et pour leur partenaire, puisque chacune des personnes qui a le VHL a 50 % de chances de le transmettre à chacun de ses enfants. Certains acceptent mieux l'idée d'avoir des enfants affectés par le VHL ; d'autres se font du souci ou se sentent anxieux sur le risque de transmettre la mutation. Les différentes personnes agissent et ressentent différemment ; il n'y a pas de « bonne » façon de ressentir d'avoir un enfant VHL.

Il y a différentes options possibles en matière de planification de la famille pour les individus qui ont le VHL ou qui ont un partenaire qui a le VHL et qui envisagent d'avoir des enfants. Certains de ces choix permettent d'avoir un enfant non affecté par le VHL ; les autres aident en donnant simplement plus d'information sur la grossesse. Ces possibilités sont des choix, pas des obligations, beaucoup de gens choisissent de commencer une famille sans faire aucun test génétique ni prénatal. Il faut, cependant, savoir que ces possibilités sont à VOTRE choix, et qu'elles sont disponibles si vous les choisissez.

Une rencontre avec un(e) *conseiller(e) en génétique* vous aidera à comprendre les choix possibles pour prendre la meilleure solution pour vous et pour votre famille. Les conseiller(e)s en génétique font partie d'une équipe de soins médicaux ; ils/elles donnent des informations et aident les individus et les familles affectés ou à risque de maladie génétique Les conseiller(e)s en génétique ne sont pas formés seulement

pour présenter des informations complexes, mais aussi pour donner des conseils et des références vers d'autres sources d'informations et d'aide. Ils/Elles servent de ressource centrale d'information sur les maladies génétiques pour les autres professionnels de santé, les patients et le public en général. Pour trouver un(e) conseiller(e) en génétique dans votre région, allez dans un Centre de Soins Clinique du VHL (aux USA) (vhl.org/ccc), visitez le site de la Société Nationale des Conseillers en Génétique (nsgc.org), ou parlez-en avec votre professionnel de santé. (en France, allez sur le site de PREDIR ou appelez le 01 45 21 72 01.

VHL et contrôle des naissances

Alors qu'il n'y a pas de données concluantes suggérant que le contrôle des naissances par les hormones (la pilule) n'ait aucun impact sur le VHL ou sur la croissance des tumeurs, il se peut que beaucoup de médecins recommandent aux patients VHL de réduire leur choix contraceptif à ceux qui sont sans hormones ou très faiblement dosés en progestérone. La raison en est que les hémangioblastomes liés au VHL pourraient être sensibles à la progestérone contenue dans les pilules contraceptives, les patchs, les anneaux, les implants et les injections à longue durée. Certains stérilets contiennent du cuivre et d'autres ont une faible dose de progestérone. Les stérilets au cuivre sont des contraceptifs non-hormonaux. Les stérilets à la progestérone ont une faible dose de progestérone et peuvent aussi être envisagés. Parlez-en à votre médecin pour savoir quel est le choix qui vous convient.

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire

Le Diagnostic Génétique Préimplantatoire (DPG) a été développé au Royaume Uni dans les années1980 comme alternative au Diagnostic PréNatal (DPN).

Le DPG permet à un couple de sélectionner un embryon sans la mutation VHL. Une Fécondation In Vitro (FIV) ou fécondation de l'œuf avec du sperme est réalisée en laboratoire. Quelques jours après la fécondation, une seule cellule est retirée de l'embryon qui est en train de se développer. L'échantillon de cette cellule unique est envoyé à un généticien pour faire une analyse. D'habitude, on analyse des échantillons d'au moins 4–8 embryons en train de se développer ; le résultat dit quels sont les embryons qui sont affectés par la mutation du VHL et quels sont ceux qui ne le sont pas. Un petit nombre d'embryons non-affectés peuvent alors être réimplantés dans l'utérus et la grossesse

se poursuit normalement. Les embryons sans la mutation VHL qui ne sont pas réimplantés peuvent être congelés pour une utilisation ultérieure. A ce jour, le test génétique doit être fait sur les embryons, et non pas sur les œufs et le sperme gardés en banque.

Il faut faire un rétro planning pour réaliser cela. Avant de commencer le processus de FIV, il faut préparer un test pour analyser l'état VHL de l'échantillon d'embryon. Ceci exigera d'envoyer les échantillons d'ADN au laboratoire de test. Si le parent qui a le VHL n'a pas eu de test génétique avant, il faut avoir des échantillons d'eux deux, parfois aussi d'autres proches parents pour connaitre leur mutation particulière du VHL. Une fois que cette mutation a été déterminée, le processus de FIV peut commencer. On peut, de nos jours, développer un test génétique pour la plupart mais pas tous les types de mutation VHL. Chacun des embryons qui vont être réimplantés doit être examiné pour la mutation VHL qui est présente chez le parent affecté.

FIV et DPG peuvent être coûteux : vérifiez votre couverture auprès de votre assurance maladie, spécialement en cas de VHL (en France, DPG-FIV sont gratuits). Il faut vérifier que l'assurance couvre à la fois le traitement de la fertilité qui est nécessaire pour avoir des embryons et la facture du test génétique. Il faut noter que le processus peut prendre plusieurs cycles (féminins) avant d'aboutir.

Certaines études ont montré que le processus de DPG-FIV est un processus difficile, rempli d'incertitudes, avec des prises de décision difficiles à certains moments. Il faut que les couples qui suivent un DPG reçoivent les conseils adaptés par un conseiller en génétique.

Beaucoup de couples à VHL ont utilisé la FIV. Si vous voulez approfondir cette option contactez l'Alliance VHL ou une clinique de fécondité certifiée qui fait des FIV avec la DPG (en France, appelez le Centre PREDIR, tél : 01 45 21 72 01.)
Aidez-nous SVP, à en apprendre plus, en faisant part de votre expérience de DPG sur MyVHL : l'Etude de l'Histoire Naturelle des Patients sur vhl.org/MyVHL.

La grossesse et le VHL

Il n'y a pas de réponse claire pour savoir si la grossesse a un effet sur la croissance des tumeurs. Il faut que les gens qui ont le VHL discutent de l'éventualité d'une grossesse avec leur docteur et leur équipe médicale, en particulier de ce qui pourrait se produire si les tumeurs

grossissent pendant la grossesse. Puisqu'il vaut mieux ne pas recourir à des examens qui utilisent les radiations lorsqu'on est enceinte par peur de nuire au bébé, il vaut mieux que les examens soient faits avant. Il faut aussi discuter des facteurs de risque avant de décider de devenir enceinte.

Si une patiente VHL est déjà enceinte dites-le à votre obstétricien et mettez-le en contact avec les autres membres de l'équipe médicale VHL. Soyez attentive aux symptômes et dites tout au médecin. La grossesse s'accompagne de nombreux changements dans le corps. Alors que certains sont normaux dans toute grossesse, ils peuvent présenter un souci particulier pour quelqu'un qui a le VHL.

- **Vomissements et maux de tête :** pour la plupart des femmes enceintes, il faudra faire plus que regarder de près, parce que ceux-ci peuvent aussi être des signes de tumeurs spinales ou cérébrales. Ne les ignorez pas et ne les minimisez pas, particulièrement s'ils sont excessifs ou qu'ils durent. Une légère nausée matinale est normale ainsi qu'une certaine quantité de vomi et elles sont variables pendant la grossesse. Vérifiez toujours avec votre équipe médicale s'il y a un sujet de souci.
- **Le doublement du volume du sang :** S'il y a un hémangioblastome dans le cerveau, la moelle épinière ou la rétine, l'augmentation de la circulation sanguine provoquée par la grossesse peut augmenter la tumeur pendant un certain temps. Certaines patientes VHL enceintes ont décrit une dégradation des symptômes pendant la grossesse suivie par une diminution des symptômes après l'accouchement.
- **Possibilité de déclencher un phéochromocytome existant** : Il faut faire un examen complet pour les phéos avant d'envisager une grossesse ou dès que celle-ci est connue. Ceci sera de première importance avant l'accouchement. Un phéo actif peut menacer la vie de la patiente et de son bébé. Assurez-vous de vous faire vérifier -et revérifier- pour le phéochromocytome pendant la grossesse pour éviter ces complications. On peut fermer les yeux sur les symptômes des phéochromocytomes pendant la grossesse, avec l'idée que l'élévation de la pression artérielle est due à la prééclampsie ou une autre cause. Des phéos non-diagnostiqués peuvent augmenter le risque de mort parentale. Cette mortalité parentale s'élève à cause des difficultés liées au phéochromocytome, dans le contrôle de la pression artérielle. Par exemple, une tension artérielle élevée peut aboutir à la séparation prématurée du placenta dans l'utérus, posant

un problème mortel pour la patiente et le fœtus. Des phéos ont été enlevés en toute sécurité pendant certaines étapes de la grossesse, mais il vaut mieux les enlever avant la grossesse.

- **La charge supplémentaire sur votre colonne vertébrale due au poids du fœtus :** Selon les kystes ou tumeurs déjà présents dans la moelle épinière, ce stress supplémentaire peut provoquer une aggravation des symptômes.
- **La charge supplémentaire de fluides dans vos reins :** Assurez-vous que vos reins fonctionnent normalement.

C'est parce que certains changements pendant la grossesse peuvent masquer des symptômes et des signes de tumeur qu'il est important de savoir ce qui se passe avant que ces changements ne commencent. Les instructions pour la surveillance en cas de grossesse comprennent :

- Faire faire une auscultation générale, avec en main, votre historique médical ainsi que la mesure de la tension et du rythme cardiaque prises avant la conception.
- Disposer d'une IRM abdominale, cerveau et moelle épinière avec et sans agent de contraste, faite avant la conception. Si vous étiez déjà enceinte toute nouvelle IRM nécessaire ne devrait être faite que SANS agent de contraste.
- Avoir recherché un phéochromocytome par l'analyse des métanéphrines libres plasmatiques ou l'analyse des métanéphrines urinaires (recueil sur 24 heures) avant la conception.
- Faire un examen avec dilatation de la rétine pour la recherche d'hémangioblastomes, avant la conception et tous les 6-12 mois ensuite.

Anesthésie pendant le travail (d'accouchement) : Il y a un risque théorique que les hémangioblastomes de la moelle épinière puissent se rompre avec l'anesthésie mais il y a très peu de lésions dans la région lombaire de la moelle épinière. Donc, si les hémangioblastomes ne sont pas dans la région lombaire, le risque pendant l'anesthésie épidurale est probablement faible. Il est important d'avoir déjà réalisé l'imagerie avant d'administrer l'anesthésique. Certains anesthésistes ne donnent pas à la patiente qui a des hémangioblastomes dans la

moelle, la possibilité d'une épidurale. L'anesthésie générale parait sûre lorsqu'elle est faite en urgence.

- Environ 2–3 mois après la naissance du bébé, faites un autre examen général pour vérifier tout changement dans votre état de santé. De nouveaux symptômes ou de nouvelles complications ou lésions dans le système Nerveux Central (SNC) peuvent survenir postpartum et donc la patiente VHL devrait être examinée avec soin, spécialement si tout nouveau symptôme apparait.
- Afin de mieux comprendre les effets de la contraception, de la grossesse et de l'accouchement et des traitements hormonaux de substitution, sur les lésions du VHL, nous vous invitons à faire part de votre expérience en participant à MyVHL : l'Etude de l'Histoire Naturelle des Patients sur vhl.org/MyVHL.

VHL DANS LES OREILLES

Le Sac Endolymphatique

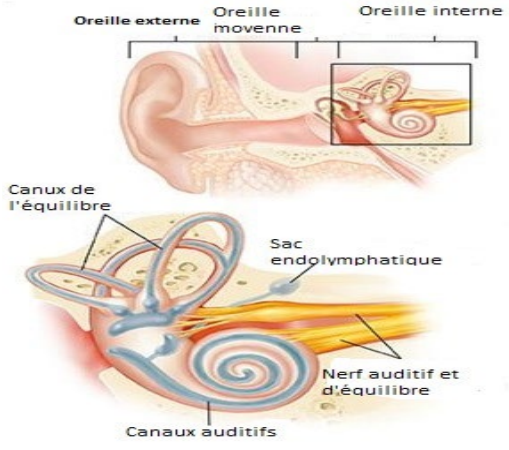


Schéma 12. Diagramme de l'oreille interne, montrant le Sac Endolymphatique (SEL). Illustration par courtoisie de StayWell's image "Anatomie de l'oreille interne" (83596)

Le canal endolymphatique va de l'oreille interne, à l'arrière de la surface de l'os pétreux, à la base du crâne et finit sous la *dura*, sous forme d'une extension aplatie, appelée sac endolymphatique (voir schéma 12). Cette minuscule structure est remplie d'un fluide (appelé endolymphe) et possède un délicat système de contrôle de la pression qui est responsable de l'équilibre.

Une *TSEL* est une lésion qui se forme dans le sac endolymphatique derrière l'oreille interne. Elle se produit chez environ 15% des gens qui ont le VHL. Elle est souvent confondue avec la *maladie de Ménière*, une autre maladie provoquée par une perturbation dans cette zone.

Surveillance

Les conseils pour la Surveillance du VHL (voir ci-dessus p 25, vhl.org/surveillance-guidelines) contiennent une recommandation disant que chaque personne qui a le VHL devrait réaliser un audiogramme chez un audiologiste tous les deux ans, à partir de l'âge de 11 ans, pour enregistrer l'état de son audition et vérifier qu'il n'a pas changé. En plus, chaque personne qui a le VHL devrait avoir une imagerie de départ : une IRM haute résolution avec des tranches de 1 mm d'épaisseur, du *canal auditif interne*, après l'âge de 15 ans (lorsque les os de la tempe sont matures). Cette imagerie sera ajoutée aux IRM du cerveau et de la moelle épinière pour les patients qui ont entre 15 et 20 ans.

Si vous ressentez un changement dans votre audition ou d'autres indications de problèmes à l'oreille interne, vous devriez vous faire suivre par un otorhinolaryngologue spécialisé. Les patients qui n'ont jamais eu de signes ou de symptômes de TSEL peuvent arrêter les audiogrammes à partir de l'âge de 65 ans.

Symptômes

Les gens qui ont des TSEL témoignent de changements dans leur audition, allant d'altérations subtiles dans la "texture" de l'audition à des pertes profondes d'audition. La perte d'audition peut survenir soudainement ou graduellement sur une période de quelques mois. En cas de perte d'audition, il faut agir rapidement s'il y a quelque chance de la préserver. Une fois que l'audition est perdue, il est très difficile de la récupérer. D'autres symptômes peuvent comprendre le *tinnitus* (tintement dans les oreilles), le *vertige,* l'étourdissement, la sensation d'oreille bouchée ou de faiblesse des muscles faciaux.

Il y a un cas décrit où une infection chronique de l'oreille était le premier signe de TSEL chez un enfant de 6 ans qui avait le VHL.

Traitement

Lorsque la TSEL est visible à l'IRM, il faut envisager une opération chirurgicale afin de prévenir la progression de la maladie et la perte d'audition. Une exérèse chirurgicale arrêtera les dommages supplémentaires et peut parfois être faite sans dommages pour l'audition ou l'équilibre. Cette délicate microchirurgie demande normalement une équipe composée d'un neurochirurgien et d'un neurootologue sur un plateau qui réalise beaucoup d'opérations de l'oreille interne.

Il y a parfois des situations où l'audition peut être affectée même s'il n'y a pas de tumeur visible à l'IRM. On a vu des petites tumeurs (inf. ou égales à 2 mm), trouvées lors d'opérations, affecter l'audition.
Aidez-nous à mieux comprendre les TSEL en participant à MyVHL sur : vhl.org/MyVHL.

VHL DANS LE FOIE

Le foie est un organe situé dans la partie supérieure de l'abdomen. Il fabrique des produits chimiques et des hormones qui sont impliqués dans la digestion, le métabolisme, la désintoxication, le stockage du glycogène et la décomposition des cellules rouges du sang. La bile, produite par le foie, est stockée dans la vésicule biliaire qui est juste en dessous (voir schéma 13)

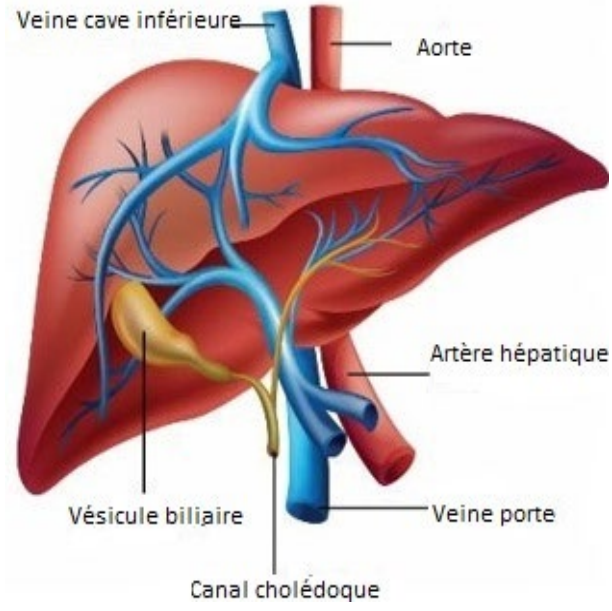


Schéma 13. Diagramme du foie.

Manifestations liées au VHL

Les études ont trouvé qu'environ 17% des gens qui ont le VHL vont développer des kystes multiples dans le foie, appelé kystes hépatiques simples. Ces lésions, relativement habituelles sont *asymptomatiques* et ne deviennent pas malignes. On peut les voir à l'IRM, au scanner ou à l'*échographie*.

Environ de 2 à 7% de la population générale a des kystes hépatiques simples, mais l'existence de kystes multiples est plus habituelle chez les patients qui ont certaines maladies dont le VHL, la *maladie polykystique du foie* et la *maladie polykystique des reins*. Les hémangioblastomes du foie sont très rares mais peuvent se produire chez des patients VHL.

Les autres lésions non liées au VHL, asymptomatiques et bénignes, retrouvées dans le foie, comprennent des adénomes du foie (3%) et des *hémangiomes* du foie (7%). Notez SVP, que les hémangiomes du foie qui peuvent se produire dans la population générale ou chez des patients VHL, sont différents des vrais hémangioblastomes du foie.

Faites profiter la communauté VHL et aidez-nous à en apprendre plus sur le VHL dans le foie en participant à MyVHL, sur vhl.org/MyVHL.

VHL DANS LES POUMONS

Les poumons sont situés dans la poitrine et sont les organes principaux du système respiratoire permettant aux gens de respirer (voir Schéma 14). Respirer est le processus par lequel l'air qui a de l'oxygène est attiré à l'intérieur des poumons, suivi par l'expulsion du dyoxide de carbone.

Manifestations liées au VHL

VHL est associé avec des kystes bénins dans les poumons. Au début, quand on les a remarqués au NIH (ministère américain de la santé) on a fait des biopsies. Toutes ces lésions étaient bénignes, sans aucune métastase venant d'autres organes. La présence d'un hémangioblastome dans les poumons est une manifestation possible et rare chez les patients VHL.

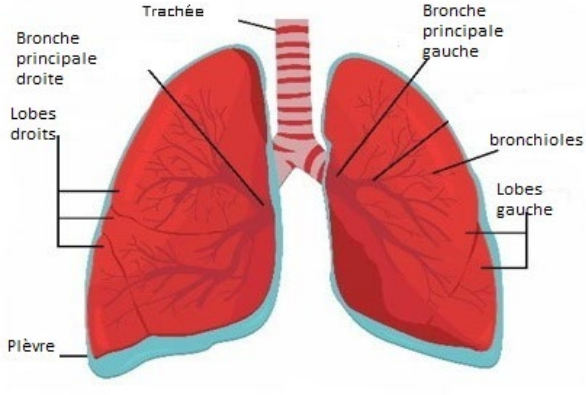


Schéma 14. Diagramme des poumons.

A ce jour, le pourcentage de patients VHL qui ont ces kystes bénins n'est pas connu parce qu'il n'y a eu qu'un petit nombre de descriptions dans la littérature médicale.
SVP, augmentez nos connaissances sur les manifestations du VHL aux poumons en participant à MyVHL, vhl.org/MyVHL.

CHAPITRE 3

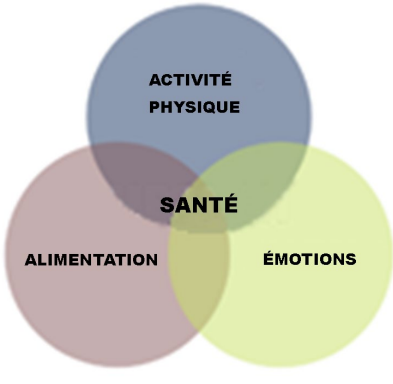
VIVRE EN BONNE SANTE POUR LA FAMILLE VHL

Que l'on soit patient, soignant ou membre de la famille, il y a de nombreux facteurs qui affectent notre santé. Certains que nous ne pouvons pas maîtriser, comme la prédisposition génétique ou l'âge, mais on peut maîtriser des changements dans sa façon de vivre.

Il y a trois facteurs qui peuvent être maitrisés et qui peuvent influencer l'état de santé de chacun :

1. Quantité de mouvements
2. Ce que l'on mange
3. Comment chacun prend soin de ses Emotions.

Tous les choix du quotidien influencent sa propre santé et son bien-être. Choisir d'être actif, de manger des nourritures saines et d'améliorer son bien être émotionnel sont les investissements les plus importants à faire dans la vie. Efforcez-vous d'avoir la meilleure santé possible dans tous les domaines, en faisant des choix réfléchis de bonne santé. Prenez votre vie en charge !



Rien n'est plus important que prendre soin de soi. Gardez du temps pour vous, tous les jours et pour cela – soyez actif, profitez de vos passe-temps et passez du temps avec la famille et les amis.

- Efforcez-vous de garder en équilibre vie personnelle et vie de travail
- Prenez du temps pour les relations importantes dans la vie
- Demandez de l'aide aux autres en cas de besoin
- Trouvez les moyens pour soulager le stress tels que faire de l'exercice et les techniques de relaxation
- Gardez l'esprit ouvert pour essayer des choses nouvelles : un passe-temps ou une activité

- Gardez l'esprit ouvert pour parler avec un médecin qui peut vous indiquer des moyens ou vous donner des conseils quand vous en avez besoin. Ce docteur peut être le médecin de famille.

Gardez à l'esprit qu'il en va des changements de façon de vive comme des « travaux en cours » et que les changements durables demandent du temps. Fixez-vous des objectifs faciles à ajouter dans votre quotidien afin de les réaliser.

Le VHL expose une personne à un risque plus élevé de *cancer*, en particulier au Carcinome des Cellules Rénales (CCR). Un individu affecté par le VHL a un risque de base plus élevé que quelqu'un d'autre dans la population générale, à cause de sa prédisposition génétique. On a aussi noté que les adultes qui ont une taille supérieure de 10 cm à la moyenne, ont un risque plus élevé de CCR. D'autres facteurs environnementaux et de façon de vivre peuvent contribuer au risque de CCR, le tabac, l'hypertension et l'obésité (définie par le tour de taille) sont les facteurs de risques majeurs environnementaux et de façon de vivre, alors que les régimes alimentaires riches en légumes et pauvres en viande rouge abaissent le risque. En prenant des mesures pour avoir une façon saine de vivre et éviter les risques connus de cancer, on peut le réduire autant que possible.

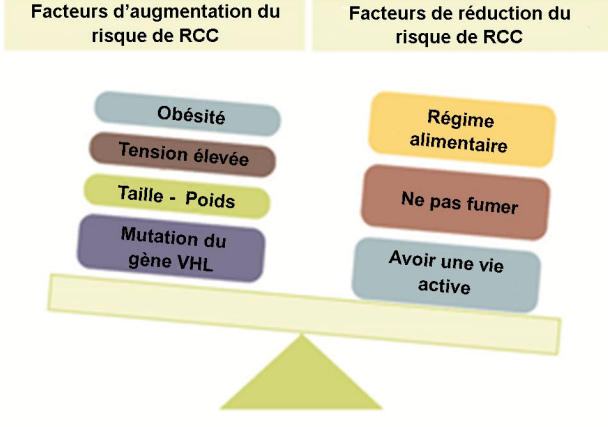


Schéma 15. Facteurs qui augmentent/diminuent les risques de CCR : Diagramme par l'Alliance VHL ©2015

Discutez avec un professionnel de santé avant de faire tout changement majeur dans votre façon de vivre.
Il est important de vivre sainement, mais être en bonne santé veut dire des choses différentes pour chacun d'entre nous. Certains régimes alimentaires pourraient ne pas être adaptés pour des personnes qui ont

le VHL dont celles ayant des problèmes de fonctionnement des glandes surrénales, du pancréas ou des reins. Une personne qui est handicapée physique, peut devoir se limiter à des exercices physiques modérés. Rencontrez un médecin ou un professionnel de santé avant de faire tout changement significatif dans votre façon de vivre ou en cas de préoccupations concernant vos capacités physiques.

TABAC ET VHL

L'un des risques majeurs connus pour beaucoup de maladies est le tabac.
Les gens qui fument ont aussi un risque plus élevé de complications post-opératoires. Fumer n'est pas seulement dangereux pour le fumeur, mais le tabagisme passif est dangereux pour ceux qui les entourent. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO) de l'ONU, le tabac tue 6 millions de personnes chaque année, parmi lesquelles un dixième meurt de tabagisme passif. Pour chacun, au domicile, il faut éliminer la contamination due aux nombreux gaz toxiques qui sont dans la fumée parmi les 4 000 produits chimiques qu'elle contient, dont au moins 50 sont connus comme cancérigènes.

Fumer est reconnu comme facteur accélérant le cancer, le cancer du rein, en particulier. Les études des tumeurs des reins dans la population générale indiquent que les patients qui fument, spécialement les hommes, ont plus de tumeurs que ceux qui ne fument pas et que ces tumeurs grossissent plus vite. 10 ans après qu'un individu ait arrêté de fumer, ces risques élevés sont diminués.

Le vapotage et les e-cigarettes ne devraient pas être considérés comme des alternatives saines du tabac On ne devrait pas non plus les considérer comme des moyens pour arrêter de fumer. Les études montrent une grande variabilité dans les niveaux de nicotine et autres produits chimiques qui peuvent les rendre dangereux pour leur utilisateur.

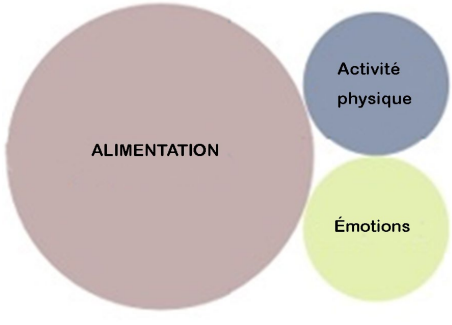
Souvent, les gens fument pour combattre le stress. Les fumeurs qui ont le VHL et les membres de leur famille, surtout dans les moments de tension, devront remplacer le tabac par une autre méthode saine de gestion du stress. Les groupes d'entraide, un copain au téléphone ou des textos quotidiens sont des moyens pour garder le bon chemin. Des collations saines peuvent aider à soulager le réflexe main-bouche qui souvent accompagne le geste de fumer.

L'objectif final est de sortir le tabac de la maison et de la vie de chacun. C'est important pour la santé de chacun, ainsi que pour la famille entière.

LE REGIME ALIMENTAIRE

Note : Voici des suggestions à caractère général et qui pourraient ne pas être adaptées pour ceux qui ont de l'insuffisance des surrénales, des reins ou du pancréas. Voyez SVP les suggestions spéciales dans chacun des paragraphes (ci-dessus) et coopérez avec votre équipe médicale.

L'alimentation en général



Le rôle du régime alimentaire et de l'alimentation dans l'abaissement du risque de développer un cancer a été étudié et discuté depuis presqu'un siècle. La Société Américaine du Cancer a publié un Guide qui comprend des recommandations pour vivre en bonne santé tout en réduisant le risque de cancer. L'obésité, évaluée en utilisant l'Indice de Masse Corporelle (IMC), augmente le risque de Carcinome des Cellules Rénales. La consommation d'*antioxydants* (vitamines C et E, *et de caroténoïdes), la vitamine D et l'alcool avec modération, en même* temps qu'une augmentation de l'activité ou de l'exercice physique, ont été présentés comme éléments qui protègent des CCR.
Des prises plus importantes de fruits et de légumes protègent contre les CCR et contre le cancer du pancréas. A moins que ce ne soit recommandé par une équipe médicale, il est préférable de ne pas utiliser de compléments (alimentaires) mais plutôt de faire confiance aux aliments complets, pour se procurer le bon équilibre de vitamines et minéraux essentiels.

Manger sainement n'est pas une simple question de philosophie de régime, de volonté de rester idéalement mince ou de se priver de ses plats préférés. C'est plutôt de se sentir en pleine forme, d'avoir plus

d'énergie, de stabiliser son humeur et de se garder en aussi bonne santé que possible. C'est tout ce que l'on peut réussir à faire en apprenant quelques bases de nutrition et en les utilisant de façon telle que ça marche. Essayez d'augmenter la gamme de vos choix d'aliments sains et apprenez à vous organiser pour créer et garder un régime alimentaire savoureux et sain.
Pour vous lancer avec des chances de succès, pensez à organiser un « bon » régime alimentaire en effectuant de petites étapes gérables plutôt qu'un grand changement radical. Si on aborde les changements graduellement et avec détermination, on aura vraisemblablement un « bon » régime alimentaire plus tôt que prévu.

Souvent, les gens pensent « manger sainement » comme une proposition tout ou rien mais c'est une base-clé pour tout régime alimentaire de santé. L'objectif de manger sainement est de développer une alimentation que l'on puisse conserver tout au long de la vie, pas juste quelques semaines ou quelques mois ou jusqu'à ce qu'un certain poids ait été atteint. Essayez de penser la modération comme un équilibre. Tout le monde a besoin d'un équilibre d'hydrates de carbone, de protéines, de graisses, de vitamines et de minéraux pour maintenir son corps en bonne santé.

Une alimentation saine, c'est plus que les aliments dans l'assiette : c'est aussi comment chacun pense l'alimentation. On peut apprendre quelles sont les habitudes alimentaires qui vous gardent en bonne santé. Il faut ralentir et penser à ce qu'on mange plutôt qu'à avaler quelque chose entre deux réunions ou sur le chemin pour reprendre les enfants. La nourriture ne devrait pas non plus être une récompense pour soi ou pour les autres

Le Plateau pour une Alimentation Saine (Schéma 16, page suivante) de l'école de santé publique de Harvard contient les derniers éléments que l'on a appris sur la nutrition, la santé et la prévention du cancer. Ce que l'on mange affecte comment on se sent.

Prendre pour base des aliments végétaux comme les fruits, les graines entières et les légumes (tels que les haricots) et choisir des aliments et des boissons nourrissants est une des meilleures façons de rester en bonne santé.

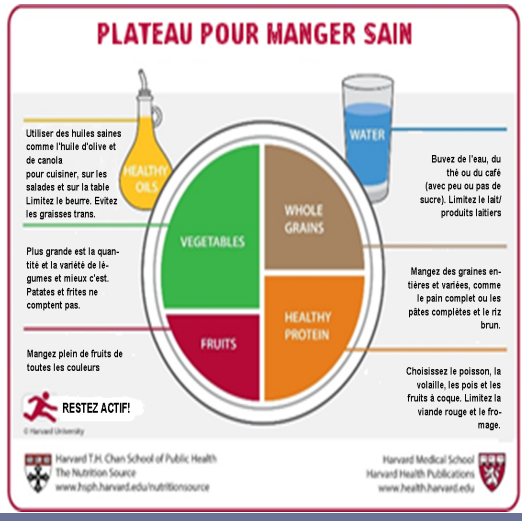


Schéma 16. Assiette pour manger sai
Source : Willett et al., Harvard School
Public Health, 2011.

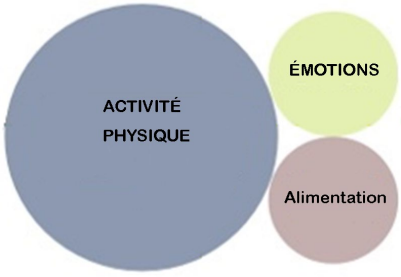
Sucre et Cancer : y a-t-il un lien ?

Pas un lien direct, non. Le sucre n'entraine pas le développement plus rapide du cancer ni sa propagation.
Cependant, un régime alimentaire qui provoque des changements rapides dans les taux de sucre dans le sang a été associé avec à la fois un risque de cancer plus élevé (cancer colorectal et de l'endomètre) et de moins bons résultats. L'effet des aliments sur les niveaux de sucre dans le sang est mesuré par le *taux de glycémie.* Le taux de glycémie est calculé sur la base d'une portion d'aliment : un aliment comme une orange peut contenir du sucre (mesuré par le taux de glycémie), mais la quantité absorbée en une portion ne demandera pas que votre corps libère beaucoup d'*insuline* pour le digérer.

Les aliments qui ont une *charge glycémique* plus faible apportent une libération d'énergie plus stable et peuvent vous éviter d'avoir vite faim après avoir mangé. Ces aliments ne provoquent pas de pics dans vos taux d'insuline, ce qui pourrai être un facteur de risque pour le développement du diabète de type II.

L'ACTIVITE PHYSIQUE

Soyez physiquement actif(ve) au moins 30 minutes par jour, tous les jours.



Il a été démontré que l'activité régulière diminue le risque de cancer et améliore les résultats (des traitements) pour ceux/celles qui ont un cancer. L'activité physique améliore aussi la fatigue liée au cancer, l'anxiété, l'estime de soi, le fonctionnement physiologique et plusieurs aspects de la qualité de vie dont le soulagement du stress.
L'exercice peut aussi augmenter la force musculaire et améliorer l'apparence corporelle en même temps que réduire le risque de maladie cardiaque et de diabète.

Il n'y a pas de preuves qui indiquent que les patients VHL doivent limiter leurs activités physiques d'aucune manière, à l'exception des courtes périodes qui suivent les traitements ou les opérations.

Parlez avec un professionnel de santé de votre résistance à l'exercice. Un exercice modéré est de toute façon bon pour tous, mais il n'est pas bon d'en faire trop.

Faire de l'exercice est important pour tout le monde, à tous les âges. Il faut prendre l'habitude d'une activité physique régulière dès l'enfance. Les Centres pour le Contrôle des Maladies (CDC) (aux USA), recommandent une heure ou plus d'activité physique par jour, pour les enfants et les adolescents. Cette activité physique doit comprendre de l'activité aérobie (marcher, courir ou nager), du renforcement musculaire (gymnastique ou gymnastique rythmique), du renforcement osseux (exercices de musculation). Même si beaucoup d'enfants et d'ados suivent ces recommandations (une bonne partie ne le fait pas), il faut les encourager à avoir des activités sportives et récréatives afin de s'assurer qu'ils remplissent ces objectifs.

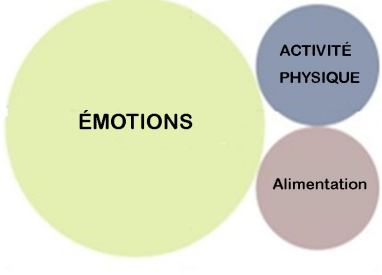
Les recommandations pour les adultes par l'Association Américaine pour le Cœur recommandent au moins 30 minutes d'activité aérobie, 5 jours par semaine, plus une activité de renforcement musculaire (d'intensité modérée à forte) au moins 2 jours par semaine. Le temps total recommandé peut être effectué en 2 ou 3 séances de 10 à 15 minutes, ce qui permet de faire de courtes marches, pour remplir votre objectif d'exercice aérobie.

Une étude publiée dans le Journal de Médecine et Science dans le Sport et l'Exercice a trouvé que les gens âgés de 60 ans et plus doivent s'entraîner plus que ceux qui ont moins de 60 ans, pour conserver leur masse musculaire. Cependant, il peut s'avérer que les entraînements soient difficiles pour ceux qui font partie du groupe d'âge 60-75 ans, spécialement du fait que les articulations risquent plus souvent une blessure à un âge avancé. Des activités et des exercices à faible impact qui ne demandent pas d'équipements spéciaux, ou de gym peuvent y contribuer et donner à tous des chances de faire de l'exercice de façon accessible et réalisable.

L'activité physique régulière peut vous aider à conserver une pensée, des capacités d'apprentissage et des compétences de jugement pointues, à ces âges. Cela peut aussi diminuer le risque de dépression et pourrait améliorer le sommeil. La recherche a montré que faire des activités aérobies ou un mélange d'aérobie et de renforcement musculaire 3 à 6 fois par semaine, pendant 30 à 60 minutes, peut avoir des effets bénéfiques en matière de santé mentale. Certaines preuves scientifiques ont aussi montré que même une activité physique moindre peut être profitable.

Une recherche récente indique qu'en plus de l'exercice régulier, il peut aussi falloir éviter les longues périodes assis. Ceci veut dire qu'autant que possible, il faut se tenir debout ou bouger au lieu d'être assis. On peut faire de l'exercice en regardant la télévision ou en travaillant à l'ordinateur debout ou en ayant une réunion en marchant. On vous recommande de vous lever et de bouger 1 à 3 minutes toutes les demi-heures.

LA SANTE EMOTIONNELLE



Le stress peut surgir partout dans la vie.

Il peut venir de la frustration causée par un embouteillage routier ou d'une dispute avec un partenaire. Le stress peut être provoqué par des soucis d'argent ou une alerte de santé. Il est inévitable pour tous, en particulier pour quelqu'un qui est directement ou indirectement touché par une Affection de Longue Durée (ALD) comme VHL.

Des sentiments d'anxiété ou des soucis peuvent se produire en réponse au stress que vous percevez. Anxiété ou soucis peuvent être provoqués

par des évènements comme un diagnostic, les décisions à prendre sur une date d'opération et des pensées sur l'avenir de votre santé. La "Scanxiety" (lit : « angoisse du scanner ») est connue pour être un phénomène qui se produit quand on se prépare pour les examens annuels, aussi bien que lorsqu'on attend les résultats d'examens. Cela peut avoir un coût physique et émotionnel.

L'esprit humain est câblé avec un système d'alarme pour nous protéger. Quand le cerveau perçoit une menace, il envoie un signal au corps de libérer des hormones pour alimenter sa capacité de réponse. On a appelé cela la réponse "fight-or-flight" (lit : "combattre-ou-fuir"), une réaction physiologique est actionnée par le cerveau en réponse à un élément stressant. Lorsque la menace ou la source de stress a disparu, ce système signale au corps de revenir à un état normal, relâché (relax). Malheureusement, le stress incessant de la vie moderne (et en particulier pour ceux qui sont confrontés à une Affection de Longue Durée, ALD) fait que le système d'alarme se coupe rarement. La gestion du stress offre une série d'outils pour remettre à zéro le système d'alarme.

Le stress est un fait de vie. Mais c'est vous qui décidez comment il affecte votre vie. Vous pouvez réagir aux effets dommageables du stress en faisant appel au riche potentiel de votre corps pour s'autoréparer. Le programme de Coaching du Bien-être de l'Alliance VHL peut vous aider à développer de bonnes techniques pour gérer le stress (vhl.org/wellness-coaching).

Le Stress

Qu'est-ce que le Stress ?

Le mot stress décrit ce que les gens ressentent quand ils sont sous une pression mentale, physique ou émotionnelle. Le stress c'est les exigences que les gens perçoivent, les signaux de détresse (anxiété, dépression, soucis) sont la réponse émotionnelle à ces facteurs de stress. Même s'il est normal de faire l'expérience de certains hauts niveaux de stress, de temps en temps, il peut arriver que les gens qui font l'expérience de niveaux de stress élevés ou qui en font l'expérience de façon répétée, sur une longue période, développent des problèmes de santé (mentale et/ou physique).

Le corps répond à la pression physique, mentale ou émotionnelle de la même façon : en libérant des hormones (telles l'*épinéphrine* et la *norépinéphrine* produites par les glandes surrénales) qui augmentent la pression artérielle, accélèrent le rythme cardiaque et augmentent le taux de sucre dans le sang. Ces changements aident la personne à agir avec

plus de force et plus de vitesse pour échapper à une menace perçue. Le *cortisol* est une hormone qui aide à réguler la réponse inflammatoire dans le corps. Le cortisol est produit par les glandes surrénales, en réponse au stress. Dans les circonstances normales, le taux de cortisol devrait être élevé le matin et tomber dans le cours de la journée. Mais les études ont montré que chez les personnes qui ont du stress chronique ou qui ont des symptômes dépressifs, le taux de cortisol reste élevé tout au long de la journée, avec une diminution moindre que la normale, en soirée. Aux gens qui vivent sans surrénales ou qui sont en insuffisance surrénalienne, il est obligatoire de donner des substituts stéroïdiens.

Nous faisons tous l'expérience du Stress

Même si certains évènements peuvent être plus stressants que d'autres, les personnes moyennes sont confrontées au stress dans le quotidien. Le stress des activités et des responsabilités du quotidien est souvent augmenté par les facteurs de stress venant des maladies génétiques chroniques comme le VHL.

Vivre avec le VHL ou avoir un être cher touché par le VHL peut être une source significative de stress. VHL est un défi pour toute la vie, qui s'impose non seulement aux patients mais à chacun des membres de son foyer. Même si des symptômes ou des soucis liés au VHL n'affectent pas votre présent, ils viendront et il faudra s'en occuper. Se sentir hors de soi et ne pas savoir à quoi s'attendre, peut mettre une quantité significative de stress sur quelqu'un qui, par ailleurs, supporte les problèmes de santé qui viennent avec le VHL. Gérer le stress de vivre avec VHL et/ou prendre soin de quelqu'un qui est affecté par VHL, est une partie importante du fait de s'occuper de soi.

Joignez-vous à une ligne d'appel pour évacuer les frustrations en compagnie d'autres personnes qui sont dans votre situation et pour avoir des idées utiles. Des groupes d'entraide de patients sont accessibles « online » comme le groupe Facebook de VHLA (facebook.com/groups/ VHLawareness). L'Alliance VHL offre aussi de nombreux appels d'aide et de discussion tels que :

- VHL Patient/Caregiver Call - vhl.org/ptcgcall
- Parents of VHLers Call - vhl.org/parentscall

- VHL Low/No Vision Call – vhl.org/lownovisioncall

Pour en savoir plus sur les aides disponibles, visitez le site web sur vhl.org/ support ou contactez VHLA (617.277.5667 x4). En France, VHL France a mis en place une ligne d'écoute : 04 50 65 02 61

Comment le Stress affecte-t 'il notre santé ?

La recherche a montré que les gens qui vivent un stress intense et sur une longue période peuvent avoir des problèmes digestifs, des problèmes de fécondité, des problèmes urinaires et un système immunitaire affaibli. Les gens qui vivent avec un stress chronique sont aussi plus enclins aux infections virales comme la grippe et les refroidissements et risquent plus d'avoir des maux de tête, des troubles du sommeil, de la dépression et de l'angoisse. Le stress empêche le corps de réagir au cortisol et l'hormone perd son efficacité à réguler l'inflammation. L'inflammation est une bonne chose quand elle est déclenchée en tant qu'effort du corps pour combattre l'infection, mais l'inflammation chronique peut favoriser le développement et la progression de beaucoup de maladies dont la dépression, les maladies cardiaques, le diabète et le cancer.

L'accumulation de stress peut souvent alimenter ou provoquer l'anxiété et la dépression. S'entrainer aux techniques de management du stress peut aider à soulager l'angoisse et les symptômes de dépression ; cependant, il faut chercher des conseils auprès d'un professionnel reconnu dont votre médecin traitant. Ils peuvent vous recommander une combinaison de médicaments et de conseil psy, ainsi qu'un programme de formation corps-esprit ou d'autres approches de management du stress.

Y a -t'il un lien entre le Cancer et le stress émotionnel comme l'anxiété et la dépression ?

Même si la recherche des liens entre stress et les facteurs de risque de cancer est controversée, le stress est connu pour affecter les processus biologiques primordiaux qui aident à contrôler le développement du cancer.

Une équipe de chercheurs conduite par le Dr. Lorenzo Cohen, Professeur et Directeur du programme de Médecine Intégrative de l'Université du Texas, Centre MD Anderson du Cancer, a trouvé que les symptômes de dépression chez un groupe de patients qui ont des CCR (Carcinomes des Cellules Rénales) à un stade avancé, étaient associés avec

une augmentation du risque de mortalité. Le mécanisme probable trouvé par l'étude, était que les patients qui ont une maladie chronique et des symptômes dépressifs avaient des taux de cortisol plus élevés que la normale, ce qui est associé avec un risque plus fort de mortalité. L'équipe a aussi trouvé une expression accrue du gène inflammatoire chez la plupart des patients déprimés.

Le VHL et la détresse familiale

Il faut parler avec sa propre famille de ce que l'on ressent. De façon générale, ces discussions ne sont par un poids pour les autres ; c'est une façon d'aider les autres à comprendre, aider et participer. En général, si on fait face au VHL ensemble, cela peut être moins stressant pour chacun. On ne devrait jamais se sentir obligé de se retenir pour demander de l'aide ou des conseils. VHL n'est pas une punition ; c'est un état médical. Ce n'est pas de sa faute, ni quelque chose que l'on puisse contrôler.

Une étude de 2010, aux Pays Bas, a évalué la fréquence de la détresse chez les membres des familles VHL et a repéré les facteurs qui sont associés de façon significative avec une telle détresse. Environ 40% des membres des familles VHL ont déclaré avoir un niveau significatif de détresse. Ce niveau de détresse a été rapporté par 50% de ceux qui sont porteurs et, ce qui est intéressant, par 36% de ceux qui ne sont pas porteurs. Avoir perdu un parent du premier degré à cause du VHL pendant l'adolescence était un facteur significatif dans l'augmentation de la détresse. C'est pourquoi, les auteurs recommandent de faire spécialement attention aux personnes qui ont perdu un proche parent par le VHL, dans leur adolescence.

Le stress et les relations

Vivre avec le VHL peut être très stressant. Ce sont des défis très réels, mentaux et physiques, qui viennent avec la maladie, avec ses effets et avec ses traitements. Les individus qui sont affectés par le VHL peuvent ressentir la peine de différentes façons. Il est normal de passer par les étapes du déni, de la colère, de la culpabilité et d'autres émotions douloureuses. Il est naturel de ressentir plus de besoin et d'éprouver de la colère quand votre famille ne comprend pas immédiatement ce dont vous avez besoin.

Les membres non-affectés de la famille ressentiront eux-mêmes de la peine, de la colère et de la culpabilité. Il se peut que les enfants non-affectés soient en colère parce que les enfants affectés retiennent toute l'attention (de la famille), ou qu'ils se sentent coupables de ne pas avoir le

VHL. Affectés ou pas, les enfants ont souvent des peurs non-dites qui peuvent sortir sous forme de mauvais comportement ou de problèmes de réussite scolaire. Les écoles ont souvent un(e) assistante sociale ou des psychologues scolaires auxquels on peut faire appel pour aider les enfants. Dans certaines régions, il y a des groupes d'entraide pour les enfants dont les familles sont affectées par le cancer ou par une maladie chronique.

On peut utiliser « Le Manuel VHL, Edition Enfants » (vhl.org/product/vhl-handbook-kids-edition) pour s'aider à expliquer le VHL à tous les enfants de votre famille (En France, « Victor, Hugo et Léa », conçu par deux médecins françaises, est disponible gratuitement dans les Centres Interrégionaux de Compétences de PREDIR (voir liste, adresses et localisation sur le site predir.org) , il vous aidera aussi à parler du VHL avec vos enfants).

Les besoins et le stress des soignants

Une maladie chronique comme VHL peut mettre à la peine même les relations les plus solides. Les partenaires (dans les couples) sont souvent le principal donneur de soutien social pour les patients et pour ceux qui sont exposés au risque, et le soutien social est connu pour être un tampon amortisseur de la détresse. Cependant, si les partenaires sont en détresse, ils peuvent ne pas pouvoir apporter un soutien suffisant pour l'épouse/mari exposé(e) à un risque élevé ou vice versa. C'est pour cela qu'il faut traiter l'aspect émotionnel et psychologique pour les deux.

L'étude de 2011, aux Pays Bas, demandait aux partenaires des personnes diagnostiquées VHL de remplir un questionnaire pour évaluer la détresse, les soucis, et la qualité de vie liée à la santé. Parmi les 50 répondants, 25% montraient des signes d'un niveau clinique significatif de détresse et de besoin de soutien émotionnel ou psychologique. La majorité (76%) des partenaires dans l'étude croyait qu'un tel soutien devrait être disponible et devrait être normalement offert aux deux personnes (VHL et partenaire).

En général, le soutien émotionnel est dirigé vers les patients ; en tant que tel, la détresse éprouvée par leurs partenaires, peut rester indétectée et non traitée. Il faut reconnaitre et être conscient des besoins des partenaires dans les couples, et leur permettre de trouver les soutiens dont ils ont besoin.

Des études supplémentaires illustreront encore plus les défis personnels des soignants. Les résultats de l'enquête nationale faite en

2013 par l'AARP (aux Pays Bas) a trouvé que, parmi les 1 036 soignants adultes qui ont répondu à l'enquête, un tiers a témoigné se sentir triste ou déprimé et 44% ont témoigné ne pas tenir compte ou refouler leurs émotions. En plus, 38% des réponses disaient qu'ils dormaient moins depuis qu'ils étaient devenus soignants, 24% qu'ils mangeaient plus, 33% disaient éviter de prendre des décisions et un tiers des soignants qui ont répondu disaient s'être isolés (socialement) en évitant les gens et les situations de rencontres.

Prendre soin des autres n'est pas facile et les « burnout » sont courants. Les soignants combattent souvent le stress et l'épuisement, la colère, la culpabilité, le chagrin et d'autres émotions difficiles. Se sentir stressé et dépassé est courant.

Les études montrent que ceux qui sont responsables des soins de longue durée des proches ont des taux plus élevés de maladies, de pertes de réponses immunitaires, des guérisons plus lentes et il y a même une augmentation de la mortalité chez les soignants. Pour donner des soins, chacun a besoin de soulager le stress, de soutien et de temps pour soi et pour sa famille.

Il est important de partager ses propres sentiments avec les autres ou de parler avec un conseiller ou un travailleur social. L'Alliance VHL a de bons soutiens pour les soignants dont :

- VHL Caregiver Connect Facebook group facebook.com/groups/vhlcaregivers)
- VHL: Parents to Parents Facebook group (facebook.com/groups/VHLparents2parents)
- Parents of VHLers Call (vhl.org/parentscall)
- VHL Patient/Caregiver Call (vhl.org/ptcgcall)
- VHLA Wellness Coaching Program (vhl.org/wellness-coaching)

Beaucoup de gens qui ont été soignants, disent qu'ils en ont trop fait de leur propre initiative. Certains auraient souhaité pouvoir demander plus tôt de l'aide. Soyez direct sur ce que et sur combien chacun peut faire pour vous. Réfléchissez aux tâches que l'on peut donner aux autres et remettez à plus tard les tâches qui ne sont pas importantes pour le moment.

- **Protéger sa propre santé.** Augmentez votre résistance en mangeant bien, en prenant suffisamment de repos et d'exercice physique et en faisant des activités qui vous font plaisir.

- **Entrainez-vous à prendre soin de vous.** Prenez du temps pour vous-même et pour satisfaire vos besoins. Prenez l'exemple du voyage en avion : mettez votre masque avant d'aider les autres. Il faut prendre soin de soi, avant de pouvoir prendre efficacement soin des autres. Ce n'est pas de l'égoïsme, c'est vital.
- **Combattez le stress du soignant**. Les techniques de relaxation et les techniques de ressourcement vous rendront capable de vous sentir plus calme, plus heureux/se et plus capable d'aider les autres.
- **Prenez du temps pour vos relations**. Presque tous les soignants et les partenaires ressentent plus de stress que normalement dans leur relation. Un couple peut rester proche en dépit du fait de faire face à des problèmes médicaux. Rester proche, c'est aussi partager sentiments et compréhension.
- **Acceptez d'être aidé**. Si personne ne vous offre de l'aide, demandez-en. Lorsque quelqu'un offre d'aider, acceptez. Dites aux autres membres de la famille ce qu'il y a à faire et quelle sorte d'aide vous convient. Parfois, il est difficile de demander ou d'accepter ce type d'offre ou d'aide, mais il faut le faire. De beaucoup de façons, accepter ce don personnel incroyable, c'est en fait, aider le donneur.
- **Trouvez de l'aide**. Joignez-vous à un groupe d'entraide pour exprimer vos frustrations en compagnie d'autres personnes qui sont dans votre situation et pour avoir des idées utiles. Certains groupes d'entraide de soignants existent « on line ». Contactez l'Alliance VHL pour en savoir plus sur ce qu'ils offrent dont le programme « VHL Partners » et les groupes de discussion par téléphone (617.277.5667 x4 ou info@vhl.org).

Gestion et prévention du Stress.

Tout en regardant les causes de stress, souvenez-vous que le cerveau est câblé avec un système d'alarme, pour vous protéger. Quand le cerveau perçoit une menace, il signale au corps de libérer une rafale d'hormones pour alimenter ses capacités de réponse. Cela a été appelé la réponse "combattre-ou-fuir ".

Une fois que la menace est partie, le corps reçoit l'ordre de revenir à son état normal, relâché-relax. Malheureusement, la pression non-stop de la vie moderne fait que le système d'alarme du corps ne se coupe que rarement. C'est pour cela que le management du stress est si important ; il fournit une série d'outils pour réinitialiser votre système d'alarme. **Sans gestion du stress, le corps est trop souvent en alerte de niveau élevé.**

Il y a des façons saines et des façons malsaines de répondre au stress. Les façons saines de gérer le stress comprennent l'exercice physique, les techniques de relaxation comme la méditation, le yoga, etc., passer du temps hors de chez soi, à parler avec des amis ou à jouer avec un animal. Les conduites malsaines peuvent comprendre : trop manger ou pas assez, trop dormir, boire trop d'alcool, fumer, s'en prendre violemment aux autres de façon physique ou émotionnelle, avoir des colères violentes, prendre des drogues illégales ou s'auto administrer des médicaments (prescrits ou en vente libre) et se retirer de la fréquentation des amis et partenaires. Prendre conscience de la façon dont on prend le stress en main peut aider à faire les bons choix.

Le soutien émotionnel et social peut aider les patients à apprendre à faire face au le stress psychologique. Un tel soutien peut diminuer les niveaux de dépression, d'angoisse, et les symptômes liés au traitement et à la maladie chez les patients. Les approches du management du stress peuvent comprendre ce qui suit :

- Formation à la relaxation et à la gestion du stress
- Des techniques comme la méditation, la prière, le yoga, le chi gong, le tai chi
- Une psychothérapie ou une thérapie par la parole
- Le soutien social en groupe
- Des médicaments pour la dépression ou l'anxiété
- De l'exercice physique
- Se former à différentes techniques qui suscitent la réponse de relaxation comme se concentrer sur sa respiration et la visualisation positive
- Avoir recours à la restructuration cognitive, une méthode pour aider à recadrer les pensées négatives afin de faire plus efficacement face à une situation difficile
- S'encourager soi-même en se donnant du temps pour socialiser, se détendre, prendre contact avec les autres et rechercher des activités qui ajoutent de la joie dans sa propre vie.

La Dépression

La dépression est un état dans lequel une personne se sent découragée, triste, désespérée et non motivée ou désintéressée dans la vie en général. Lorsque ces sentiments durent pendant une courte période, cela peut être un « coup de blues ». Lorsque de tels sentiments

durent plus de deux semaines et quand ils interfèrent dans les activités quotidiennes comme prendre soin de la famille, passer du temps avec les amis ou aller au travail ou à l'école, c'est vraisemblablement un épisode de dépression.

La dépression est le trouble de l'humeur le plus commun. Selon les estimations des Centres US pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), environ 1 adulte sur 10 montre un certain niveau de dépression. Heureusement, on peut traiter la dépression. Une combinaison de thérapie et de médicaments antidépresseurs peut aider à assurer la guérison.

Les gens qui ont de la dépression peuvent faire l'expérience des signes et des symptômes suivants :

- Humeur triste ou basse, presque tous les jours
- Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir à toutes ou presque toutes les activités, presque toute la journée, presque tous les jours
- Perte ou gain significatif de poids sans régime ou sans augmentation/diminution d'appétit, presque tous les jours
- Incapacité à dormir ou trop dormir
- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
- Sentiment d'inutilité ou culpabilité excessive, sans raison, presque tous les jours
- Diminution des capacités à penser ou à se concentrer
- Pensées récurrentes sur la mort (pas seulement la peur de mourir) ou tentative de suicide sans plan précis ou plan élaboré pour passer à l'acte.

Maladie Chronique et Dépression

La dépression est une des complications des maladies chroniques, des plus communes. Même une personne qui gère avec succès sa maladie chronique peut présenter un risque de dépression.

Le rapport publié par la recherche sur l'impact des maladies rares, montre que 75% des patients qui ont une maladie rare disent que leur maladie rare leur a causé de la dépression. De façon intéressante, 72% des soignants de patients qui ont une maladie rare aussi disent avoir des sentiments de dépression.

Être confronté à une maladie chronique conduit à des sentiments d'incertitude, de peine, de tristesse, de colère ou de peur. Lorsque ces sentiments perdurent et perturbent la qualité de vie et le fonctionnement

au quotidien, la dépression peut en être responsable. La maladie chronique et la dépression sont parfois liées et on peut y penser comme à une voie à double sens : un diagnostic de maladie chronique peut être déprimant et l'augmentation des sentiments dépressifs peut à son tour exacerber la maladie. Le risque de dépression augmente en proportion avec la sévérité de la maladie et de la perturbation de vie qu'elle cause.

Quand les symptômes de dépression sont présents en même temps que les symptômes de maladie chronique, il faut traiter les deux : pas seulement les symptômes de la maladie chronique. Le traitement recommandé est semblable à celui des autres personnes qui ont de la dépression.

L'anxiété

La plupart des gens se sentent déprimés ou inquiets de temps en temps. Perdre quelqu'un qu'on aime, être licencié à son travail, divorcer, vivre avec une Affection de Longue Durée (ALD) et d'autres situations difficiles peuvent conduire une personne à se sentir triste, seule, effrayée, nerveuse ou angoissée. Ces sentiments sont des réactions normales aux éléments stressants de la vie. Cependant, certains éprouvent ces sentiments tous les jours ou presque, sans raison apparente, ce qui leur rend difficile d'assurer le fonctionnement normal du quotidien. Ces personnes ont un trouble de l'anxiété, de la dépression ou les deux

Les troubles de dépression et d'anxiété sont différents, mais les gens qui ont de la dépression font souvent l'expérience de symptômes semblables à ceux des troubles de l'anxiété, comme nervosité, irritabilité et problèmes de sommeil et de concentration. Chacun de ces troubles a ses propres causes et ses propres symptômes émotionnels et comportementaux.

Il n'est pas rare pour quelqu'un qui a un trouble de l'anxiété de souffrir aussi de dépression et vice-versa. Presque la moitié de ceux qui ont un diagnostic de dépression ont aussi un diagnostic de trouble de l'anxiété. La bonne nouvelle, c'est qu'on peut traiter ces troubles séparément ou ensemble.

MyVHL : l'Etude de l'Histoire Naturelle des Patients (voir vhl.org/MyVHL) a repéré qu'environ 23% des patients VHL souffrent de troubles d'anxiété de façon modérée à sévère, alors que 16% en souffrent de façon légère. Les troubles de stress post-traumatique sont aussi un diagnostic de trouble habituel de santé mentale chez les gens qui ont le VHL.

Les gens qui ont un *Trouble de l'Anxiété Généralisé (TAG)* ressentent du souci et de la tension de façon exagérée, s'attendant souvent au pire, même s'il n'y a pas de raison apparente de se faire du souci. Ils s'attendent au désastre et sont sur-préoccupés par l'argent, la santé, la famille et d'autres sujets. Les gens qui ont un TAG semblent ne pas pouvoir se débarrasser de leurs soucis, même s'ils réalisent généralement que leur angoisse est plus intense que ce qu'exige la situation. Ils sont incapables de se détendre, peuvent être facilement imprévisibles et/ou avoir des difficultés à se concentrer. Souvent, ils ont du mal à s'endormir ou à rester endormi.

Le TAG est diagnostiqué quand une personne se fait excessivement du souci sur divers problèmes du quotidien pendant au moins 6 mois. Le TAG touche 6.8 millions d'adultes, ou 3.1% de la population des USA, tous les ans. Le trouble se développe par étapes et peut commencer à tout âge, même si les années où le risque est le plus fort est entre l'enfance et l'âge moyen.

Les symptômes physiques qui accompagnent souvent l'anxiété comprennent :

- Maux de tête
- Tension musculaire
- Douleurs musculaires
- Difficultés à avaler
- Tremblements
- Spasmes
- Irritabilité
- Suées
- Nausée
- Etourdissements
- Devoir aller fréquemment aux toilettes
- Essoufflement
- Bouffées de chaleur

Traiter la dépression et l'anxiété

Tous les spécialistes dans les Centres Cliniques du VHL (CCC) (En France, dans les centres du réseau PREDIR), toutes spécialités

confondues, devraient évaluer la santé émotionnelle de chaque patient à chaque consultation.

Décider oui ou non d'avoir recours à l'aide d'un professionnel

Toutes les personnes qui sentent qu'elles pourraient avoir des difficultés à gérer le stress lié à la vie en général et/ou spécialement le VHL, devraient envisager d'obtenir une aide psychologique. Ceci donne aux gens la possibilité de rencontrer quelqu'un qui peut confirmer leurs soucis et aussi leur donner des outils pour gérer les éléments qui les stressent et la détresse.

Il y a des moments où une personne qui éprouve de la dépression va mieux par elle-même, mais comment une personne décide-telle s'il faut ou pas chercher l'aide d'un professionnel ?
Voici ci-dessous, quelques questions que cette personne doit se poser :

1. Est-ce que son niveau de détresse est suffisant pour qu'elle veuille faire quelque chose ?
2. Ressent-elle qu'elle ne peut plus résoudre le problème par elle-même ? Ressent-elle le besoin de plus de soutien ?
3. Est-ce que le niveau de détresse est tel qu'il affecte négativement ses relations, ses activités habituelles ou son travail ?
4. Est-ce qu'elle médite le suicide ?

Une personne qui répond oui à une ou plusieurs de ces questions pourrait avoir intérêt à entrer dans une psychothérapie avec un professionnel. La psychothérapie qui comprend la thérapie par la parole, a un intérêt pour toute personne qui vit directement ou indirectement avec une maladie chronique.

Qui traite la Dépression et l'Anxiété ?

Les cliniciens sociaux, les psychologues, les infirmier(e)s psychiatriques sont les premiers fournisseurs de traitement pour la dépression et l'anxiété. Chacun apporte une approche différente de traitement, il faut donc que chacun trouve ce qui fonctionne le mieux pour lui et ce qui remplit ses besoins. En plus, il y a une grande gamme d'autre professionnels qui peuvent aussi aider dont les fournisseurs de soins primaires ou les médecins de médecine interne, les membres du clergé et les conseillers d'éducation scolaire.

Choix de traitements

Il y a une grande gamme de choix de traitement pour la dépression et l'anxiété, mais on peut les diviser en trois catégories : les médicaments antidépresseurs (aussi utilisés pour l'angoisse) seuls, la psychothérapie seule ou une combinaison de médicaments antidépresseurs et de psychothérapie.

Médication : Il y a différents médicaments antidépresseurs disponibles mais on peut les séparer en deux grandes catégories : les *antidépresseurs tricycliques* (ATC) et les *inhibiteurs de recaptage de la sérotonine* (ISRS) qui sont fréquemment utilisés pour traiter l'anxiété.
Les médicaments dans ces catégories, agissent différemment sur le cerveau et ont différents effets secondaires. Malheureusement, il n'y a pas de moyen de savoir à l'avance quel médicament réussira mieux. Une personne pourra devoir en essayer un petit nombre avant de trouver celui qui est efficace. Ceci n'est pas pour dire que prescrire des médicaments est juste un travail de devinette pour diplômé. Il faut que le médecin et le patient coopèrent étroitement afin de choisir le traitement adéquat.

Psychothérapie ou Thérapie : Il y a différentes approches en matière de psychothérapie, il faut donc que vous choisissiez ce que vous recherchez. Les deux grandes catégories de psychothérapie sont la *thérapie cognitivo-comportementale* et la *thérapie orientée sur la compréhension de soi.*
(Le centrage sur soi est une approche corporelle de psychothérapie créée par l'Américain Eugène Gendlin au début des années 1970. Il se caractérise par une attitude d'attention au « ressenti », c'est-à-dire à ce qui se passe « en soi » : les émotions, les sensations kinesthésiques ainsi que les perceptions viscérales tout à la fois. Voir sur internet passeport santé « psychothérapie/focusing»).
La thérapie cognitivo-comportementale est plutôt centrée sur le présent ; elle examine les comportements et les processus de pensée actuels et comment changer ceux qui peuvent contribuer aux sentiments d'anxiété ou de dépression.
La thérapie orientée sur la compréhension de soi est un processus de long terme. Elle est centrée sur le fait d'aider le patient à avoir une plus grande compréhension de ses motivations inconscientes et d'améliorer sa vision des racines du problème.

CHAPITRE 4

PARLER DU VHL

AUX MEMBRES DE LA FAMILLE

Les maladies génétiques peuvent affecter les familles de façon significative. Puisque nous héritons l'ADN et que nous le transmettons dans la famille, une anomalie génétique peut avoir des conséquences sur de nombreux membres de la famille. Avoir un diagnostic génétique chez un membre d'une famille peut vouloir dire que d'autres apparentés ont aussi un risque, même si pour le moment, ils n'ont aucun *symptôme* ou n'ont aucun problème de santé apparent. Les maladies génétiques présentent aussi des enjeux émotionnels et des préoccupations spéciales sur la procréation. Il se peut que les familles se fassent du souci sur le risque qu'un nouvel enfant hérite la maladie et se fassent du souci sur la décision qu'un enfant fasse le test génétique pour le VHL.

Etant donné que les données génétiques affectent les membres de la famille, il faut considérer l'unité familiale et les conséquences qu'un diagnostic génétique peut avoir sur chacun. Les membres de la famille qui n'ont pas la *mutation* et qui donc, ne sont pas affectés, se sentent souvent coupables que ceux qu'ils aiment soient confrontés aux manifestations du VHL alors qu'eux non. Les membres non affectés de la fratrie VHL peuvent se sentir négligés parce que leurs parents doivent passer plus de temps et porter plus d'attention à leurs frères ou sœurs.

Le bon moment pour avoir cette conversation est très personnel et peut varier énormément entre individus. En même temps que vous donnez des informations sur le VHL aux membres adultes de la famille, vous pourriez souhaiter leur donner le nom et l'adresse de votre *conseiller en génétique*. Cela leur donnera un tiers bien informé à contacter pour des questions qu'ils ne veulent pas vous poser. Ceci peut aussi être particulièrement intéressant lorsque vous donnez cette information à des ados.

Communication

La recherche montre que les enfants et les adolescents veulent que leurs parents parlent franchement (de façon ouverte) et honnêtement des maladies génétiques. Avoir une conversation sur le VHL signifie que l'enfant peut poser des questions et que ses parents répondent de façon précise et informée. L'ouverture d'esprit donne aussi des chances aux enfants de prendre leurs parents comme modèles pour faire face au VHL.

Révéler une maladie génétique, peut améliorer la cohésion familiale et renforcer le lien familial, mais cela peut être difficile pour les parents de parler de quelque chose comme le VHL avec leurs enfants. Ils pourraient se sentir coupables, avoir peur ou simplement ne pas savoir quoi faire.

Parler de VHL avec les enfants.

Même si l'enfant a le VHL ou un de ses frères/sœurs et/ou un de ses parents, parler de VHL avec les enfants peut être une conversation difficile et sensible. Il y a de nombreuses raisons pour lesquelles un parent pourrait ne pas vouloir parler du VHL à ses enfants. Beaucoup croient qu'ils doivent protéger leurs enfants de ce genre d'informations. Des parents peuvent aussi se sentir coupables ou paraitre ne pas maitriser la situation. Il y a toujours des choses qui nous échappent, comme par exemple le fait de transmettre ou pas la mutation du *gène* VHL aux enfants. Mais vous concentrer sur ce que vous maitrisez, peut vous aider. Efforcez-vous d'être présent dans la relation, d'utiliser les bonnes compétences d'adaptation et de prendre soin de vous. Apprenez à vos enfants les bonnes compétences et donnez-leur les bonnes leçons pour faire face au VHL, en leur donnant un bon exemple ; les enfants ont tendance à prendre pour modèle des adultes qui sont importants dans leur vie.

Même si l'on peut se culpabiliser de prendre du temps pour soi, il est presque impossible de bien s'occuper des autres si on ne prend pas soin de soi. Se concentrer sur ses propres besoins et sur sa propre santé n'aidera pas seulement à être meilleur parent, cela aidera aussi à enseigner aux enfants l'importance de prendre soin de soi.

On peut avoir de bonnes intentions dans les raisons de ne pas vouloir parler de VHL aux enfants, mais il faut comprendre que garder des secrets peut faire plus de mal que de bien et provoquer des sentiments d'isolement, de trahison et finalement porter un mauvais coup dans la relation familiale au lieu de la protéger. Les enfants commencent à comprendre très jeunes le monde qui les entoure. Il faut être franc avec

eux. Ils ont besoin de savoir la vérité sur leur santé ou sur la santé de ceux qu'ils aiment, sinon ils imagineront le pire.

Être prêt(e) à parler à votre enfant ?

Il n'y a pas de bonne ni de mauvaise réponse pour savoir comment et quand avoir cette conversation. Un parent sait ce qui est le mieux pour son enfant ; c'est au parent de décider quel est le bon âge pour chacun des enfants d'être informé sur le VHL.

Si le patient a été diagnostiqué VHL très récemment, il peut ne pas être prêt à en parler. Attendre jusqu'à ce que chacun en ait fini avec la période de choc. Il faut du temps pour digérer cette nouvelle avant de pouvoir en parler de façon utile ou sérieuse.

Est-il possible de décrire facilement en quoi le fait de dire aux enfants sera bénéfique ? Si quelqu'un est capable de reconnaitre et de verbaliser les avantages d'en parler aux enfants, alors, il est prêt pour cette conversation.

Est-il possible pour l'enfant d'avoir un espace pour les émotions ? L'enfant a besoin d'être écouté. On ne peut pas se contenter de lui dire et d'essayer de réparer le problème avec des mots et des réassurances. Ce doit être une conversation dans les deux sens.

Astuces pour parler aux enfants :

Ecoutez et partez de ce que l'enfant sait déjà. Faites-en sorte que l'enfant vous dise ce qu'il sait ou ce qu'il pense savoir ; puis corrigez toutes les fausses interprétations qu'il pourrait avoir.

Dites-leur que ce qu'ils ressentent est normal. Soyez compréhensif s'ils sont bouleversés, en colère, tristes ou s'ils ont peur. Rappelez-leur que quoiqu'il arrive, ils sont aimés. Demandez-leur comment ils se sentent et qu'est ce qui leur fait souci. S'ils sont jeunes, demandez-leur de faire un dessin ou de jouer avec leur poupée, pour montrer ce qu'ils ressentent.

Utilisez un langage vrai, simple et adapté à leur âge. Evitez les euphémismes (comme appeler une tumeur un "bobo"). S'il y a eu un décès ne dites pas qu'il "dort", ne donnez pas de faux espoirs ni ne faites de fausses promesses.

Permettez aux enfants de vous dire jusqu'où ils veulent savoir : beaucoup ou peu. Il n'est pas nécessaire que cette conversation soit la longue/unique. Il peut y avoir un premier échange sur le VHL, suivi par d'autres, plus courts.

Une petite carte avec une courte description du VHL. Envisagez de donner aux enfants qui pourraient ne pas savoir décrire le VHL mais qui vivent avec des effets qui ne sont pas visibles par les autres, une petite carte qui contient une courte description du VHL et de comment il les a affectés. Vous pouvez aussi vouloir y inclure un lien vers vhl.org.

ASSURER SOI MEME SA DEFENSE, ETRE SON PROPRE AVOCAT

Pour être son propre avocat (de façon efficace, il faut être quelqu'un qui est doué pour permettre aux autres de savoir comment il/elle va ou pense et ce dont il/elle a besoin. Parfois, se faire son propre avocat veut dire aider les autres à comprendre ce qui est important pour vous, d'autre fois cela peut vouloir dire savoir demander de l'aide quand vous en avez vraiment besoin.

Être son propre avocat veut dire comprendre ce que l'on veut ou ce dont on a besoin. Il se peut que les choses ne se passent pas bien mais avoir

des compétences de confiance en soi pour communiquer sur ses besoins, est un premier point important sur ce chemin.

Astuces pour parler avec les médecins

Prenez la main. Il se peut que des enfants veuillent parler avec leurs parents de leur volonté d'être seul pendant les consultations médicales. Le patient peut aussi dire à ses parents qu'il voudrait être plus acteur lors des rendez-vous médicaux, répondre lui-même aux questions du médecin et participer aux décisions sur sa santé. Les patients devraient demander de l'aide s'ils en ont besoin. On peut s'entrainer à être indépendant en passant du temps seul avec son médecin.

Comment être son propre défenseur pour les soins médicaux :

- Communiquer sur les besoins et les sentiments.
- Poser des questions et continuer jusqu'à ce que l'information soit claire.
- Demander de l'aide quand on en a besoin
- Devenir un expert. Se former sur le VHL est le meilleur moyen de se défendre.
- Essayer de faire des choix de style de vie sains.

Ayez des aides. Même s'il est important que les patients s'impliquent dans les soins médicaux, cela ne veut pas dire qu'il faut qu'ils fassent tout par eux-mêmes. Réfléchissez à la façon dont le patient peut prendre la main tout en gardant ses parents et ses soignants dans la boucle. Il peut être utile d'avoir une deuxième paire d'oreilles lors des rendez-vous pour aider à se souvenir de la conversation et pour expliquer ce que l'on pourrait ne pas voir compris.

Tenez un journal médical (de votre santé). Pour donner aux médecins des informations complètes et détaillées, ils ont besoin que le patient tienne un journal médical. Gardez des traces de tous les symptômes que vous avez eu, des questions à poser au médecin au prochain rendez-vous et de la surveillance. Demandez aux médecins de quelles informations ils ont besoin pour vous assurer que votre journal médical est pertinent et utile pour gérer votre santé.

Tenir un journal médical peut aussi aider le patient à se souvenir de ce que les professionnels de santé lui disent. La plupart des gens ne peuvent se souvenir que de 2 ou 3 choses dans ce qu'on leur dit, sauf s'ils prennent

des notes. Les patients devraient emporter leur journal médical lors des consultations, et y inscrire les informations dont ils doivent se souvenir.

Il s'agit du patient avant tout. Rappelez-vous : leurs besoins sont la priorité. Vous devriez dire au médecin ce qui vous soucie et ce dont vous voulez parler. Parfois les professionnels de santé se concentrent sur des choses qu'ils pensent importantes même si le patient n'est pas d'accord. Dites-leur. On peut réorienter ses médecins pour les aider à élargir la perspective sur la vie et sur ce dont on a besoin.

La communication médicale : l'approche GLADD	
Give Donner	Donnez les informations sur comment vous vous sentez et sur ce que vous avez fait pour rester en bonne forme. Soyez honnête : si vous n'avez pas fait une chose que vous auriez dû ou si vous avez fait quelque chose que vous n'auriez pas dû, dîtes-le à votre médecin. Dites-lui aussi comment le VHL affecte votre vie et quels sont vos soucis actuels et pour l'avenir.
Listen Ecouter	Ecouter et apprendre. Ecouter attentivement vos professionnels de santé et apprendre d'eux tout ce que vous pouvez sur le VHL et sur ce que vous pouvez faire pour rester en forme.
Ask Demander	Poser à vos médecins les questions que vous vous posez sur votre santé. Si vous ne comprenez pas ce qu'on vous dit, dites-leur et demandez-leur d'expliquer d'une façon différente. Vous pouvez aussi demander un dessin ou une copie papier des informations. VHLA (vhl.org) est une bonne ressource pour toute information que vous voudriez voir expliquée.
Décider	Il faut prendre des décisions sur ce qu'il y a à faire par la suite, à chaque consultation médicale. Assurez-vous de jouer un rôle actif dans les décisions, puisque à partir de 18 ans vous êtes celui/celle qui doit être d'accord avec le plan de traitement.
Do Agir	Jouez votre partie et suivez le plan !

Tableau 5. L'approche GLADD

Vie sociale et vie personnelle

Avoir un réseau solide d'amis et de soutiens peut avoir un effet positif au sens proprement émotionnel. S'ouvrir aux camarades d'école et parler de la maladie peut aider. En donnant cette information sur le VHL et en répondant aux questions, on peut aider les proches à comprendre ce à

quoi on est confronté et pourquoi on peut avoir certaines limitations. Cela peut aussi expliquer pourquoi le patient a autant de rendez-vous médicaux. Plus les camarades comprennent VHL, plus, vraisemblablement, ils seront sensibles à cet état médical, ce qui peut aider le patient à se sentir socialement accepté.

Ceux qui sont affectés peuvent aussi trouver du soutien dans les groupes de défense comme l'Alliance VHL (aux USA) ou auprès des associations, souvent nationales, comme VHL France ou VHL Family Alliance Belgium ou VHL Alliance Canada… Pour les ressortissants européens, voir sur vhl-europa.org, la liste des associations nationales, affiliées).

D'autres personnes qui partagent le même diagnostic, peuvent donner de bonnes idées sur la façon dont elles gèrent leurs défis d'avoir à faire avec le VHL. Que l'on choisisse de faire part de son histoire et de son expérience ou pas ou simplement d'écouter ce que les autres ont à dire, tout le monde est bienvenu.

Comment parler de VHL ?

La décision de faire part aux autres du diagnostic appartient à la vie de chacun. C'est à chaque individu de décider si oui ou non il veut parler de VHL ; ça va si on n'en parle pas. Certains ne savent pas quoi dire à leur entourage et sont inquiets de savoir quel impact cela pourrait avoir sur leurs relations. Ceux qui en parlent à leurs amis ressentent souvent que cela leur a fait du bien d'avoir des gens qui comprennent leur situation et qui puissent les aider. L'individu est maître de la façon dont il partage l'information avec les autres. Certains préfèrent être clairs et directs, alors que d'autres préfèrent en plaisanter et être drôles. Peu importe l'approche, voici quelques trucs pour vous aider à expliquer VHL et démarrer une conversation avec des amis :

Restez simple. Utilisez vos propres mots et restez basique, au moins au début. Vous n'avez pas besoin de tout expliquer en une fois ; les gens peuvent poser des questions s'ils veulent plus de détails.

Les membres de la famille peuvent vous aider. Il peut être utile de parler avec les parents ou avec un autre membre de la famille qui a aussi le VHL, si vous vous sentez inquiet de révéler aux autres votre diagnostic. Vous pouvez vous entrainer à cette conversation avec eux, pour vous sentir plus à l'aise avec ce que vous voulez dire. Vous pouvez aussi leur demander conseil puisque l'un d'entre eux a probablement eu cette conversation avec ses propres amis.

Ne vous inquiétez pas. Cela peut être stressant de dire ces choses aux gens et on peut imaginer que la nouvelle puisse changer les relations mais cela n'arrivera pas. Cela ne sera probablement même pas une surprise : les amis et les camarades de classe ont déjà deviné qu'il se passe quelque chose.

Laissez vos amis vous aider. C'est peut-être difficile pour les amis de savoir quoi faire ou quoi dire après avoir appris la nouvelle du VHL. Ils voudront probablement vous aider mais ne savent pas comment. Leur dire ce qui vous aide le plus, sera un soulagement pour tout le monde. Ceci peut consister à apporter les devoirs d'école au patient, lui rapporter les cours manqués à cause des rendez-vous médicaux, lui rendre visite ou simplement être là quand il a besoin de parler.

Faites à votre convenance. Peut-être que le patient voudra parler de VHL à ses amis proches dès qu'il l'apprend, peut-être attendra-t-il pour leur dire. Peut-être que le patient ne voudra rien dire du tout. C'est à lui de décider ce qui lui convient. Cela peut être bien utile d'avoir le soutien d'amis qui savent ce qui se passe dans sa vie, mais le patient est le seul qui décide à qui et quand en parler.

CHAPITRE 5

LA RECHERCHE SUR LE VHL

L'Alliance VHL s'efforce constamment d'encourager et soutenir la recherche sur le VHL. Autrefois considéré comme une curiosité médicale obscure, le *gène* VHL est un des gènes les plus importants à étudier quand il s'agit de trouver un traitement contre le *cancer*. Ce gène *suppresseur de tumeurs* contrôle la voie métabolique de la cellule et il est impliqué dans d'autres formes de cancers *sporadiques*. Par exemple, le gène VHL est responsable de 90 % des cas de *cancer des cellules claires des reins* (CCR). Le cancer du rein est un des cancers qui grossit le plus vite dans le monde et 75 % de ces cas sont des CCR. Même si seulement 1 personne sur 36 000 aux USA (comme ailleurs) a le VHL, on estime que 60 000 personnes vont développer un cancer du rein chaque année.

VHL est aussi une des quatre grandes causes génétiques de *phéochromocytomes* (*phéos*) comptant pour environ 20 à 35 % de tous les phéos. Etudier le VHL et les autres causes génétiques de phéos donne aux chercheurs une meilleure compréhension de la voie génétique (la chaîne d'évènements), qui mène au phéo, ainsi que des indices sur la façon de les prévenir.

Nous avons besoin de deux sortes de recherche pour trouver un traitement au VHL : de la recherche scientifique de base, pour bien comprendre comment une *mutation* du gène VHL provoque la formation d'une *tumeur* dans tel ou tel organe et de la recherche clinique, pour savoir quels sont les médicaments, les opérations chirurgicales et les actions sur la façon de vivre qui préviennent la formation des tumeurs ou leur ralentissement ou même inverse leur croissance.

Il faut être partie prenante dans ces deux efforts de recherche. Nous avons besoin de dons en argent (vhl.org/donate) et (vhlfrance.org/faire un don) pour soutenir la recherche et de votre participation à la recherche clinique. Le site de VHL Alliance contient une liste de tous les essais cliniques en cours : (vhl.org/clinical-trials).

MyVHL : l'Etude de l'Histoire Naturelle des Patients, est une base de données ouverte à tous ceux qui ont été diagnostiqués VHL ou qui ont des symptômes de VHL. Faites faire un pas en avant à la communauté, en contribuant à l'effort de recherche sur le VHL, pour développer des traitements et trouver un traitement. Pour en savoir plus sur MyVHL : vhl.org/MyVHL.

GENETIQUE ET VHL

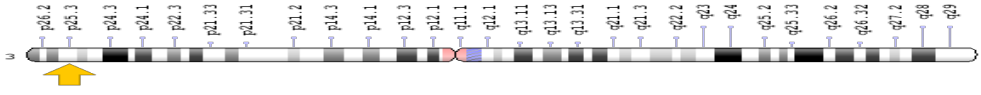
L'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) est la base biochimique de la vie et de l'hérédité. Toutes les caractéristiques d'un individu sont écrites dans son ADN. L'ADN est assemblé sous forme de microscopiques structures appelées *chromosomes*. Dans l'espèce humaine, il y a 46 chromosomes, 23 viennent de la mère et 23 du père. 22 sont *autosomes*, numérotés de 1 à 22, chaque personne en a une paire (deux copies du chromosome 1, deux du chromosome 2, etc.).
La 23è paire, ce sont les *chromosomes sexuels :* XX est habituellement considéré comme la paire femelle et XY est considéré comme la paire mâle. Sur chaque chromosome se trouvent les gènes qui contiennent une information spécifique pour fabriquer une protéine. Chaque gène a deux copies, chacune héritée de l'un de ses parents.

Les gènes encodent une formule pour fabriquer une protéine. La première étape est une *transcription*, c'est le processus par lequel l'ADN est transformé en *Acide RiboNucléique* (ARN). L'ARN traduit l'ADN pour fabriquer une protéine génétiquement encodée. Dans le cas du gène VHL, la protéine produite est la *protéine VHL* ou *pVHL*.

Le gène VHL

Le gène VHL (von Hippel-Lindau)

Schéma 17. Localisation du gène *VHL* : Le gène *VHL* se situe dans la région 3p25-p26, près de l'extrémité du bras court du chromosome 3. Illustration adaptée à partir de ghr.nlm.nih.gov/gène/VHL#location.



En 1993, une équipe de recherche internationale a repéré l'endroit où se trouve le gène VHL, sur le bras court du chromosome 3, un site appelé 3p25-p26 (voir schéma 17). La présence universelle du gène VHL dans différentes espèces aussi petites que les mouches à fruits (les Drosophiles) prouve l'importance de ce gène. Malgré sa petite taille, plus de 15 000 différentes mutations ont été décrites, qui provoquent le dysfonctionnement ou l'absence des 213 grandes protéines d'acides qu'il produit.

Le gène VHL est présent chez chacun d'entre nous. Il agit normalement comme un gène suppresseur de tumeurs dont la fonction est d'empêcher la formation de tumeurs. Pour qu'une tumeur se forme, il faut que les deux copies du gène VHL soient désactivées. Chez un individu qui n'a pas hérité de la mutation du gène VHL, il faut pour chacune de ces deux copies « normales » que se produise un changement dans le gène qui aboutit au mauvais fonctionnement ou à la non-existence de la pVHL, ce qui permet à la tumeur de se former. Dans la population générale, cela peut prendre un certain temps parce qu'il faut plusieurs coups/atteintes qui endommagent le gène, pour permettre la formation de la tumeur. Ceci explique pourquoi les tumeurs dans la population générale ne se produisent que dans un organe, à un âge plus avancé. L'âge moyen d'apparition du cancer *symptomatique* du rein est 62 ans.

Dans le cas des gens qui ont hérité une copie du gène qui ne fonctionne pas correctement, comme dans le VHL, il suffit de désactiver la copie restante (non mutée) pour que la tumeur puisse se former avec une certaine probabilité (avec une occurrence beaucoup plus probable), ce qui veut dire que les tumeurs vont probablement se développer plus souvent, à un âge plus précoce et dans un plus grand nombre d'organes que dans la population générale.

Les modifications (ou mutations) du gène VHL peuvent maintenant être repérées chez la plupart des gens qui ont le VHL. La mutation est identique chez tous les membres d'une même famille. Inversement, la mutation précise dans le gène sera différente d'une famille VHL à une autre. Beaucoup de mutations singulières ont déjà été décrites dans la littérature médicale. Les chercheurs sont en train d'étudier quelles mutations peuvent être responsables des différentes manifestations du VHL.

DES PROGRES VERS UN TRAITEMENT

Avec les avancées de la recherche, l'espoir d'un traitement augmente ou au moins, celui d'une meilleure prise en charge de la maladie. De grands progrès en matière de survivabilité ont été faits pour le cancer du rein et celui de la prostate sans toutefois arriver à leur guérison ; les avancées les plus importantes étant la détection précoce et de meilleurs traitements. pareillement, de grands pas ont été faits pour améliorer le diagnostic et le traitement du VHL.

Les scientifiques travaillent pour trouver une molécule/médicament qui ralentisse ou arrête la croissance des tumeurs. Si l'on pouvait garder

les tumeurs VHL à une petite taille ou la diminuer, la fréquence des interventions chirurgicales nécessaires pour gérer la maladie pourrait être diminuée. En attendant, la meilleure défense est la détection précoce et le traitement approprié. La connaissance et le partenariat avec une bonne équipe de soin présente le meilleur pronostic.

La protéine VHL et le Facteur Induit par l'Hypoxie (Hypoxia Inducible Factor = HIF)

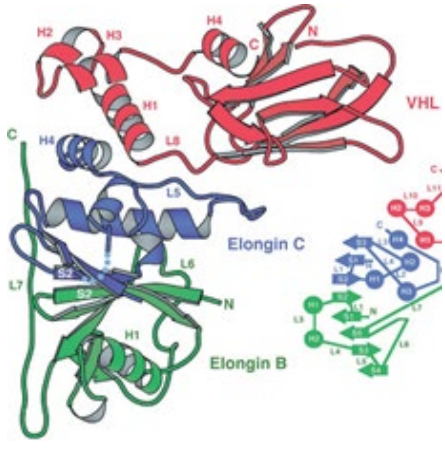


Schéma 19. Le "complexe VBC" : se compose de pVHL et des Elongines C/B qui dans les circonstances normales se lient à HIF-2α.
Modifié à partir de Stebbins CE, Kaelin WG, and Pavletich NP, Science 16 Apr 1999, Vol. 284, Issue 5413, pp. 455-461

Petit à petit, les scientifiques, ont découvert d'autres éléments sur la fonction de la protéine VHL (pVHL) dans la cellule. Ils sont en train de chercher quelles seraient les « cibles pour médicaments » ou les endroits où les médicaments pourraient être utilisés pour améliorer l'issue.

Le rôle de la pVHL est de se lier avec les Elongines C et B et de former le "complexe VBC" (voir schéma 19). Ce complexe cible d'autres protéines qui doivent être dégradées par la cellule, dont le *hypoxia-inducible factor 2-alpha* (HIF-2α). HIF-2α fait partie (est un sous-ensemble) d'un complexe de protéines plus important, appelé HIF, qui joue un rôle critique dans la capacité du corps à s'adapter à la variation des taux d'oxygène. HIF contrôle plusieurs gènes impliqués dans de multiples processus dont la division cellulaire, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse), et la production des globules rouges. C'est le principal régulateur de l'*érythropoïétine* (EPO) chargée de contrôler la production des globules rouges dans le foie et dans les reins. La fonction de HIF est particulièrement importante quand les niveaux d'oxygène sont au-dessous de la normale (*hypoxie*). Il y a de nombreux sous-ensembles de ce facteur dont HIF-1α and HIF-2α.

HIF-1α et HIF-2α semblent jouer des rôles légèrement différents pour adapter le corps à l'hypoxie. Par exemple, HIF-1α semble être plus lié aux voies qui augmentent les capacités du corps à convertir l'énergie stockée en énergie qui peut être utilisée par le corps. Elle fonctionne comme suppresseur de tumeurs pour les carcinomes rénaux à cellule claires (CRCC). D'un autre côté, HIF-2α semble jouer un plus grand rôle dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (*angiogenèse)*, ce qui peut favoriser la croissance des tumeurs et fonctionner comme oncogène pour les carcinomes des cellules rénales liés au VHL.

En cas d'absence ou de dysfonctionnement de la pVHL, comme dans le cas de la maladie de VHL, le complexe VBC est incapable de se lier avec HIF et de le protéger de sa dégradation. La surabondance de HIF amène la cellule à percevoir un état d'hypoxie. Ceci, à son tour, induit l'angiogenèse qui peut alimenter la croissance du cancer. Si ce processus pouvait être stoppé, cela pourrait causer la mort du cancer ou au moins l'empêcher de grandir et de se répandre dans le corps.

LA RECHERCHE DE MEDICAMENTS

Comprendre le mécanisme qui est derrière la maladie de VHL est essentiel pour comprendre quelles sont les interventions thérapeutiques. La thérapie génique serait le traitement ultime pour le VHL, mais nous sommes à des années de pouvoir appliquer cette approche à une maladie systémique comme le VHL.

Les Inhibiteurs de l'Angiogenèse

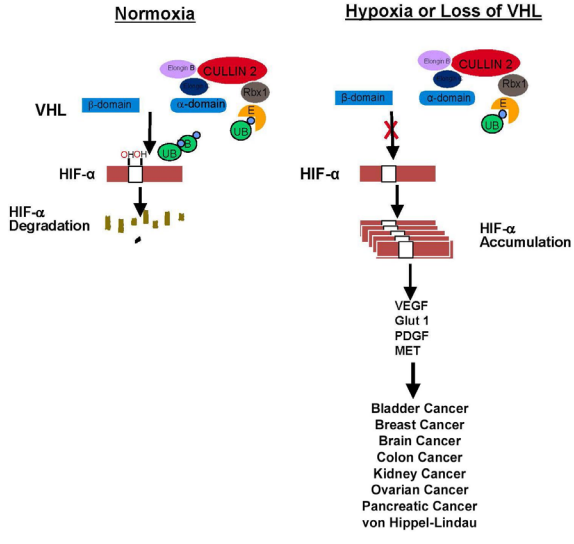


Schéma 21. Comparaison de normoxie et de l'hypoxie sur la fonction cellulaire. L'hypoxie conduit au développement de tumeurs.

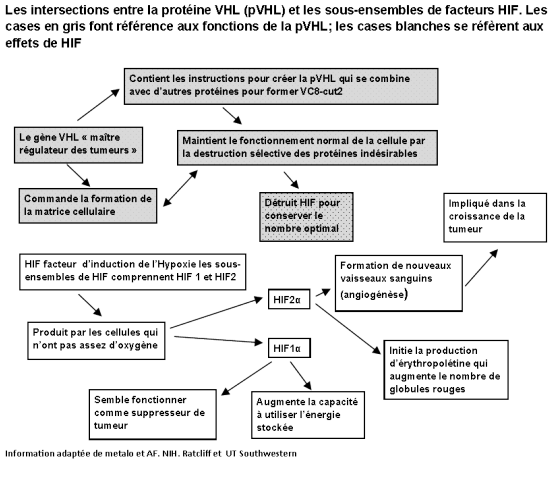


Schéma 20. Interaction de la protéine de von Hippel Lindau (VHL) et de l'Hypoxia Inducible Factor (HIF), Schéma créé par Alexa L. Werner, SPT.
Les points de vue exprimés ici sont ceux de l'auteur et ne reflètent pas forcément la politique officielle ou la position du Département de la Marine, Département de la Défense ou le gouvernement des USA.

Au moment où l'on publie cette édition du Manuel du VHL, il y a de nombreux médicaments sur le marché qui ont été approuvés pour les

cancers (*métastatiques*) "avancés" du rein, ils sont largement basés sur la recherche sur le gène VHL et son produit : la protéine pVHL. Aucun de ces médicaments n'a été approuvé pour traiter le VHL.

Les médicaments *anti-angiogéniques* agissent pour inhiber la réponse anormale d'angiogenèse et donc stopper la croissance erronée de nouveaux vaisseaux sanguins. Parmi eux : Axitinib (Inlyta), Bevacizumab (Avastin), Cabozantinib (Cometriq), Everolimus (Afinitor), Pazopanib (Votrient), Sunitinib (Sutent), Sorafenib (Nexavar), et Temsirolimus (Torisel).

De petits essais cliniques ont été réalisés pour essayer l'efficacité de chacun d'entre eux à limiter les manifestations du VHL. Par exemple, pour le Sunitinib on a trouvé qu'il avait une réponse significative à 33% dans les CCR mais pas d'influence sur les *hémangioblastomes.* De son côté, le Pazopanib a prouvé un taux de réponse global de 42% (50% pour le rein) et des résultats semblables pour le *pancréas*. On a aussi vu une petite réponse dans des hémangioblastomes dont les *lésions* rétiniennes.

Les Inhibiteurs de HIF-2α

Une classe prometteuse de médicaments que l'on est en train de tester en ce moment, pour les patients VHL, inhibe la voie HIF-2α. Ce médicament, premier de son genre, trouvé par Peloton Therapeutics, (PT-2977), a été acheté par Merck qui l'a renommée MK-6482. Les inhibiteurs de HIF-2α agissent en bloquant la voie qui est incorrecte et qui signale l'hypoxie cellulaire ou le manque d'oxygène. Normalement, le corps créerait de nouveaux vaisseaux sanguins dans la région de l'hypoxie afin d'apporter du sang oxygéné dans cette zone et réparer le problème, ce qui est un processus naturel connu sous le nom d'angiogenèse. Chez les patients VHL, ces vaisseaux qui viennent d'être créés, sont ceux qui provoquent les tumeurs. En bloquant cette voie de signalisation chez un patient VHL, on peut prévenir/empêcher la survenance de l'angiogenèse.

Au moment où l'on publie (ce Manuel), un essai clinique de phase II est en cours. La conception de l'essai comporte parmi les critères d'éligibilité (des patients), le diagnostic de VHL par la mutation des lignes germinales, au moins une tumeur mesurable de Carcinome des Cellules Rénales (CCR), l'absence de *thérapie systémique* préalable et l'absence de maladie métastatique. Des premiers résultats montrent un rétrécissement des tumeurs CCR chez 87% des patients avec un rétrécissement des tumeurs d'au moins 30% chez environ 28% des patients. La thérapie a aussi abouti à la réduction de taille des hémangioblastomes dans le cerveau et la moelle épinière. On a trouvé que le médicament était bien toléré, l'anémie

était le premier effet secondaire, comme on s'y attendait en se basant sur le mécanisme d'action de MK-6482. Aucun effet de mise en danger de la vie n'a été reporté.

LA THERAPIE GENIQUE

La recherche et la mise en œuvre des technologies de travail sur les gènes en est à son enfance. Même s'il y a un espoir de pouvoir utiliser cette technologie un jour, pour guérir les maladies génétiques systémiques comme le VHL, et il faudra des années de recherche et de développement avant que l'on ne puisse le considérer comme une réalité.

Des nouvelles sur l'état actuel de la recherche VHL et des essais cliniques sont présentées sur le site de l'Alliance VHL vhl.org/clinical-trials.

PARTICIPEZ A LA RECHERCHE D'UN TRAITEMENT

La recherche VHL a besoin de votre soutien

Aidez les chercheurs à découvrir les mystères du VHL en même temps qu'ils en sauront mieux comment votre parcours avec le VHL se compare avec celui des autres. On a besoin de vos données et de vos saisies pour aider les chercheurs à améliorer la qualité de vie des patients qui vivent avec le VHL et finalement, conduire vers une guérison.

MyVHL : l'Etude de l'Histoire Naturelle des Patients

La Base De Données (BDD) MyVHL donne aux patients et aux chercheurs des informations plus complètes sur le VHL, telles que leur façon de vivre, les médicaments qu'ils prennent et d'autres facteurs qui ont des effets sur la maladie et sur la qualité de vie.
Ces informations aideront les patients à mieux comprendre leur état et aideront les chercheurs à savoir sur quoi concentrer leurs efforts.
A cause de sa rareté, on comprend moins facilement le VHL et les facteurs qui peuvent avoir des effets. Les données individuelles fournies par MyVHL aideront les chercheurs à identifier et à découvrir les facteurs qui peuvent augmenter les risques ou ralentir la croissance des tumeurs ou mener vers un traitement efficace.

Avec MyVHL, les patients peuvent aider les chercheurs, les médecins et les patients VHL à dévoiler les mystères du VHL et à mieux savoir comment

leur parcours de vie avec VHL se compare à celui des autres. Nous avons besoin des informations et des saisies des patient pour aider les chercheurs à améliorer la qualité de la vie des patients qui vivent avec le VHL et finalement nous conduire à la guérison.

Le succès de MyVHL et des percées dans les traitements et finalement la guérison – demande la collaboration entre chercheurs, médecins et patients VHL ! SVP, prenez du temps pour participer à l'étude si vous remplissez les critères. Toutes les données partagées dans cette étude resteront en sécurité et confidentielles.

Comment MyVHL fonctionne-t 'il ?

MyVHL est un registre de patients, une base de données (BDD) ou une Etude de l'Histoire Naturelle consistant en des enquêtes qui donnent aux chercheurs les données *désidentifiées*, les plus à jour. Ces enquêtes portent sur :

- La façon de vivre dont l'alimentation, l'exercice physique, l'anxiété et la santé bucco-dentaire
- Les manifestations du VHL dont la taille et la localisation des tumeurs
- Les médicaments pris

Toutes les données entrées doivent être préalablement authentifiées avant de pouvoir être utilisées par un chercheur. C'est pourquoi on demande aux participants de fournir leurs enregistrements médicaux comme les images et les comptes-rendus. Ils peuvent être téléchargés ou obtenus par l'Alliance VHL en remplissant un formulaire de divulgation d'enregistrements médicaux (vhl.org/RecordsReleaseForm).

MyVHL est une *étude longitudinale*, ce qui veut dire que les données sont collectées au fil du temps. La première saisie vous prendra un peu de temps, mais ne vous inquiétez pas parce que le rafraîchissement (mise à jour) des données, ensuite, sera beaucoup plus rapide !

Tous les efforts possibles ont été faits pour protéger les données des participants ; le système de sécurité de MyVHL's security a été approuvé par les strictes règles de l'*Institutional Review Board (IRB)* (= Comité Institutionnel de Révision). La vie privée des participants est la plus haute priorité de l'Alliance. **Seules les données désidentifiées (données à partir desquelles personne ne peut connaitre l'identité) seront partagées avec les chercheurs et aucun ne recevra la totalité des**

données. Les chercheurs n'auront pas d'accès direct à la base de données et un comité aura la responsabilité d'évaluer et d'approuver les chercheurs et leurs demandes.

Quelles sont les données qui seront partagées avec les chercheurs sur le VHL ?

Seules des données désidentifiées seront partagées avec les chercheurs, ce qui veut dire qu'AUCUN facteur d'identification ne sera donné. Il est demandé aux chercheurs de soumettre un questionnaire pour l'étude qu'ils veulent entreprendre et il est examiné en détails par le Comité de Recherche de VHLA.
SEULES les données nécessaires à l'étude prédéfinie seront fournies. Les chercheurs N'ONT PAS ACCES à la base de données proprement dite.

Les essais cliniques en cours

Les essais cliniques qui sont en cours pour les gens qui ont eu le diagnostic de VHL figurent sur le site de l'Alliance VHL : vhl.org/clinical-trials. Cette liste comprend tous les essais qui ont été notifiés à l'Alliance, aux USA et dans le monde entier. Ces essais peuvent comprendre des médications expérimentales, de l'imagerie des lésions et des modes opératoires chirurgicaux. Tous les essais qui incluent des *lésions* associées au VHL sont sur cette liste. Les détails généraux et les moyens de contacts pour les essais sont donnés dans cette liste. Les essais cliniques qui ont reçu un financement du gouvernement des USA sont aussi inscrits sur clinicaltrials.gov.

L'Alliance VHL prie tous ceux qui pensent qu'ils pourraient être qualifiés pour participer à un ou à plusieurs essais, de prendre directement contact avec eux. Tous les participants individuels à un essai clinique prennent une part importante dans la recherche.

CHAPITRE 6

QUESTIONS A POSER A VOS DOCTEURS

Avec une détection précoce et un traitement approprié, le VHL a un meilleur pronostic que beaucoup d'autres *maladies tumorales* et que les *cancers*. Mais tout diagnostic d'une maladie grave peut être effrayant. Il est naturel de se faire du souci pour les examens médicaux, pour les assurances, pour les traitements et les paiements des médecins (en France les frais médicaux sont pris en charge par l'Assurance Maladie).

Il se peut que les patients se posent beaucoup de questions importantes sur le VHL : leur équipe médicale est la meilleure ressource pour commencer à chercher des réponses. La plupart des gens veut savoir exactement quelles sortes de *lésions* ils ont, comment on peut les traiter et avec quelles chances de succès. Il peut être sage de recevoir une seconde ou une troisième opinion.

QUESTIONS GENERALES

Voici des questions générales que les patients pourraient vouloir poser à leur médecin :

- Devrai-je changer mes activités normales ?
- A quelle fréquence faut-il faire les examens de suivi ?
- Quels sont les autres professionnels de santé dont j'ai besoin dans mon équipe médicale pour être sûr que nous avons vérifié toutes les manifestations probables du VHL ?
- Qui sera le responsable principal pour veiller à mes intérêts médicaux et coordonner la communication entre mes spécialistes ?
- Que veut dire "la taille de la tumeur ou du kyste est de xx cm » ?
- Jusqu'à quel point dois-je me faire du souci pour ce kyste ou pour cette tumeur ?
- Quels symptômes dois-je surveiller ?
- Y a-t-il des symptômes critiques dont je devrais être au courant ?
- Quels sont les risques d'effets secondaires de ces traitements ?
- Existe-t 'il un traitement moins invasif que l'on puisse envisager ?
- Y a-t-il un projet de recherche auquel je pourrais participer ?
- Y a-t-il un essai Clinique qui pourrait me correspondre ?
- Quelle expérience avez-vous dans le traitement du VHL ?

- Où puis-je consulter des spécialistes qui ont l'expérience du VHL (la liste des Centres de Compétence français du VHL est disponible sur predir.org)
- Que puis-je faire pour aider les médecins à en apprendre plus sur le VHL ?
- Si je faisais partie de votre famille que voudriez-vous que je vous demande ?

QUESTIONS APRES LE DIAGNOSTIC

- Qu'est-ce que VHL ?
- Quelles seront les conséquences de ce diagnostic sur ma famille ?
- En ai-je hérité de mes parents ?
- Faut-il tester les autres membres de ma famille ?
- Quelles pourraient être les conséquences pour mes enfants ou mes futurs enfants ?
- Quels sont mes choix en matière de planning familial et à qui devrais-je en parler ?
- Y a-t-il quelque chose que je puisse faire pour prévenir les manifestations du VHL ?
- Avec quelles sortes de médecins devais-je coopérer et où puis-je les trouver ?
- Quelle sorte de médecin devrait superviser mes prises en charge ?
- Où puis-je trouver des soutiens ?
- Disposez-vous de services d'aide financière ? (Question spécifique aux USA, en France, l'Assurance Maladie couvre les frais médicaux)
- Quelles seront les conséquences pour ma possibilité de m'assurer sur la maladie, la vie ou sur la maladie de longue durée ? (Question spécifique aux USA, en France, l'Assurance Maladie couvre les frais médicaux).

QUESTIONS SUR LE TRAITEMENT

- Quels sont mes choix de traitement ?
- Si j'étais un de vos proches, que voudriez-vous que je fasse ?
- Combien de temps le traitement va-t-il prendre ?

- Est-ce que mon assurance va couvrir une partie du coût du traitement ? (Question spécifique aux USA, en France, les frais médicaux sont pris en charge par l'Assurance maladie)
- Qu'est-ce qui restera à ma charge ? (Question spécifique aux USA)

- Y a-t-il un programme d'aide financière ? (Question spécifique aux USA)
- Quel est le traitement le plus habituel pour ma maladie ou mon état ?
- Y a-t-il des traitements approuvés qui n'ont pas été essayés et si oui pourquoi ?
- Y a-t-il un générique pour mon traitement et est-il efficace ?
- A quels effets secondaires dois-je m'attendre ?
- Quels sont les bénéfices et les risques qui sont liés au traitement ?
- Y a-t-il une alternative au traitement ?
- Que se passerait-t-il si je n'avais aucun traitement ?
- Que se passerait-t-il si je retarde mon traitement ?
- Y a-t-il quelque chose que je devrais éviter pendant le traitement ?
- Que devrais-je faire si j'ai des effets secondaires ?
- Comment saurai-je que le médicament agit ?
- Que devrais-je faire si je saute une prise de médicament ?
- Y aura-t-il des conséquences sur mon travail, ma façon de vivre ?
- Si je prends ce traitement, quelles conséquences pensez-vous qu'il aura sur mon quotidien à court et long terme ?

QUESTIONS SUR LA CHIRURGIE

- Pourquoi ai-je besoin d'une opération chirurgicale ?
- Quel mode opératoire chirurgical recommandez-vous ?
- Y a-t-il d'autres moyens de faire cette opération ?
- Mon assurance couvrira-t-elle tout ou partie du coût de l'opération ? (Question spécifique aux USA, en France, les frais médicaux sont pris en charge par l'Assurance maladie)
- Que restera-t-il de ma poche ? (Question spécifique aux USA)
- Y a-t-il un programme d'aide financière ? (Question spécifique aux USA)
- Peut-on faire l'opération par laparoscopie ?

- La chirurgie robotique fait-elle partie des choix ?
- Y a-t-il une alternative à l'opération chirurgicale ?
- Quels sont les bénéfices et les risques qui sont liés à l'opération chirurgicale ?
- Que se passerait-t-il si je n'avais pas cette chirurgie ?
- Où puis-je avoir un deuxième avis ?
- Quelle sorte d'anesthésie sera nécessaire ?
- Combien durera la convalescence ?
- Quelles sont vos qualifications ?
- Quelle expérience avez-vous dans cette opération chirurgicale ?
- Combien de temps vais-je rester à l'hôpital ?

QUESTIONS SUR LES ESSAIS CLINIQUES

- Si je prends ce traitement, cela me rend-il inéligible pour tout autre traitement ou programme ?
- Pourrai-je continuer à voir mon médecin habituel si je prends ce traitement ? Si je ne peux pas voir mon médecin, recevra-t-il des informations sur mon traitement ?
- Devrai-je voyager pour recevoir mon traitement et dans ce cas, à quelle fréquence et combien de temps ? Y a-t-il un soutien pour payer ces trajets ? (Question spécifique aux USA)
- Aurai-je quelque chose à payer pour le traitement ou bien sera-t-il couvert par une autre source comme mon système d'assurance maladie ou l'entreprise qui fait la recherche médicale ? (Question spécifique aux USA)
- Que devrai-je payer moi-même ? ? (Questions spécifique aux USA)
- Si j'ai des effets secondaires et qu'il faut m'hospitaliser qui paiera ? (Question spécifique aux USA)

CHAPITRE 7

L'ALLIANCE VHL, LE SOUTIEN

L'Alliance VHL (VHLA) est une organisation à caractère non-lucratif, (501c3), fondée en 1993 par trois familles qui faisaient l'expérience du VHL, pour mettre en commun leur expérience, pour apprendre les uns des autres, pour s'entraider, pour aider les médecins à comprendre et à traiter le VHL et améliorer la vie des patients. Aujourd'hui, l'Alliance VHL est la source principale et le centre d'information principal des patients, des soignants, des chercheurs et de la communauté médicale.

LA VISION DE L'ALLIANCE VHL (VHLA)

Guérir le Cancer par le VHL.

LA MISSION DE L'ALLIANCE VHL (VHLA)

L'Alliance VHL se consacre à la recherche, la formation et le soutien afin d'augmenter la sensibilisation, le diagnostic, le traitement et la qualité de vie de ceux qui sont affectés par le VHL.

LE SOUTIEN DE L'ALLIANCE VHL (VHLA) AUX PATIENTS VHL ET AUX SOIGNANTS

Parler avec quelqu'un qui fait le même voyage peut aider. L'Alliance VHL offre beaucoup de moyens pour prendre contact les uns avec les autres dans la communauté VHL.

La réunion annuelle de VHLA : Elle se tient tous les ans, c'est le meilleur moyen de rencontrer d'autres personnes qui sont confrontés au VHL, en face à face. En plus de rencontrer les autres, il y a une journée entière de présentations par des experts médicaux du VHL. Pour en savoir plus, voyez sur : vhl.org/familyweekend. En France et pour les pays/patients francophones frontaliers, VHL France organise le même genre d'évènement. Voyez leur annonce sur le site vhlfrance.org

La retraite de l'espoir pour les jeunes adultes, « Julie Flynn » : Elle se tient tous les mois de juin à Boston, MA, cette retraite est ouverte à tous les 18 à 32 ans qui ont le VHL. C'est une occasion pour les jeunes adultes qui ont le VHL de réseauter de se former sur le VHL, et de s'impliquer dans VHLA. Pour en savoir plus, voyez sur : vhl.org/yar. En Europe, VHL Europa

organise le même genre d'évènement, tous les deux ans. Voyez sur le site vhl-europa.org

Le programme de coaching de bien-être de VHLA : C'est un programme de formation pratique et immédiatement applicable, avec des bases scientifiques, qui donne aux patients, aux soignants et aux professionnels de santé des outils et des techniques pratiques pour améliorer les résultats médicaux et le bien-être global pour eux-mêmes (et leurs patients). Pour en savoir plus, voyez sur : vhl.org/wellness-coaching.

La ligne d'écoute gratuite (800,767.4845 x1, (en France 04 50 65 02 61) : La ligne d'écoute emploie des bénévoles qui ont des années d'expérience dans la relation avec le VHL. La ligne d'écoute est ouverte de 8h à 22h, 7 jours sur 7. Les bénévoles se relaient pour assurer la couverture horaire et vous aider à rester en contact. En France, vous pouvez laisser un message sur le répondeur afin d'être rapidement rappelé(e).

La Newsletter trimestrielle de VHLA : La Newsletter de VHLA est conçue pour former et responsabiliser les patients et ceux qui sont touchés par le VHL. C'est un élément important dans les efforts de soutien et d'entraide de VHLA et c'est le meilleur moyen de rester à jour des toutes dernières nouvelles de la communauté VHL. Abonnez-vous pour recevoir la newsletter trimestrielle et lire les anciens numéros, sur : vhl.org/newsletter.

Vous trouverez sur le site de VHL France (vhlfrance.org) les articles les plus importants de cette Newsletter, traduits pour vous.

L'association VHL France publie un VHL News, 2-4 fois par an, abonnez-vous ou lisez les anciens numéros sur vhlfrance.org-

Les appels discussions de VHLA : Ces groupes se rencontrent régulièrement pour une discussion d'entraide avec modérateur. Pour la liste de tous les appels, voyez sur : vhl.org/calls.

- **La ligne Patients/Soignants :** Avez-vous le VHL ou un de ceux que vous aimez ? Si oui, envisagez de nous rejoindre sur notre ligne Patients/Soignants**.** Pour en savoir plus : vhl.org/ptcgcall.
- **La ligne VHL malvoyants :** Souffrez-vous d'une vision faible ou de cécité à cause du VHL ? Si oui, envisagez de nous rejoindre sur notre ligne VHL malvoyants. Pour en savoir plus : vhl.org/lownovisioncall.
- **La ligne « Parents de porteurs du VHL » :** Avez-vous un enfant qui a le VHL ? Envisagez de nous rejoindre sur notre ligne « Parents de porteurs du VHL ». Pour en savoir plus : vhl.org/parentscall.

Le tutorat « mieux ensemble » par des pairs : Les patients et les soignants de tous âges sont invités à participer au programme de tutorat par des pairs de VHL Alliance, « mieux ensemble ». C'est un grand moyen de partager votre expérience et d'apprendre des autres dans la communauté du VHL. Envoyez un e-mail à l'Alliance (info@vhl.org) si participer vous intéresse ou si vous voulez en savoir plus sur ce programme. Puisque la communauté VHL est répandue dans le monde entier, des pairs-tuteurs utiliseront vraisemblablement des communications à longue distance (email, téléphone, vidéo) plutôt que des rencontres en présentiel. Les soignants seront appairés avec des soignants et les patients avec des patients. Les mineurs doivent avoir l'autorisation parentale (ou de leur tuteur) pour participer.

Les groupes de soutien « on line » de VHLA

- **Le groupe privé VHL Facebook :** facebook.com/groups/VHLawareness
- **Inspire :** Inspire.com/groups/vhl-alliance
- **La page publique VHL Alliance :** facebook.com/VHLAlliance
- **Le groupe de contact VHL soignants :** facebook.com/groups/vhlcaregivers
- **Le groupe « malvoyants » :** facebook.com/groups/vhlvision
- **Le groupe « Jeunes Adultes VHL » :** facebook.com/groups/VHLYoungAdults
- **Le groupe VHL « Parents à Parents » :** facebook.com/groups/VHLparents2parents
- **Le groupe de contact « VHL de Novo » :** facebook.com/groups/VHLDeNovo

Les ambassadeurs

Les ambassadeurs existent partout aux USA, c'est un moyen de donner une parole locale pour les soignants et les patients de l'Alliance VHL. Les ambassadeurs de VHLA jouent un rôle crucial dans le travail de l'Alliance dédié à ceux qui sont touchés par le VHL, au travers de la formation, le soutien et la recherche. Ce travail est essentiel pour aider à atteindre notre vision fondamentale **Guérir le Cancer au travers du VHL !**

Les ambassadeurs de l'Alliance VHL représentent l'organisation, sa mission, sa vision et ses politiques. Le rôle de l'ambassadeur se concentre sur quatre domaines : sensibilisation, engagement, levée de fonds et

liaison avec les centres de soins cliniques (équivalent des centres de compétences français). Notez, SVP, que tous ces contacts sont des bénévoles qui peuvent par moment être indisponibles. Pour en savoir plus, voyez sur : vhl.org/ambassadors.

Affiliés à l'International

Il y a des (organisations ou associations) affiliées dans de nombreux pays dans le monde. Comme les ambassadeurs, elles peuvent contribuer à informer, localement sur les ressources disponibles pour les patients VHL dans tel ou tel pays. Pour en savoir plus, voyez sur : vhl.org/international. Pour la France, voyez sur vhlfrance.org pour les autres pays d'Europe, voyez sur vhl-europa.org

Les Centres de soins cliniques de l'Alliance VHL

L'Alliance VHL a reconnu que des Centres de Soins Cliniques (CCC) se sont engagés à donner des soins coordonnés, avec une approche holistique aux patients VHL. Chaque CCC a une équipe qui travaille pour aider (leur donner du pouvoir) les patients VHL à trouver et recevoir les soins dont ils ont besoin.
Les objectifs des Centres de Soins Cliniques sont :

- Améliorer le diagnostic et le traitement du VHL
- Faire la coordination des soins entre les spécialités médicales
- Donner des centres de ressources pour les patients et les médecins pour qui VHL est nouveau
- Donner un vrai canal pour communiquer les avancées à ces centres d'expertise
- Donner un modèle que l'on puisse dupliquer partout

Si vous voulez en savoir plus sur les Centres de Soins Cliniques (aux USA) ou que vous voulez trouver le plus proche de chez vous voyez sur : vhl.org/ccc. En France, l'INCA (Institut National du Cancer) finance le Centre National Expert PREDIR qui est organisé avec 21 centres interrégionaux de compétences, voir le site : predir.org ou téléphonez au 04 50 65 02 61. On y trouve aussi la liste et les adresses des centres proches de chez vous, en régions.

MyVHL : L'ETUDE DE L'HISTOIRE NATURELLE DU PATIENT

SVP, partagez ce que vous avez appris et transmettez-le à la merveilleuse communauté de soutien dont vous faites maintenant partie. La meilleure façon de partager votre expérience est par MyVHL : l'Etude de l'Histoire Naturelle des Patients.
MyVHL est un registre de patients *longitudinal,* online, qui aide les chercheurs à identifier des modèles chez les patients VHL, en apprendre plus sur le von Hippel-Lindau et aider les chercheurs à dévoiler les mystères de la maladie. MyVHL est disponible en anglais et en espagnol.

Le succès de MyVHL— et les avancées dans les traitements et finalement un remède – demande de la collaboration entre chercheurs, médecins et patients VHL : VOUS ! SVP, prenez le temps d'y participer. Toutes les informations partagées dans cette étude resteront confidentielles et en sécurité **Renseignez-vous et transmettez sur :** vhl.org/MyVHL.

SVP, prenez contact avec le bureau de VHLA sur : info@vhl.org ou 617.277.5667 x4, ou visitez : vhl.org/support pour vous renseigner sur ces programmes.

CONTACTEZ-NOUS

Lorsque vous saurez comment le VHL vous affecte, vous aurez besoin des toutes dernières informations sur la façon de gérer votre propre *surveillance* et vos traitements. Si vous avez besoin d'aide pour comprendre ce que vous a dit le médecin, le conseiller psychologique individuel ou de groupe, si vous avez besoin d'aide pour trouver un second avis médical ou si vous voulez tout simplement être en contact avec d'autres personnes qui ont le VHL, SVP, vous pouvez contacter l'Alliance VHL (info@vhl.org), l'Alliance VHL affiliée dans votre pays (En France, visitez le site vhlfrance.org ou appelez 04 50 65 02 61), ou contacter un centre de soins cliniques du VHL (vhl.org/ccc), en France, les adresses des centres de compétences, en régions, sont à jour, sur le site de predir.org.

AIDEZ NOUS, AIDEZ VOUS

Comment l'Alliance VHL peut-elle mieux vous servir ? Dans quels domaines pouvons-nous nous améliorer ? Y a-t-il des programmes, des processus ou des informations dont vous avez besoin ou que vous voulez

? Dites-le-nous sur : vhl.org/HelpUsHelpYou. (En France, écrivez-nous sur le site vhlfrance.org)

Les professionnels de santé sont les bienvenus pour nous contacter pour demander un avis sur un cas. L'Alliance VHL a aussi créé des serveurs pour faciliter le processus d'acquisition de données venant de multiples sources.

Les contributions à l'Alliance VHL sont essentielles pour réussir notre vision commune de trouver un remède ! **Faites un don** sur : vhl.org/donate.

CHAPITRE 8
GLOSSAIRE ET TERMES MEDICAUX

ACIDE DÉSOXYRIBONUCLÉIQUE (ADN) : Quatre substances qui forment les chromosomes et leurs gènes. En tant que substances codantes, elles déterminent la fonction de chaque gène - par exemple la synthèse d'une protéine et la séquence d'acides aminés de la protéine.

ACIDE RIBONUCLÉIQUE (ARN) : un acide nucléique qui joue un rôle dans l'expression des gènes et la synthèse des protéines.

ADÉNOME MICROKYSTIQUE : tumeur bénigne qui forme des kystes dans le pancréas (voir aussi cystadénome).

ADRÉNALECTOMIE : ablation chirurgicale d'une glande surrénale. Elle peut être partielle ou totale.

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

AGENT DE CONTRASTE : Un produit chimique injecté ou pris par voie orale, utilisé pour renforcer la visibilité de différents tissus et structures que l'on voit sur les examens d'imageries comme les rayons X, la TEP (voir scanner TEP, plus loin) ou l'IRM (voir IRM plus loin).

AGENT DE CONTRASTE MACROCYCLIQUE : catégorie d'agent de contraste extrêmement stable qui diminue le risque de libération d'ions dans le flux sanguin. C'est particulièrement important chez les patients qui ont une insuffisance rénale. Le Gadobutrol en est un exemple.

ALDOSTÉRONE : Une hormone qui stimule l'absorption du sel dans les reins pour réguler l'équilibre du sel et de l'eau dans le corps.

ABLATION PAR RADIO FREQUENCE (ARF) : Un procédé chirurgical laparoscopique où une sonde de chaleur est introduit par laparoscopie (voir ce mot, plus loin) dans la tumeur, puis la tumeur est chauffée pour neutraliser son développement.

ACOUPHENE : tintement dans une oreille ou les deux. Cela peut aussi être un grondement ou un sifflement.

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

AMPLIFICATION MULTIPLEX DE SONDES DÉPENDANT D'UNE LIGATION (MLPA) : un procédé tout nouveau, plus efficace et plus précis, pour analyser un échantillon d'ADN.

AMYLASE : Enzyme qui est impliquée dans la décomposition par catalyse des hydrates de carbone et des sucres.

ANESTHESISTE : médecin qui s'est spécialisé dans l'utilisation de médicaments pour soutenir en toute sécurité les fonctions vitales du patient pendant la durée de l'opération chirurgicale.

ANGIOGÉNESE : Le processus physiologique qui comporte la création de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de ceux qui existent. Ceci se produit en réponse à l'hypoxie (voir ce mot, plus loin), comme moyen d'apporter du sang oxygéné aux zones du corps qui en ont besoin.

ANGIOGRAMME (ANGIOGRAPHIE) : Une photo ou une carte des vaisseaux sanguins dans une zone particulière du corps, habituellement réalisée en injectant une teinture spéciale dans les vaisseaux sanguins et en faisant une radio aux rayons X ou une IRM. Voir aussi angiographie à la fluorescéine.

ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCÉINE : Angiogramme de la rétine, ainsi nommé d'après l'agent de contraste qui est utilisé. Ce procédé donne une image des vaisseaux sanguins de la rétine, parfois animée, de telle façon que l'ophtalmologiste peut voir l'état des vaisseaux sanguins et comment circule le sang à l'intérieur.

ANGIOME : excroissance anormale formée de sang ou de vaisseaux lymphatiques, formant une tumeur bénigne. Les angiomes sont différents des hémangioblastomes. On trouve des angiomes dans la population générale et ils ne sont pas considérés comme des lésions spécifiques du VHL. Autrefois, les hémangioblastomes rétiniens ont été considérés comme angiomes rétiniens, ce qui a créé de la confusion. L'écrasante majorité des lésions de la rétine chez les patients VHL sont des hémangioblastomes rétiniens et non pas des angiomes rétiniens.

ANTI-ANGIOGÉNIQUE, MÉDICAMENT : Classe de médicaments qui empêchent les vaisseaux sanguins de se former et interrompent leur

processus de croissance, en prévenant la formation et la croissance de vaisseaux sanguins.

ANTIDÉPRESSEUR TRICYCLIQUE : médicaments qui traitent la dépression en bloquant la réabsorption de la sérotonine (voir ce mot) et de la norépinéphrine (voir ce mot) dans le cerveau. D'autres messagers chimiques sont aussi affectés dans le cerveau, ce qui peut provoquer des effets non voulus.

ANTIOXYDANT : un aliment ou un autre produit chimique qui a des propriétés qui ralentissent l'oxydation de la cellule, source d'endommagement et de mort de la cellule.

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

AUDIOGRAMME (AUDIOMÉTRIE) : un audiogramme est un examen au cours duquel on mesure et on évalue l'audition.

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

AUTOSOMAL DOMINANT : un trait autosomal dominant est ce qui se produit sur un chromosome qui ne détermine pas le sexe ; il est appelé dominant parce qu'il n'y a besoin que d'une copie mutée du gène pour créer le trait.

AUTOSOME : un chromosome qui ne détermine pas le sexe. Les humains ont 22 paires d'autosomes.

AXE NEURAL : l'axe du Système Nerveux Central (SNC) qui se forme pendant le développement de l'embryon. Il est constitué de la moelle épinière et de toutes les régions non appariées du cerveau.

BÉNIN(GNE), TUMEUR : une grosseur anormale qui ne se propage pas dans d'autres parties du corps. « Bénin » ne veut pas dire sans danger, mais seulement que cela ne se propage pas (= ne fait pas de métastases).

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

BIOPSIE : tissu prélevé sur un corps vivant pour faire une analyse et trouver la maladie.

CANAL AUDITIF INTERNE (MÉAT AUDITIF INTERNE) : Canal à l'intérieur de l'os pétreux, partie de l'os temporal du crâne, entre la fosse postérieure et l'oreille interne.

CANAL DÉFÉRENT : canal qui conduit le sperme du testicule vers l'urètre.

CANCER : un terme générique pour plus de 100 maladies. Le cancer est une croissance anormale des cellules. Les cellules du cancer se reproduisent malgré le manque de place, de nutriments partagés avec les autres cellules ou malgré les signaux envoyés par le corps pour arrêter leur duplication, et souvent elles forment des tumeurs. C'est parce que VHL peut provoquer des tumeurs malignes dans les viscères que VHL est considéré comme faisant partie du groupe des facteurs de risque de cancers familiaux qui sont transmis génétiquement.

CAPILLAIRES : les plus petits des vaisseaux sanguins, dans le corps. Ils apportent aux cellules leurs aliments.

CARCINOME DES CELLULES CLAIRES DES REINS (CCR) : La sorte la plus commune de Carcinome des Cellules Rénales que l'on appelle parfois « CCR conventionnels », dans les biopsies de section elliptique, leurs cellules ont une forme particulière. La plupart des CCR sont sporadiques (voir ce mot).

CAROTÉNOIDES : un groupe d'antioxydants solubles, rouge-jaune, qui comprend le bêtacarotène. Ils sont tous des sources alimentaires de vitamine A.

CATÉCHOLAMINES : sous-produit de l'adrénaline que l'on trouve dans l'urine ou le sang, dont la mesure sert de test pour les phéochromocytomes. Le plus important dans le VHL est la mesure des métanéphrines (voir ce mot) fractionnées, surtout la normétanéphrine (voir ce mot).

CELLULES EN ILOT : cellules dans le pancréas (voir ce mot) qui produisent des hormones et où peuvent se développer des Tumeurs Neuroendocrines du Pancréas (TNEP).

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

CHARGE GLYCÉMIQUE : calcul de l'effet attendu d'un aliment sur le taux de sucre dans le sang. Les hydrates de carbone (mesurés en grammes) sont multipliés par leur indice glycémique et divisés par 100.

CHIRURGIE AU LASER : utilisation chirurgicale d'une lumière concentrée pour faire une cautérisation microscopique ou brûler de petits vaisseaux sanguins jusqu'à les obturer. Utilisé pour traiter les lésions du VHL dans la rétine.

CHIRURGIE QUI ÉPARGNE LE REIN : opération chirurgicale dans laquelle les tumeurs des reins sont enlevées et qu'une quantité maximale de tissu est laissée intacte. C'est la meilleure stratégie chirurgicale possible et adaptée pour les tumeurs du rein liées au VHL.

CHIRURGIE ROBOTIQUE : chirurgie assistée par un robot qui permet habituellement au médecin de réaliser une opération chirurgicale au travers d'une petite incision. Le chirurgien voit le déroulement par un endoscope (petite caméra dans un tube) et le bras du robot est mû par le chirurgien et utilise de minuscules instruments.

CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE (HPLC) : Séparation des ions ou des molécules dans un solvant afin de les mesurer et de les identifier à partir des bandes de couleurs qu'ils produisent.

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

CHROMOSOMES SEXUELS : La paire de chromosomes qui détermine le sexe. Les mâles ont un chromosome X et un chromosome Y, les femelles ont 2 chromosomes X. Ces chromosomes codent aussi d'autres caractères et leurs mutations sont la source de maladies liées au sexe comme l'hémophilie.

CYSTADÉNOME MICROKYSTIQUE SÉREUX : foyers de kystes en forme de grappe qui peuvent se produire dans le pancréas (voir ce mot). Les kystes (voir ce mot) sont composés de séries de couches d'épithélium - de fluides séreux - dont la taille varie de quelques millimètres à plus de 10 cm (plus de 4 pouces).

CODE ICD-10 : classification internationale des maladies, 10è révision. Le code actuel ICD-10 pour le VHL est Q85.8. On peut trouver les codes sur internet icd10data.com.

COLONNE CERVICALE : la partie supérieure de la colonne vertébrale qui forme le cou. Elle contient sept vertèbres.

COLONE LOMBAIRE : les cinq vertèbres du bas du dos. La plupart des gens ont 5 vertèbres lombaires (L1-L5), même s'il n'est pas inhabituel d'en avoir 6. Chaque vertèbre lombaire est numérotée du haut vers le bas de L1 à L5 ou L6.

COLONNE THORACIQUE : les vertèbres entre le cou et le bas du dos qui sont reliées aux côtes dans le dos. La colonne thoracique a 12 vertèbres empilées les unes sur les autres, appelées de T1 à T12. De T-1 à T-5 les nerfs (qui en sortent) affectent les muscles, le haut de la poitrine et les muscles de la moitié arrière et de l'abdomen.

CONSEILLER(E) EN GÉNÉTIQUE : profession médicale (pas médecin) qui se spécialise pour travailler avec des patients et des familles qui ont des maladies génétiques comme le VHL.

CONTRASTE A L'IODINE, (AGENT DE) : agent de contraste utilisé pour les imageries aux rayons X et qui contient de l'iode.

CONTRINDIQUÉ : lorsqu'un traitement ou une procédure (opératoire) n'est pas recommandé au vu de la situation présente.

CORTEX : La partie supérieure, la plus importante, du cerveau, responsable de la pensée volontaire, de la parole et du lancement des mouvements volontaires ; le cortex cérébral.

CORTICOIDE MINÉRAL : hormones qui agissent sur les reins, le colon et les glandes salivaires pour équilibrer les taux de minéraux (en premier le sodium et le potassium), pour conserver l'équilibre en eau dans et autour des cellules. L'aldostérone est un corticoïde minéral produit par les glandes surrénales.

CORTISOL : hormone glucocorticoïde (voir ce mot) produite dans les glandes surrénales. Elle aide le corps à répondre au stress et au changement. Elle mobilise les nutriments et modifie la réponse du corps à l'inflammation.

CRYOTHERAPIE (CRYOCHIRURGIE) : une méthode pour retarder la croissance des tissus en les congelant. On l'utilise pour les lésions VHL de la rétine et en tant que partie de la chirurgie laparoscopique (voir ce mot) dans les reins, le pancréas et les glandes surrénales.

CYBERKNIFE : système de radiochirurgie robotique utilisé pour traiter les tumeurs bénignes, les tumeurs malignes et d'autres états médicaux.

CYSTADENOME : tumeur (voir ce mot plus loin) bénigne (voir ce mot plus haut) dans un tissu glandulaire qui retient les sécrétions à l'intérieur d'un kyste.

CYSTADENOME PAPILAIRE ANNEXIEL : un cystadénome qui contient une couche de couverture faite de nombreux petits plis.

DE NOVO : nouveau, pour la première fois. Aussi appelé « premier dans la famille ».

DENSITÉ : qualité d'un tissu – mou ou solide. Exemples : le muscle est moins dense que l'os ; une poche remplie de fluide est moins dense qu'une tumeur solide.

DÉSIDENTIFIER (é) : enlever dans les données, les informations personnelles qui pourraient être utilisées pour identifier un patient dans une étude.

DÉTECTION ÉLECTROCHIMIQUE : on utilise un courant électrique pour distinguer et mesurer des composés biologiques et environnementaux.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : beaucoup des tumeurs du VHL surviennent dans la population générale aussi bien que dans d'autres maladies. Le docteur doit trouver si la tumeur est sporadique ou si elle fait partie du VHL ou d'une autre maladie. Pour répondre à cette question, un certain nombre d'examens peut être requis dont le test ADN.

DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE PRÉIMPLANTATOIRE (DPG) : test génétique sur des embryons mis dans des tubes (de labo) et sélection d'embryons sains avant de les implanter, afin de s'assurer que l'enfant à naître n'aura pas la maladie recherchée.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL : examen de l'enfant avant sa naissance, cela comprend le test génétique d'embryons avant implantation (DPI).

DIÉTÉTICIEN : un expert en alimentation humaine et en réglage du régime alimentaire.

DOPAMINE : hormone qui fonctionne comme neurotransmetteur et joue un rôle dans les conduites de récompense.

DUODENUM : La première partie de l'intestin grêle sous l'estomac.

DURE MERE (DURA) : Membrane épaisse faite de tissu conjonctif dense et irrégulier qui entoure le cerveau et la moelle épinière.

-ECTOMIE : suffixe qui veut dire ablation (enlever). Par exemple, adrénalectomie veut dire enlever la glande surrénale.

ECHELLE HOSPITALIERE DE L'ANXIÉTÉ ET DE LA DÉPRESSION, (QUESTIONNAIRE) : instrument utilisé par les médecins pour caractériser les niveaux d'anxiété et de dépression qu'une personne ressent.

EFFET DE MASSE : résultat de l'augmentation de la pression à l'intérieur du crâne habituellement causé par une masse comme une tumeur.

EMBOLIE PULMONAIRE : obstruction soudaine dans une artère pulmonaire habituellement provoquée par un caillot de sang (thrombose des veines profondes, voir ce mot) qui a voyagé d'une veine dans une jambe au poumon.

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

ÉNUCLÉATION : ablation d'une tumeur qui n'a qu'une petite marge de tissu sain pour s'assurer que tout le tissu malade est enlevé. Ceci est parfois appelé tumorectomie ou ablation de la tumeur. En ophtalmologie, énucléation veut dire ablation de l'œil. S'il y a un détachement de la rétine, la fourniture de sang à l'œil est diminuée et l'œil peut s'endommager, ce qui provoque de l'inconfort. Si cela se produit, l'énucléation peut être recommandée.

ÉPIDIDYME : une glande qui se situe derrière le testicule, dans le scrotum, sur le chemin vers les canaux déférents, le conduit qui transporte le sperme du testicule à la prostate et qui est important pour la maturation, la mobilité et le stockage du sperme.

ÉPINÉPHRINE : voir ADRENALINE

ÉTUDE LONGITUDINALE : enquête dans lesquelles un même sujet est observé de façon répétée sur une longue durée.

EXAMEN DE LA RÉTINE AVEC DILATATION : examen dans lequel le médecin utilise un collyre pour dilater les pupilles afin de voir la totalité de la rétine.

EXON : partie du gène qui code les amino-acides.

FACTEUR INDUIT PAR L'HYPOXIE (HIF) : transcription qui répond à la baisse du niveau d'oxygène disponible dans l'environnement cellulaire = hypoxie. Il fait partie des mécanismes sensoriels de la cellule en matière d'oxygène.

FAMILIAL : ce qui se produit dans les familles, que ce soit transmis génétiquement ou pas.

FLUOROCORTISONE : stéroïde de synthèse utilisé pour remplacer l'aldostérone quand le corps ne produit plus suffisamment de ses propres stéroïdes, comme dans la maladie d'Addison (voir ce mot).

FOSSA (POSTERIOR FOSSA) : petit espace dans le cerveau localisé près du tronc cérébral et du cervelet.

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

GAMMA KNIFE : un équipement spécialisé de radiochirurgie qui concentre près de 200 minuscules rayons de radiation sur une tumeur ou sur une autre cible.

GASTRO ENTÉROLOGUE : médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement des troubles du tractus digestif qui comprend l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le pancréas, le foie, la vésicule biliaire et le système biliaire (du foie).

GÈNE : endroit sur un chromosome où se trouve une séquence spécifique d'ADN, ou sur son allèle. Les changements dans la séquence d'un allèle peuvent être transmis à l'autre, à la génération qui suit.

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

GÉNOTYPE : la paire spécifique d'allèles (copies du gène) qu'un individu possède en un endroit ou à un emplacement précis du gène (il y a deux copies de chaque gène). Le génotype dit quelle est la configuration de la paire de gènes mutés ou peut se référer à toutes les paires de gènes.

GLANDES SURRÉNALES : la paire de glandes situées au sommet de chacun des reins, elles produisent des hormones qui aident le corps à contrôler le taux de sucre, à brûler les protéines et les graisses, à réagir aux agents de stress comme une maladie grave ou une blessure et à réguler la pression artérielle. Les deux hormones surrénaliennes les plus

importantes sont le cortisol et l'aldostérone. Les glandes surrénales produisent aussi l'épinéphrine (adrénaline), (voir ces mots).

GLUCAGON : hormone produite par les cellules alpha du pancréas qui augmente le taux de sucre (effet contraire à celui de l'insuline).

GLUCOCORTICOÏDE : libérées par les glandes surrénales en réponse au stress ; ces hormones stéroïdiennes disent au foie de libérer le sucre stocké et de convertir les protéines et les graisses du sang en glucose (sucre). Le cortisol et l'aldostérone sont des hormones glucocorticoïdes.

-GRAMME : suffixe qui indique qu'un message ou une image a été créé. Par exemple, un angiogramme est une image des vaisseaux sanguins (angio = vaisseau sanguin).

GRAMME : unité de poids. Une once = 28,35 grammes.

HÉMANGIOME : croissance anormale de vaisseaux sanguins formant une tumeur. Il y a deux sortes d'hémangioblastomes : les bénins (voir ce mot) et les hémangiopéricytomes (ils peuvent devenir malins).

HÉMANGIOBLASTOME : croissance anormale de vaisseaux sanguins qui forme une tumeur bénigne (voir ce mot) ; on peut voir une sorte d'hémangioblastomes, spécialement dans le VHL, dans les yeux, le cerveau ou la moelle épinière.

HÉMORRHAGIE : perte de sang due à la rupture d'un vaisseau sanguin. Peut survenir de façon interne (à l'intérieur du corps) ou externe (à l'extérieur du corps).

HEREDITAIRE : traits transmis par les parents aux enfants de façon génétique et qui ne sont pas causés par des facteurs environnementaux.

HYDROCORTISONE : médicament glucocorticoïde (voir ce mot) qui contient l'hormone cortisol (voir ce mot) et qui fonctionne comme un anti-inflammatoire et par immunosuppression. Dans le contexte du VHL, ce médicament est normalement donné pour traiter l'insuffisance surrénalienne ou en période d'opération chirurgicale, pour prévenir une crise surrénalienne.

HYPOXIE : état dans lequel les cellules du corps sont privées d'oxygène

ICD-10, (Code) : classification internationale des maladies, 10è révision. Le code actuel ICD-10 pour le VHL est Q85.8. On peut trouver les codes sur internet icd10data.com.

IMAGE À RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM) : une technique d'imagerie où l'énergie magnétique est employée pour examiner les tissus dans votre

corps. L'information est travaillée avec un ordinateur pour créer une image. Il n'y a pas d'exposition aux radiations. Les images obtenues ressemblent beaucoup à celles des rayons X, mais elles permettent de voir les tissus mous (comme les vaisseaux sanguins) en plus des tissus solides (comme les os).

IMMUNOSUPPRESSION : affaiblissement du système immunitaire du corps. Il peut être provoqué par certains traitements ou certaines maladies.

INDICE TAILLE-HANCHE : une mesure pour savoir si une personne porte trop de poids abdominal ce qui est considéré comme le risque le plus grand pour la santé. Il est calculé en mesurant le tour de taille et en le divisant par le tour de hanches.
Les hommes devraient avoir un indice de 1.0 ou moins et les femmes devraient avoir un indice de 0.85 ou moins.

INHIBITEURS SÉLECTIFS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE (SSRI) : classe de médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et la dépression en bloquant la réabsorption de la sérotonine dans le cerveau. Ceci augmente la quantité de sérotonine, ce qui améliore l'humeur positive.

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) : comité d'éthique indépendant nécessaire pour approuver et surveiller tous les essais cliniques qui impliquent des sujets humains.

INSULINE : hormone produite par les cellules bêta dans le pancréas qui permet de métaboliser le sucre et donc abaisse le taux de sucre dans le sang.

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

IRM, (IMAGE À RÉSONANCE MAGNÉTIQUE) : une technique d'imagerie où l'énergie magnétique est employée pour examiner les tissus dans votre corps. L'information est travaillée avec un ordinateur pour créer une image. Il n'y a pas d'exposition aux radiations. Les images obtenues ressemblent beaucoup à celles des rayons X, mais elles permettent de voir les tissus mous (comme les vaisseaux sanguins) en plus des tissus solides (comme les os).

ÉCHOGRAPHIE (ULTRASONS) : une technique de diagnostic qui donne des images des organes et des structures internes. Cela fonctionne comme

un sonar utilisé par les sous-marins, en faisant rebondir des sons sur un objet et en utilisant un ordinateur pour interpréter l'écho (le son en retour).

FÉCONDATION IN VITRO (FIV) : processus de fécondation en extrayant des œufs, en apportant un échantillon de sperme et en mélangeant œuf et sperme dans un récipient de laboratoire. L'embryon résultant est ensuite transféré à l'utérus.

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

GÈNE SUPPRESSEUR DE TUMEURS : un gène qui produit une protéine qui agit pour empêcher une étape dans la formation de tumeurs. Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeurs.

JAUNISSE : apparence jaune de la peau et des yeux, due à un niveau élevé de bilirubine dans le sang.

KILOGRAMME : unité de poids égale à 1 000 grammes ou 2.2 livres.

KYSTE : poche remplie de fluide qui peut se produire normalement, de temps en temps, dans des tissus ou qui peut se développer autour d'irritations dans des tissus.

LAPAROSCOPIE : une technique chirurgicale qui introduit des sondes chirurgicales spéciales au travers de micro incision, au lieu d'une grande incision.

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

LIGAMENT LARGE : un tissu plissé qui enveloppe l'utérus, les trompes de Fallope et les ovaires.

LIGNE GERMINALE : toute mutation génétique qui se produit dans n'importe quelle cellule du corps y compris les testicules et les ovaires qui produisent le sperme et les œufs qui peuvent devenir des enfants.

LIPASE : enzyme impliquée dans l'absorption des graisses.

LIQUIDE CÉRÉBROSPINAL (LCR) : fluide corporel clair, transparent que l'on trouve dans le cerveau et la moelle épinière. Il y a environ 125 ml de LCR à chaque fois et on en fabrique environ 500 ml chaque jour. Il sert d'amortisseur qui donne une protection au cerveau, à l'intérieur du crâne et il aide à l'auto régulation de la circulation du flux sanguin.

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

LYMPHATIQUE : petits vaisseaux semblables aux vaisseaux sanguins qui transportent du fluide des tissus du corps et le verse dans le système sanguin.

MACROCYCLIQUE, AGENT DE CONTRASTE : catégorie d’agent de contraste extrêmement stable qui diminue le risque de libération d’ions dans le flux sanguin. Il est particulièrement important chez les patients qui ont une insuffisance rénale. Le Gadobutrol en est un exemple.

MALABSORPTION : incapacité à absorber certains sucres, graisses, protéines ou vitamines venant des aliments.

MALADIE CHRONIQUE DES REINS (MCR) : état dans lequel les reins d’une personne sont endommagés et ne peuvent pas filtrer le sang efficacement. Ceci peut provoquer l’accumulation de déchets et conduire à des problèmes graves de santé.

MALADIE D’ADDISON : la maladie d’Addison est un trouble qui survient quand votre corps produit des quantités insuffisantes de certaines hormones fabriquées par les glandes surrénales. Dans la maladie d’Addison, les surrénales produisent insuffisamment de cortisol ainsi que souvent des taux d’aldostérone trop faibles.

MALADIE DE MENIÈRE : trouble de l’oreille interne caractérisé par des épisodes où l’on sent que le monde tournoie (vertige), des tintements dans les oreilles (acouphènes, voir ce mot), des pertes d’audition et de plénitude dans les oreilles. Les patients VHL qui ont une Tumeur du Sac Endolymphatique (TSEL) (voir cette expression) font souvent l’objet d’une erreur de diagnostic avec la maladie de Ménière.

MALADIE POLYKYSTIQUE DU FOIE : peut se voir aussi dans la maladie polykystique du rein ou peut-être dans des mutations génétiques plus rares, qui ne provoquent pas de kystes que dans le foie.

MALADIE POLYKYSTIQUE DU REIN : des foyers de kystes bénins se développent dans les reins et peuvent provoquer une tension artérielle élevée. Elle est provoquée par une ou deux éventuelles mutations.

MALIN/MALIGNE : les cellules cancéreuses ont tellement grossi qu'elles peuvent se disséminer par le moyen du sang ou du système lymphatique pour former de nouveaux cancers dans d'autres parties du corps.

MDRD, TAUX DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (TFG) : calculé à partir de la créatinine (déchet produit par les muscles), un examen qui détermine le niveau de la fonction rénale. Cet examen surveille la fonction rénale dans les maladies chroniques des reins.

MÉSONEPHRIQUE : survient à partir de la structure embryonnaire du rein ; le système de canaux est incorporé au système mâle de reproduction.

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

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

MÉTHOXYTYRAMINE : Mesuré dans le plasma, ce métabolite de la dopamine pourrait être un nouveau biomarqueur pour les phéochromocytomes métastatiques.

MOSAÏCISME, (MOSAÏQUE VHL) : ce qui se produit lorsqu'une personne qui a le VHL a deux populations différentes de cellules qui composent son corps. Une population contient deux copies conformes du gène VHL (ces cellules sont normales) et une seconde population contient une copie non conforme (ces cellules ont la mutation). Il est difficile de savoir lesquelles et combien de cellules du corps d'un individu qui est « mosaïque" sont affectées. Seuls les cas de novo (premiers dans la famille) peuvent être mosaïques.

MOSAÏQUE VHL, (MOSAÏCISME) : ce qui se produit lorsqu'une personne qui a le VHL a deux populations différentes de cellules qui composent son corps. Une population contient deux copies conformes du gène VHL (ces cellules sont normales) et une seconde population contient des cellules qui ont une copie conforme et une copie non conforme (ces cellules ont la

mutation). Il est difficile de savoir lesquelles et combien de cellules du corps d'un individu qui est mosaïque sont affectées. Seuls les cas de novo (premiers dans la famille) peuvent être mosaïques.

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

NATUROPATHE : un médecin qui insiste sur la prévention et le traitement en utilisant des méthodes et des substances pour stimuler l'auto-guérison.

NÉOPLASIE : littéralement « nouvelle croissance ». Lésion qui se développe à partir d'une seule cellule, qui ne vient pas d'ailleurs, qui n'a pas été transplantée.

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

NÉPHROLOGUE : médecin spécialisé dans les maladies des reins et leurs traitements.

NERF OPTQUE (NERF CRANIEN II, CN II) : le nerf qui transmet l'information visuelle de la rétine au cerveau.

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

NEUROENDOCRINE : concerne les interactions entre le système nerveux et le système endocrinien qui sécrète (produit) les hormones. « Neuroendocrine » (adj.) décrit certaines cellules spécialisées qui sécrètent des hormones (neurohormones) dans le sang, en réponse à une stimulation du système nerveux. Dans le cas du VHL, on les trouve dans les phéochromocytomes et dans les Tumeurs Neuroendocrines du Pancréas (TNEP).

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

NON-INVASIF : tout traitement ou procédure qui n'ouvre pas la peau ou n'entre pas physiquement dans le corps.

NORADRÉNALINE (ou NORÉPINÉPHRINE) : métabolite de l'adrénaline (voir ce mot) produite lorsque l'adrénaline est métabolisée ou utilisée par l'organisme.

NORMÉTANÉPHRINE : le métabolite des métanéphrines (voir ce mot), produite lorsque la métanéphrine est dégradée par l'organisme.

OBSTÉTRICIEN : médecin qui s'est spécialisé dans la grossesse, l'accouchement et la période post-partum (après l'accouchement).

OEDÈME : Gonflement d'un tissu causé par une augmentation de fluide ou une augmentation de fluide dans le sang ou dans la circulation lymphatique.

ONCOLOGUE : médecin qui s'est spécialisé dans le traitement de différentes formes de cancer.

OPHTHALMOLOGUE : médecin qui s'est spécialisé dans le traitement des maladies et de la chirurgie des yeux.

OPHTHALMOSCOPE : instrument utilisé pour examiner la rétine et d'autres structures à l'intérieur de l'œil.

OPTOMÉTRISTE : docteur en optométrie, professionnel de santé qui diagnostique et qui traite les yeux et les problèmes de vision.

OS TEMPORAL PÉTREUX : partie très dense de l'os temporal qui protège l'oreille interne de tout dommage.

PANCRÉAS : glande située près de l'estomac, qui sécrète des enzymes digestives dans l'intestin et qui sécrète aussi l'insuline dont on a besoin pour réguler le taux de sucre, dans le sang.

PANCRÉATITE : Inflammation du pancréas.

PAPILLAIRE : projection de tissu en forme de doigt.

PARAGANGLIOME (PARA ou PGL) : phéochromocytome situé en dehors des glandes surrénales qui est aussi appelé phéochromocytome extra-surrénalien (« extra » veut dire "en-dehors de"). Paraganglion est le mot le plus fréquemment utilisé pour les phéochromocytomes du cou et de la tête.

PATHOLOGISTE, (ANATOMOPATHOLOGISTE) : médecin qui identifie les maladies et les états médicaux par l'étude de cellules et d'échantillons de tissu.

PÉRIPHERIE : dans l'œil, les bords de la rétine, au plus loin du nerf optique, forment la périphérie de la rétine.

PÉRITUMORAL : autour d'une tumeur. Par exemple, un kyste qui s'est formé autour d'une tumeur.

PEUR DU SCANNER : appréhension ressentie par des personnes pendant qu'elles attendent leur prochain examen ou les résultats du précédent.

PHÉNOTYPE : la manifestation clinique d'un génotype spécifique, par exemple l'ensemble des symptômes de VHL qu'une personne peut avoir.

PHÉOCHROMOCYTOME : ou "phéo", en abrégé. Une tumeur de la glande surrénale qui l'amène à sécréter trop d'adrénaline, ce qui peut entraîner des dommages au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins.

PRÉSYMPTOMATIQUE : ce qui est lié à ce qui est ou à ce qui pourrait se produire avant que des symptômes n'apparaissent.

PROTÉASE : Enzyme impliquée dans la décomposition des aliments protéinés.

PROTÉINE VHL (pVHL) : une protéine qui supprime les tumeurs ; elle est produite par le gène VHL, lorsqu'il fonctionne normalement.

QUESTIONNAIRE HOSPITALIER DE L'ANXIÉTÉ ET DE LA DÉPRESSION : instrument utilisé par les médecins pour caractériser les niveaux d'anxiété et de dépression qu'une personne ressent.

RADIOCHIRURGIE STÉRÉOTAXIQUE (SRS) : opération chirurgicale qui utilise des radiations pour détruire des tissus comme une tumeur. Le tissu n'est pas enlevé comme dans une chirurgie habituelle mais il meurt après quelque temps.

RADIOLOGUE : médecin spécialisé dans des techniques de diagnostic pour l'examen des organes et des tissus internes, sans chirurgie classique (= par ouverture). Les moyens radiologiques comprennent les rayons X, l'IRM, le scanner tomodensitométrique (TDM), l'échographie (les ultrasons), l'angiographie, et les isotopes nucléaires.

RAYONS X : technique d'imagerie diagnostique dans laquelle des radiations passent au-travers du corps pour créer des images des tissus solides (comme les os et les tumeurs solides) sur un film photographique.

RÈGLE DES 3 cm : c'est la meilleure façon de gérer les tumeurs du rein liées au VHL. Elle dit que l'opération chirurgicale chez les patients VHL n'est recommandée que si la tumeur la plus grosse fait plus de 3 cm. Ceci parce que la recherche a montré qu'il n'y a presqu'aucun potentiel de maladie

métastatique avant que la tumeur n'atteigne 3 cm. Notez, SVP, que ceci est une recommandation plutôt qu'une règle.

REINS : paire d'organes situés à l'arrière de la cavité abdominale qui filtre les déchets dans le sang et les sort du corps sous forme d'urine.

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

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

SAC ENDOLYMPHATIQUE : terminaison en forme de bulbe du canal endolymphatique qui relie les canaux semicirculaires à l'oreille interne.

SCANNER, (PEUR DU) : appréhension ressentie par des personnes pendant qu'elles attendent leur prochain examen d'imagerie ou des résultats du précédent.

SCANNER A L'OCTRÉOTIDE : procédé d'imagerie médicale qui utilise de l'octréotide, un produit radioactif. Le produit est injecté dans le flux sanguin et se fixe dans les cellules des tumeurs qui ont des récepteurs de somatostatine (une petite molécule associée aux signaux nerveux). On utilise un procédé spécial pour détecter l'endroit où le produit radioactif s'est fixé et créer des images. On l'appelle parfois « scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) ».

SCANNER A LA MIBG (METAIODOBENZYLGUANIDINE) : procédé de médecine nucléaire qui utilise un isotope radioactif ou traceur, qui est absorbé par le tissu du phéochromocytome. La MIBG est injectée au patient avant de faire l'image, ce qui le rend visible clairement sur les images diagnostiques.

SCANNER TEP (TEP = A EMISSION DE POSITRONS), en anglais PET scan : technique d'imagerie médicale spécialisée qui utilise des substances radioactives à durée de vie courte pour renseigner sur la chimie du corps. Cette technique produit des images tridimensionnelles, en couleur, qui montrent le niveau d'activité de certaines tumeurs. Certaines des substances radioactives utilisées s'appellent F-FDA, F-FDOPA, et F-FDG.

SÉROTONINE : produit chimique important et neurotransmetteur (agent de signalement) dans le corps humain. On croit qu'il contribue à réguler l'humeur et les comportements sociaux, l'appétit et la digestion, le sommeil, la mémoire, le désir et la fonction sexuelle. Il y a peut-être un lien entre la sérotonine et la dépression.

SÉROTONINE, (INHIBITEURS SÉLECTIFS DE RECAPTURE DE LA... (= SSRI) : Classe de médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et la dépression en bloquant la réabsorption de la sérotonine dans le cerveau. Ceci augmente la quantité de sérotonine, ce qui améliore l'humeur positive.

SPÉCIALISTE DE LA RÉTINE : ophthalmologiste qui s'est spécialisé dans le traitement des maladies de la rétine.

SPECTROMÉTRIE DE MASSE : analyse chimique des ions gazeux pour identifier et mesurer les composants chimiques d'une substance.

SPORADIQUE : qui se produit par hasard, de façon isolée, dans la population générale. Pas d'origine héréditaire.

SURVEILLANCE : consiste à vérifier (à intervalles réguliers) les problèmes connus pour s'assurer qu'ils soient traités au meilleur moment afin d'assurer la santé sur le long terme.

SYMPTOME : une sensation ou une autre plainte subjective qui suggère un état médical.

SYMPTOMATIQUE : le patient fait l'expérience de symptômes.

SYNDROME : un ensemble de signes et de symptômes provenant d'une cause unique (maladie, infection ou environnement).

SYRINX : poche remplie de fluide, comme un kyste (voir ce mot), qui peut se produire à l'intérieur de la moelle épinière, où elle a une forme de tube allongé situé au centre ou le long de la moelle épinière et à l'intérieur de l'os de la colonne vertébrale.

SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE : une chaîne de petites structures qui transmettent les signaux du Système Nerveux Central aux organes. La glande surrénale est la glande la plus importante dans cette chaîne, en plus des petits ganglions (structures qui contiennent nombre de corps de cellules nerveuses) qui courent entre l'aine et les lobes des oreilles des deux côtés du corps. Un phéochromocytome peut se cacher n'importe où, le long de ce système.

TAUX DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (TFG) : calculé à partir de la créatinine (déchet produit par les muscles) (voir ce mot), un examen qui

détermine le niveau de la fonction rénale. Cet examen surveille la fonction rénale dans les maladies chroniques des reins.

TAUX DE GLYCEMIE : catégorie d'aliments sur une échelle de 1 à 100 par comparaison avec l'effet du sucre pur (100%) sur les taux de sucre dans le sang.

TEST A LA CLONIDINE : Une recherche des déficiences de l'hormone de croissance.

THÉRAPIE AU LASER (CHIRURGIE LASER) : utilisation chirurgicale d'une lumière concentrée pour faire une cautérisation microscopique ou brûler de petits vaisseaux sanguins jusqu'à les obturer. Utilisée pour traiter les lésions du VHL dans la rétine.

THÉRAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE (TCC) : Une intervention psychologique qui cherche à améliorer l'état mental. La TCC se concentre sur le fait de stimuler et changer les distorsions cognitives inutiles (perception/compréhension) et les comportements, en améliorant la régulation émotionnelle et en développant des stratégies d'adaptation personnelles qui visent à résoudre les problèmes présents.

THÉRAPIE ORIENTÉE SUR LA COMPRÉHENSION DE SOI : se concentre sur les processus inconscients tels qu'ils se manifestent dans la conduite présente d'une personne. Les objectifs sont d'en rendre le patient conscient et qu'il comprenne le passé de ses comportements actuels.

THÉRAPIE SYSTEMIQUE : thérapie ou traitement qui affecte le corps en entier plutôt qu'une région particulière. Par exemple, un médicament oral serait considéré comme une thérapie systémique alors qu'une opération chirurgicale, non.

THROMBOSE DES VEINES PROFONDES (TVP) : un caillot de sang dans une des veines, en profondeur dans le corps, souvent une veine des jambes. Le caillot peut se libérer et se transporter jusqu'aux poumons ou au cerveau provoquant une urgence médicale.

TISSU FIBREUX : dans la rétine, c'est un tissu cicatriciel qui se forme dans le contact entre l'humeur vitrée (gel clair à l'intérieur de l'œil) et la couche supérieure de la rétine, en tirant sur la rétine et en provoquant son décollement. A moins que l'on ne réattache rapidement la rétine, on peut perdre la vision.

TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS (TEP) : procédé d'imagerie de diagnostic qui utilise une combinaison de rayons X et d'ordinateur et éventuellement une teinture (de l'agent de contraste). On prend une série

de photos des tissus que l'on veut étudier. L'ordinateur sert à calculer la taille et la densité de toutes les tumeurs que l'on voit sur les images.

TRANSCRIPTION : processus par lequel l'information qui vient de l'ADN est copiée dans l'ARN ; chaque section de l'ADN qui est copiée, code au moins un gène.

TROMPE DE FALLOPE : canal qui transporte les œufs de l'ovaire à l'utérus.

TRONC CÉRÉBRAL : partie postérieure du cerveau, dans le prolongement de la moelle épinière. Il contient le diencéphale (cerveau moyen), le pont et la médulla oblongata. Le tronc cérébral joue un rôle critique dans la régulation cardiaque et la fonction respiratoire, le système nerveux central et le cycle du sommeil.

TROUBLE GÉNERALISÉ DE L'ANXIÉTÉ (TGA) : trouble de l'humeur caractérisé par un souci généralisé, une anxiété chronique et de la tension.

TUMEUR : croissance anormale de tissu qui forme des petits groupes de cellules qui sont capables de grossir et de se diviser de façon incontrôlée. Une tumeur peut être bénigne ou maligne (voir ces mots).

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

TUMEUR NEUROENDOCRINE DU PANCRÉAS (TNEP) : une tumeur solide dans la partie du pancréas, les cellules en îlots, qui sécrète des hormones quand elle est « active ». L'abréviation TNEP aussi utilisée pour se référer à d'autres tumeurs qui ne sont pas en lien avec le VHL.

ULTRASONS (ÉCHOGRAPHIE) : technique de diagnostic qui produit des images des organes et des structures internes. Cela fonctionne comme un sonar utilisé par les sous-marins, en faisant rebondir des sons sur un objet et en utilisant un ordinateur pour interpréter le son en retour (écho).

UROLOGUE : médecin spécialisé dans le traitement chirurgical et non-chirurgical du rein, de la vessie et des organes génitaux externe dont le pénis et les structures scrotales.

VERTIGE : sensation de vertige ou de perte d'équilibre, d'incapacité à marcher droit ou de marcher « entre les murs ».

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

VESTIBULONEURONAL : information liée à l'équilibre et au mouvement basée sur la position de la tête en relation avec le corps.

VITRÉORÉTINÉAL : le liquide, sous forme de gel qui remplit presque la totalité de l'intérieur de l'œil est l'humeur vitrée. Il est attaché à la rétine (voir ce mot) et il peut tirer dessus, provoquant son détachement et une perte de vision.

CHAPITRE 9

REFERENCES ET PUBLICATIONS

Nous n'avons pas traduit ce chapitre car il énumère les publications scientifiques intrernationales

Abadie C, et al., The role of pregnancy on hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease: a retrospective French study, 9th International Symposium on VHL, Rio de Janeiro (Brazil). 2010 Oct 21–24.

Alcohol and Cancer Risk, Fact Sheets: Diet and Nutrition. National Cancer Institute, September 13, 2018.

American Cancer Society website. Testicular self-exam. exam. cancer.org/cancer/testicularcancer/moreinformation/doihavetesticularcancer/do-i-have-testicular-cancer-self-exam.

Ammerman JM, et al., Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment, J Neurosurg, 2006 Aug;105(2):248–55.

Anxiety, Anxiety and Depression Association of America, ADAA, adaa.org/understanding-anxiety/generalized-anxiety-disorder-gad.

Aronow, ME, et.al., Von Hippel–Lindau Disease: Update on Pathogenesis and Systemic Aspects, Retina, 2019 Dec;39(12):2243-2253.

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

Asthagiri AR, et al., Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease, Neuro Oncol. 2010 Jan;12(1):80-6. Epub 2009 Dec 23.

Aydin H, et al., Clear cell papillary cystadenoma of the epididymis and mesosalpinx: immunohistochemical differentiation from metastatic clear cell renal cell carcinoma, Am J Surg Pathol, 2005 Apr;29(4):520-3.

Benson H, et al., Stress Management: Approaches for Preventing and Reducing Stress, Rep. Harvard Health Publications, 2013, health.harvard.edu/special_health_reports/stress-management-approaches-for-preventing-and-reducing-stress.

Binderup MLM, et. al., Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel–Lindau disease (vHL) in Denmark, Eur J Hum Genet, 2017 Mar; 25(3): 301–307.

Binderup, MLM, et. al., New von Hippel–Lindau manifestations develop at the same or decreased rates in pregnancy, Neurology, 2015, 85 (17) 1500-1503.

Bjørge T, et al., Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women, Am J Epidemiol, 2004 Dec 15; 160(12): 168-76.

Blansfield JA, et al., Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNets), Surgery, 2007 Dec;142(6):814-8; discussion 818.e1-2.

Bourdeau T, et al., Coping with a Diagnosis of Chronic Illness, American Psychological Association. APA, Aug. 2013, apa.org/helpcenter/chronic-illness.aspx.

Burnette MS, et. al., Brain Tumor, Pheochromocytoma, and Pregnancy: A Case Report of a Cesarean Delivery in a Patient with Von Hippel-Lindau Disease, A A Pract. 2019 Oct 15;13(8):289-291.

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

Campbell T, et al., The China Study, Ben Bella Books, 2005.

Caring for the Caregiver, National Cancer Institute. National Cancer Institute at the National Institute of Health, 29 June 2007, 28 Apr. 2014, cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver.

Chen F, Slife L, Kishida T, Mulvihill J, Tisherman SE, Zbar B. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease: identification of a mutation associated with VHL type 2A. Journal of medical genetics. 1996;33(8):716-717.

Cho E, et al., Epidemiology of Renal Cell Cancer, Hematol Oncol Clin N Am, 2011 (25): 651-665.

Choo, DI, et al., Endolymphatic Sac Tumors in von Hippel-Lindau Disease, J Neurosurg, 2004; 100:480-487.

Choyke P. Imaging in VHL: What You Need to Know!, Presentation at VHLA annual meeting, October 2014.

Coping with Chronic Illnesses and Depression, WebMD Medical Reference, Ed. Joseph Goldberg. WebMD, LLC., 8 Feb. 2014, webmd.com/depression/guide/chronic-illnesses-depression?page=2.

Corcos O, et al., Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological and genetic features, Pancreas, 2008, 37:85-93.

Dayal M, et al., Preimplantation Genetic Diagnosis, Medscape, November 4, 2013 emedicine.medscape.com/article/273415-overview.

Depression, Anxiety and Depression Association of America, ADAA, adaa.org/understanding-anxiety/depression.

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

Do root vegetables like sweet potatoes count as vegetables or starches, and is it true that all of the nutrition is in the skins?, boston.com, May 2, 2011.

Dollfus H, et al., Ocular manifestations in vonHippel-Lindau disease: a clinical and molecular study, Invest. Ophthalmol Vis Sci 2002, 43: 3067-74.

Duffey BG, et al., The Relationship Between Renal Tumor Size and Metastases in Patients with von Hippel-Lindau Disease, J Urol, 172: 63-65, 2004.

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

Eisenhofer G and Peitzch M, Laboratory Evaluation of Pheochromocytoma and Paraganglioma, Clinical Chemistry, 2014, 60 (12) 1486-1499.

Eisenhofer G, et al., Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma, Clin Chem, 2011 Mar;57(3):411-20.

Eisenhofer, G. et al., Reference intervals for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of phaeochromocytoma, Annals of Clinical Biochemistry, 2019, 50(1), pp. 62–69.

Enayati A. Fighting Loneliness and Disease with Meditation, CNN Health. Cable News Network, 25 Aug. 2012, 28 Apr. 2014. cnn.com/2012/08/25/health/meditation-loneliness-inflammation-enayati/index.html.

Espat A. Does Cancer Love Sugar?, MD Anderson Cancer Center. The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Nov. 2012, mdanderson.org/publications/focused-on-health/issues/2012-november/cancersugar.html.

Feinstein S. Will you be able to help your college-age child in a medical emergency? Consumer Reports, July 22, 2015.

Find a CF Care Center, Cystic Fibrosis Foundation, cff.org/ccd.

Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a global perspective, 1997, 2007, dietandcancerreport.org.

Frantzen C, et. al., Pregnancy-related hemangioblastoma progression and complications in von Hippel-Lindau disease, Neurology. 2012 Aug 21;79(8):793-6.

Frew IK, et al., Multitasking by pVHL in tumour suppression, Curr Opin Cell Biol, 2007 Dec:19(6):685-90.

Gaudric A, et al., Vitreoretinal surgery for severe retinal capillary hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease, Ophthalmology, 2011, 118: 142-9.

Genetic Home Reference, VHL Gene, Accessed 15 May 2020, ghr.nlm.nih.gov/gene/VHL.

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

Gibson R, et al., Envisioning My Future: A Young Person's Guide to Health Care Transition, Children's Medical Services. Health Care Transition Initiative of the Institute for Child Health Policy, University of Florida, 2005.

Giles R; University of the Netherlands, Utrecht; correspondence with the VHL Alliance May 2015.

Gnagnarella, P., et al, Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis, Am J Clin Nutr, 2008 Jun; 87(6): 1793-801.

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

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

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

Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma, J Clin Endocrinol Metab, June 2014, 99(6) 1916-1917.

Gupta GN, et al., Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy for tumors greater than 4 cm and high nephrotomy score: feasibility, renal function, and oncological outcomes with minimum 1 year follow-up, Urol Oncol, 2013 Jan; 31(1):51-6.

Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia inducible factors, Blood Rev, 2013 Jan;27(1):41-53.

Hammel P, et al., Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease: preva-lence, course and impact in the management of patients, Gastroenterology, 2000, 119: 1087-1095.

Harvard Healthy Eating Plate and discussion, adapted from Willett, Eat, Drink, and Be Healthy, Harvard School of Public Health, 2001, 2008, 2011.

Health Guides: Health Is a State of Mind and Body, Health Education. FamilyDoctor, Dec. 2010, familydoctor.org/familydoctor/en/prevention-wellness/staying-healthy/healthy-living/health-guides-health-is-a-state-of-mind-and-body.printerview.html.

Hes F, Zewald R, Peeters T, et al. Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. Hum Genet. 2000;106(4):425-431.

Ho TH and Jonasch E, Genetic kidney cancer syndromes, J Natl Compr Canc Netw. 2014 Sep;12(9):1347-55.

Hoeffel C. Radiofrequency ablation of renal tumors, European Radiology, 2010, 20(8): 1812-21

Hu J, et al., Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada, Cancer Causes Control, 2003 Oct 14(8):705-14.

Ivan M, et. al., HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing, Science, 2001 Apr 20;292(5516):464-8.

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

Joly D, et al., Progress in nephron-sparing therapy of renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. J Urol, 2011, 185:2056-60.

Jonasch E, et. al., Pazopanib in patients with von HippelLindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):1351-1359. 6.

Jonasch E, et. al., Phase II study of the oral HIF-2α inhibitor MK-6482 for Von Hippel-Lindau disease–associated renal cell carcinoma. Presented at ASCO, May 2020.

Jonasch, E, et. al., Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau Disease, Ann Oncol, 2011 Dec;22(12):2661-6.

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

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

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

Kaelin, William G. – Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Mon. 9 Dec 2019. nobelprize.org/prizes/medicine/2019/kaelin/lecture.

Kantorovich V, et al., Pheochromocytoma: an endocrine stress mimicking disorder, Ann NY Acad Sci, 2008 Dec;1148:462-8.

Kidney Disease Nutrition and Diet, The National Kidney Foundation: A to Z Health Guide, The National Kidney Foundation, kidney.org/atoz/search?search=nutrition.

Kim HJ, et al., Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. J Neurosurg, 2005 Mar;102(3):503-12.

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

Kim WY, Kaelin WG, Role of VHL gene mutation in human cancer, J Clin Oncol, 2004 Dec 15;22(24):4991-5004

Klein J, et al., Multifocal microcysts and papillary cystadenoma of the lung in von Hippel Lindau Disease, Am J Surg Pathol, 2007 Aug 31 (8): 1292-6.

Krauss T et al. Preventive medicine of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors, Endocr Relat Cancer. 2018 Sep;25(9):783-793.

Kyriakos P, et al. A first-in-human phase 1 dose escalation trial of the oral HIF-2α inhibitor PT2977 in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2018 36:1.

Lammens CM, et al., Distress in partners of individuals diagnosed with or at high risk of developing tumors due to rare hereditary cancer syndromes, Psycho-Oncology, 2011, 20, no. 6: 631-638.

Lammens CM, et al., Psychosocial impact of von Hippel–Lindau disease: levels and sources of distress, Clinical Genetics 2010, 77, no. 5, 483-491.

Laser Surgery in Ophthalmology and Cryotherapy, American Academy of Ophthalmology,

Latif F, et. al., Identification of the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene, Science, 1993 260:1317-1320.

Lenders J. Endocrine disorders in pregnancy: Phaeochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection, Eur J Endocrinol, 2012 Feb;166(2):143-50.

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

Lin H. Diet - Chronic Kidney Disease, MedlinePlus Medical Encyclopedia, U.S. National Library of Medicine, 21 Sept. 2011, medlineplus.gov/ency/article/002442.htm.

Lindau RS, et al., von Hippel-Lindau disease, Lancet. 2004, 363:1231-4.

Linehan WM, et. al., Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer, Annu Rev Med, 2010; 61:329-43.

Linehan WM, et. al., The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease, Nat Rev Urol, 2010 May;7(5):277-85.

Lipton B. Why You Should Start Your Day with Lemon Water, Health Magazine, Feb 24, 2015.

Lipworth L, et al., The epidemiology of renal cell carcinoma, JUrol, 2006, 176: 2353-2358.

Living with Kidney Disease, National Kidney Center, National Kidney Center.org, Inc., simplyrest.com/chronic-kidney-disease-and-sleep.

Lonser RR, et al., Surgical Management of CNS tumors in VHL. Series of articles concerning the specific sites of VHL tumors of the CNS, J Neurosurgery, 2003–2008.

Lonser RR, et al., The vestibular aqueduct: site of origin of endolymphatic sac tumors, J Neurosurgery, April 2008, Vol. 108, no. 4: 751-756.

Lonser RR, et al., Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease, NE J Med, 2004, 350:2481-2486.

Lonser RR, et al., von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.

Lustig RH, et al., Public health: the toxic truth about sugar, Nature, 2012; 282: 27-29.

Maher ER, et al., von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2011 Jun;19(6):617-23.

Maher ER, Webster AR, Richards FM, et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. Journal of medical genetics. 1996;33(4):328-332.

Mantovani A, et al., Cancer-related inflammation. Nature, 2008; 454(7203):436-444.

Matin SF, et al., Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease, BJU International, October 2008, Vol 102, issue 8:940-45.

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

Mehta GU, et. al., Progression of epididymal maldevelopment into hamartoma-like neoplasia in VHL disease, Neoplasia, 2008 Oct;10(10):1146-53.

Mehta GU, et. al., von Hippel-Lindau disease: epididymal cystadenoma targeted by metastatic events, Urology, 2007 Jun;69(6):1209.e9-12.

Mental Health Facts in America, 14 May 2020, nami.org/nami/media/nami-media/infographics/generalmhfacts.pdf.

Metelo, AM. et. al, Pharmacological HIF2a Inhibition Improves VHL Disease-Associated Phenotypes in Zebrafish Model, J Clin Invest, 2015 May;125(5):1987-97.

Moyer MW. It's Time to End the War on Salt, Scientific American, July 8, 2011.

Neumann, HPH, et. al., Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing, Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy, JAMA Netw Open, 2019. Aug 2;2(8).

NIH Research Matters: E-cigarette vapor linked to cancer in mice, November 2019, nih.gov/news-events/nih-research-matters/e-cigarette-vapor-linked-cancer-mice.

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

Nutrition and Chronic Kidney Disease, National Kidney Foundation, Council on Renal Nutrition, National Kidney Foundation, New York: National Kidney Foundation, 2006, kidney.org/atoz/atozTopic_Brochures.

Nuts and Your Heart: Eating Nuts for Heart Health, Mayo Clinic, MayoClinic.org, mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease/in-depth/nuts/art-20046635?pg=1.

Nuts for the Heart, The Nutrition Source, Harvard School of Public Health, hsph.harvard.edu/nutritionsource/nuts-for-the-heart.

Odrzywolski KJ, et al., Papillary cystadenoma of the epididymis, Arch Pathol Lab Med, 2010 Apr;134(4):630-3.

Pacak K, et al., Pheochromocytoma, in Jameson, JL et al., (eds) Textbook of Endocrinology. 6th edition. Elsevier Science Inc., Philadelphia, 2010

Paul M, et al., Healthy Eating, HelpGuide.org, HelpGuide, May 2020, helpguide.org/home-pages/healthy-eating.htm.

Peterson S. Communicating with Your Children regarding Risk for Adult Onset Disorders, 32nd Annual Education Conference California, Anaheim, 11 Oct. 2013. Lecture.

Peyre M, et al., Natural history of supratentorial hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease, Neurosurgery, 2010, 67: 577-87.

Poulsen ML, et al., von Hippel-Lindau disease: Surveillance strategy for endolymphatic sac tumors, Genet Med, 2011 Dec;13(12):1032-41.

Psychological Stress and Cancer, Fact Sheets: Risk Factors and Possible Causes, National Cancer Institute, 10 Dec. 2012, cancer.gov/about-cancer/coping/feelings/stress-fact-sheet.

Rare Disease Impact Report by Shire, 2013, globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf.

Reiss J. Now that you're in High School, Children's Medical Services. Health Care Transition Initiative of the Institute for Child Health Policy, University of Florida, 2008.

Reiss J. When You're 18, You Are In Charge of Your Health, Children's Medical Services. Health Care Transition Initiative of the Institute for Child Health Policy, University of Florida, 2009.

Richard S. von Hippel Lindau, Atlas Genet Cytongenet Oncol Haem, 2001; 5(21): 145 -149.

Richard, S. Presentation at the 4th International Symposium on Pheochromocytoma, Paris 2011.

Rini BI, et al., Renal cell carcinoma, The Lancet, 2009; 373: 1119-32.

Roberson K. Being a healthy adult: How to advocate for your health and health casection 5re. New Brunswick, NJ: The Elizabeth M Boggs Center on Developmental Disabilities, 2010.

Rodriguez Gomez M, Neurocutaneous Diseases: A Practical Approach, Butterworth-Heinemann 1987, p. 60.

Rowland E, et al., Communicating inherited genetic risk between parent and child: a meta-thematic synthesis, International Journal of Nursing Studies, 2013; 50(6): 870-880.

Salt and your health, Part I: the sodium connection, Harvard Men's Health Watch, October 2010.

Seeger A, et al., Comparison between a linear versus a macrocyclic contrast agent for whole body MR angiography in a clinical routine setting, J Cardiovasc Magn Reson 2008; 10(1):63.

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

Shen, et. al., Allelic Deletion of VHL Gene Detected in Papillary Tumors of the Broad Ligament, Epididymis, and Retroperitoneum in Von Hippel-Lindau Disease Patients, Int J Surg Pathol, 2000 Jul;8(3):207-212.

Shuch B, et al., Repeat partial nephrectomy: surgical, functional, and oncological outcomes, Curr Opin Urol, 2011, Sep; 21(5):368-75.

Simone CB 2nd, et al., Infratentorial craniospinal irradiation for von Hippel-Lindau: a retrospective study supporting a new treatment for patients with CNS hemangioblastomas, Neuro Oncol, 2011 Sep;13(9):1030-6.

Stebbins C, et. al., Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB Complex: Implications for VHL Tumor Suppressor Function, Science 16 Apr 1999: Vol. 284, Issue 5413, pp. 455-461.

Steinbach F, et al., Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study, JUrol, 1995 153:1812-1816.

Stress Management, Mayo Clinic. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 8 Apr. 2014, mayoclinic.org/healthy-living/stress-management/basics/stress-basics/hlv-20049495.

Stroke Warning Signs, Together to End Stroke, Strokeorg, strokeassociation.org/STROKEORG/WarningSigns/Learn-More-Stroke-Warning-Signs-and-Symptoms_UCM_451207_Article.jsp.

Students Living with a Genetic Condition: A Guide for Parents, Genetic Alliance, 2013, http://www.geneticalliance.org/sites/default/files/publicationsarchive/attending_with_genetic.pdf.

Support for Caregivers, For Caregivers, Family, and Friends. National Cancer Institute, 1 Aug. 2013, cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/ caregivers/patient.

Talks KL, et. al., The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2αlpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages, Am J Pathol, 2000 Aug; 157(2):411-21.

The problem with potatoes, The Nutrition Source, Harvard School of Public Health, January 24, 2014.

Tirosh A, et. al., Association of VHL Genotype With Pancreatic Neuroendocrine Tumor Phenotype in Patients With von Hippel-Lindau Disease, JAMA Oncol, 2018 Jan 1;4(1):124-126.

Tobacco, World Health Organization (WHO). WHO International, July 2013, who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en.

Transition for Children, Genes in Life. Genesinlife.org, 2014, http://genesinlife.org/after-diagnosis/plan-future/transition-children.

Transition Health Care Checklist: Preparing for Life as an Adult, Wisconsin Community of Practice on Transition, Madison, WI: Waisman Center, University of Wisconsin-Madison, 2009.

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

Weise M, et al., Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma, J Clin Endocrinol Metab, 2002 May;87(5):1955-60.

Where to Get Help When You Decide To Quit Smoking, National Cancer Institute. National Cancer Institute at the National Institute of Health, 28 Oct. 2010. 27 Apr. 2014, cancer.gov/cancertopics/tobacco/smoking.

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

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

Wu S, et al., Vitamin D, Vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection, Discov Med, 2011 Apr;11(59):325-35.

Ye B, et al., Effect of pregnancy on hemangioblastoma development and progression in von Hippel-Lindau disease, J Neurosurg, 2012 Nov; 117(5):818-24.

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

Zanotelli, DB, et. al., Bilateral Papillary Cystadenoma of the Mesosalpinx: A Rare Manifestation of Von Hippel-Lindau Disease, Arch Gynecol Obstet, 2010 Sep;282(3):343-6.

Soutenez les Efforts de l'Alliance VHL !

Curing Cancer through VHL!

Donnez à l'Alliance

SVP envoyez un mail à VHL Alliance, 1208 VFW Parkway, Suite 303, Boston, MA 02132 ou écrivez sur info@vhl.org. Retrouvez-nous sur la toile à www.vhl.org.

Nom _____

Adresse postale _____

_____

Email _____ Téléphone _____

□ Ci-joint ma contribution déductible des impôts :

□ $1,000 □ $500 □ $250 □ $100 □ $25 □ $ _____

□ Mon employeur va compléter mon don. Je joins le formulaire nécessaire.

The VHL Alliance is a 501(c)3 non-profit organization—Tax ID: 04-3180414

_____

□ SVP, tirez mon don sur ma carte bancaire

Numéro de la carter _____ Date d'expiration mm/aa_____

Nom du titulaire _____

Tirez ce montant $_____ □ En une fois ou □ **Sustainer** *(Mensuellement)*

SVP, dédiez mon don à □ en l'honneur de □ en mémoire de _____

SVP, envoyez une reconnaissance à _____

Adresse _____

Je suis □ Une personne qui a le VHL □ Un membre de la famille □ Ami □ Sponsor
□ Professionnel de santé _____ (spécialité)

□ Contactez-moi pour mettre VHLA sur mon testament

Merci !