



HAL
open science

Le cancer du rein héréditaire, synthèse d'une consultation d'oncogénétique mise en place au CHU de Bordeaux

Henri Margot

► To cite this version:

Henri Margot. Le cancer du rein héréditaire, synthèse d'une consultation d'oncogénétique mise en place au CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02973996

HAL Id: dumas-02973996

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02973996v1>

Submitted on 21 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2020

Thèse n°3073

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES



Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 septembre 2020

Par Henri MARGOT

Né le 19/04/1991

A Villeneuve sur Lot

Le cancer du rein héréditaire, synthèse d'une consultation d'oncogénétique mise en place au CHU de Bordeaux

Directrice de thèse : Madame le Dr Patricia FERGELOT

Rapporteur de thèse : Monsieur le Pr Stéphane RICHARD

Membres du jury :

Monsieur le Pr Didier LACOMBE (président)

Madame le Dr Patricia FERGELOT (juge)

Madame le Dr Julie TINAT (juge)

Monsieur le Pr Stéphane RICHARD (juge)

Monsieur le Pr Jean-Christophe BERNHARD (juge)

A madame le Docteur Patricia FERGELOT, Directrice de thèse,
Praticien Hospitalier,
Hôpital Pellegrin Bordeaux

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail qui je l'espère est à la hauteur de vos attentes. Votre expérience et votre rigueur scientifique m'ont beaucoup aidé, soyez assurée de ma profonde admiration.

A monsieur le Professeur Didier LACOMBE, Président du Jury,
Professeur des universités – Praticien Hospitalier,
Hôpital Pellegrin Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury. Merci de la confiance que vous m'avez accordée tout au long de mon cursus. Veuillez trouver ici un témoignage de mon profond respect, vous qui m'avez fait découvrir la génétique médicale grâce à vos enseignements.

A monsieur le Professeur Stéphane RICHARD, Rapporteur de thèse,
Professeur des universités – Praticien Hospitalier,
Hôpital Bicêtre

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Votre expertise en oncogénétique m'a été extrêmement profitable. Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

A monsieur le Professeur Jean Christophe BERNARD,
Professeur des universités – Praticien Hospitalier,
Hôpital Pellegrin Bordeaux

Vous avez accepté de juger cette thèse. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité. Veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

A madame le Docteur Julie TINAT,
Praticien Hospitalier,
Hôpital Pellegrin Bordeaux

Je vous remercie d'avoir contribué à ce travail, j'ai bénéficié de votre expérience et de votre encadrement. J'espère pouvoir continuer à travailler avec vous. Votre aide et votre rigueur m'ont été précieuses.

A mes parents pour leur soutien sans faille,

A ma famille, avec une pensée particulière aux Parisiens pour leur accueil pendant mes semaines d'enseignement.

A tous mes amis et mes co-internes,

A tous mes anciens chefs, praticiens hospitaliers et maîtres d'internat,

A tout le personnel des différents services de génétique, de pédiatrie et d'oncologie,

Votre présence, votre soutien et votre bienveillance ont été un moteur puissant pendant ces études. A tous Merci.

Table des matières

I-A. LES CANCERS DU REIN	6
A. ÉPIDÉMIOLOGIE	6
B. CLINIQUE.....	8
C. HISTOLOGIE	8
<i>FIGURE 1: CLASSIFICATION DES TUMEURS RÉNALES SELON L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ EN 2016</i>	<i>9</i>
A. LES CARCINOMES À CELLULES CLAIRES	10
<i>FIGURE 2 : CHRONOLOGIE DE L'ÉVOLUTION CLONALE D'UN CARCINOME À CELLULES CLAIRES</i>	<i>11</i>
B. LES CARCINOMES PAPILLAIRES	12
Γ. LES CARCINOMES CHROMOPHOBES.....	13
<i>FIGURE 3 : MORPHOLOGIE DES TROIS PRINCIPAUX TYPES DE CARCINOMES RÉNAUX.</i>	<i>13</i>
Δ. LES CARCINOMES RÉNAUX LIÉS À LA LÉIOMYOMATOSE HÉRÉDITAIRE	14
E. LES CARCINOMES RÉNAUX LIÉS À DES TRANSLOCATIONS MIT	14
Z. LES CARCINOMES RÉNAUX DÉFICIENTS EN SUCCINATE DÉSHYDROGÉNASE	14
D. ÉVALUATION PRONOSTIQUE DES CANCERS DU REIN	15
<i>FIGURE 4 : CLASSIFICATION PTNM 2017</i>	<i>16</i>
E. PHYSIOPATHOLOGIE.....	17
A. LA VOIE DE L'HYPOXIE	17
<i>FIGURE 5 : RÉPONSE CELLULAIRE À L'HYPOXIE</i>	<i>17</i>
<i>FIGURE 6 : CONSÉQUENCES DE L'INACTIVATION DE VHL SUR LA RÉPONSE À L'HYPOXIE</i>	<i>18</i>
<i>FIGURE 7 : IMPACT DE L'INACTIVATION BIALLÉLIQUE DE VHL.....</i>	<i>19</i>
B. LA VOIE DE SIGNALISATION MTOR	20
<i>FIGURE 8 : IMPACT DE L'INACTIVATION BIALLÉLIQUE DE MTOR</i>	<i>20</i>
<i>FIGURE 9 : VUE INTÉGRÉE DES VOIES DE SIGNALISATION MOLÉCULAIRES</i>	<i>21</i>
I-B. SYNDROMES GÉNÉTIQUES AVEC CANCER DU REIN HÉRÉDITAIRE	21
A. LES FORMES SYNDROMIQUES.....	21
A. LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU	21
B. LE SYNDROME DE BIRT HOGG DUBÉ.	23
Γ. LA LÉIOMYOMATOSE HÉRÉDITAIRE AVEC CANCER RÉNAL	23

Δ. LES VARIANTS PATHOGÈNES DE <i>BAP1</i>	24
E. LE VARIANT E318K DE <i>MITF</i>	24
Z. LE SYNDROME DES PARAGANGLIOMES HÉRÉDITAIRES LIÉ À <i>SDHB</i>	24
H. LE SYNDROME DE COWDEN	24
B. LES FORMES ISOLÉES	25
Θ. LE CANCER RÉNAL PAPILLAIRE HÉRÉDITAIRE (HPRC).....	25
I. LES TRANSLOCATIONS CONSTITUTIONNELLES DU CHROMOSOME 3	25
C. LES NOUVEAUX GÈNES CANDIDATS	25
K. <i>PBMR1</i>	25
Λ. <i>CDKN2B</i>	26
M. <i>TSC1</i> ET <i>TSC2</i>	26
D. LES PISTES DE RECHERCHES	26
E. CRITÈRES DE RECHERCHE	27
F. LA CONSULTATION D’ONCOGÉNÉTIQUE RÉNALE À BORDEAUX	27
<u>II. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</u>	<u>29</u>
A. OBJECTIFS	29
B. CRITÈRES D’INCLUSION	29
C. CRITÈRES D’EXCLUSION	29
D. DONNÉES	29
<i>TABLEAU 1 : SPECTRE DES CANCERS ASSOCIÉS AUX SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION</i>	<i>31</i>
E. RECHERCHE DES VARIANTS ET VALIDATION	31
F. ANALYSES STATISTIQUES	32
<u>III. RÉSULTATS</u>	<u>33</u>
A. STATISTIQUES DESCRIPTIVES	33
<i>TABLEAU 2 : NOMENCLATURE ET CLASSIFICATION ACMG DES VARIANTS IDENTIFIÉS</i>	<i>34</i>
<i>TABLEAU 3 : ANTÉCÉDENTS NOTABLES PERSONNELS ET FAMILIAUX RETROUVÉS DANS LA COHORTE</i>	<i>36</i>
B. TESTS STATISTIQUES.....	36
<i>TABLEAU 4 : RÉSULTATS DES COMPARAISONS DES PATIENTS EN FONCTION DE L’ISSUE DU TEST GÉNÉTIQUE</i>	<i>38</i>
<u>IV. DISCUSSION</u>	<u>39</u>

A.	COMPARAISON DE NOTRE COHORTE AUX DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.....	39
B.	INTÉRÊT DE LA RECHERCHE D'ANTÉCÉDENTS.....	39
C.	INTÉRÊT DU PANEL DE GÈNES.....	40
D.	ÉCUEIL DU PANEL DE GÈNES.....	42
E.	COMPARAISON AVEC DES ÉTUDES SIMILAIRES DE LA LITTÉRATURE.....	46
F.	PERSPECTIVES.....	47
V.	<u>CONCLUSION.....</u>	50
VI.	<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	51
VII.	<u>ANNEXES.....</u>	62

	<i>TABLEAU 5 : CARACTÉRISTIQUES PERSONNELLES ET FAMILIALES DES PATIENTS.....</i>	<i>69</i>
--	--	-----------

I-A. Les cancers du rein

a. Épidémiologie

En France, le cancer du rein est le 6^{ème} cancer de l'adulte le plus fréquent, avec un taux d'incidence standardisé à 12.1 soit 15323 personnes en 2018 (1). Il s'agit du troisième cancer urologique en termes d'incidence. L'incidence augmente constamment depuis 30 ans (+2%/an). Il s'agit d'un cancer du sujet âgé dont l'incidence est maximale entre 80 et 84 ans, avec un âge médian au diagnostic de 67 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes et qui touche plus l'homme que la femme (sex-ratio 2.4) (1). L'incidence standardisée du cancer du rein pour les hommes en Aquitaine est de 16.21, il s'agit de la région de France avec la plus haute incidence masculine, la Gironde étant le département le plus touché avec une incidence standardisée à 17.99 pour les hommes (1).

Les principaux facteurs incriminés dans l'augmentation de l'incidence sont le tabac, la prévalence croissante de l'obésité et l'absence d'amélioration notable du contrôle de l'hypertension artérielle (2).

Le tabac reste le principal facteur de risque de cancer rénal, avec un risque accru de 20% chez la femme et de 50% chez l'homme fumeur (3). L'augmentation du risque est dose-dépendant (3), et décroît 10 ans après l'arrêt du tabac (3). Elle serait liée à l'hypoxie chronique consécutive à l'exposition au monoxyde de carbone (4).

L'obésité augmente le risque de cancer rénal de 34% pour les femmes et 24% pour les hommes pour chaque 5 kg/m² d'index de masse corporelle supplémentaire (5). Le mécanisme exact n'est pas élucidé, mais l'hyperinsulinisme, entraîne une élévation du niveau d'IGF-1 et favoriserait secondairement la cancérogénèse rénale (6).

L'hypertension artérielle est un facteur de risque important et indépendant de l'obésité, bien que souvent associé à cette dernière (7). L'hypoxie engendrée favoriserait la stabilisation de HIF α , induisant prolifération cellulaire et angiogénèse (4).

L'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque augmentant de 10 fois le risque de cancer rénal (8).

D'autres facteurs de risques plus débattus, semble émerger, notamment l'exposition aux trichloréthylènes (9), le plomb, le cadmium, l'arsenic, l'amiante, les solvants pétroliers, le perchloroéthylène, des antécédents de lithiases rénales, RR : 1.76 (1.24–2.49)(10), la parité (11), l'utilisation d'AINS ou de paracétamol, RR : 1.51 (1.12–2.04)(12). L'exposition aux pesticides, bien que débattue, semble également être un facteur de risque de cancer rénal, qui s'étend aux enfants des personnes exposées de façon dose dépendante (13).

A l'inverse l'activité physique (14), l'alcool en petites quantités (15) et la consommation de fruits et légumes (16) sont des facteurs protecteurs.

Les prédispositions héréditaires ne représentent qu'environ 5% des cancers du rein mais sont d'intérêt capital au plan clinique et fondamental (17).

L'augmentation de l'incidence est associée sur la même période à une tendance à l'augmentation du taux de mortalité (standardisé monde) de 0.75 [0.3 ; 1.1] entre 2010 et 2018 (1). Cette constatation, bien qu'à confirmer remettrait en question le fait que

l'amélioration de la performance des examens d'imagerie ait pu seule augmenter l'incidence en favorisant le diagnostic précoce de formes asymptomatiques (18).

b. Clinique

Le cancer du rein reste longtemps asymptomatique et le plus souvent de découverte fortuite, détecté à l'occasion d'un examen d'imagerie de routine. Plus rarement une hématurie ou une douleur lombaire permettent le diagnostic. Une altération de l'état général ou de la fièvre sont rarement un mode de découverte et signent une maladie évoluée.

Les cancers du rein métastasent principalement par voie veineuse. L'organe le plus touché est donc le poumon, les métastases suivant un trajet par les veines du sinus rénal, puis les veines rénales et la veine cave inférieure. L'extension de la maladie aux veines lombaires segmentaire et au système corporel favorise l'extension au système nerveux central et aux os qui sont fréquemment le siège de métastases.

Lorsque la maladie est localisée le traitement de ces tumeurs est essentiellement chirurgical, par néphrectomie partielle (privilégiée aux stades T1 et T2) ou totale. En cas de maladie localement avancée, une néphrectomie totale avec un curage ganglionnaire si des ganglions sont palpés ou visibles en imagerie est effectuée. Les traitements adjuvants ou néo adjuvants ne sont actuellement pas recommandés en France dans ces formes.

En cas de maladie métastatique, un traitement médical par une thérapie ciblée avec un inhibiteur de tyrosine kinase (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib et cabozantinib) dirigés contre les récepteurs VEGF-R, PDGF-R et EGF-R, un inhibiteur de mTOR (temsirolimus et everolimus) ou un anticorps anti-VEGF (bevacizumab) sont discutés. L'adjonction d'une immunothérapie par nivolumab (anti PD1) ou ipilimumab (anti CTLA-4) a démontré une efficacité.

c. Histologie

L'organisation mondiale de la santé classe les tumeurs du rein selon des critères histologiques et génétiques [Figure 1].

Renal cell tumours		Mesenchymal tumours occurring mainly in adults	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1*	Angiosarcoma	9120/3
Papillary renal cell carcinoma	8260/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma	8311/3*	Osteosarcoma	9180/3
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3	Synovial sarcoma	9040/3
Collecting duct carcinoma	8319/3	Ewing sarcoma	9364/3
Renal medullary carcinoma	8510/3*	Angiomyolipoma	8860/0
MiT family translocation renal cell carcinomas	8311/3*	Epithelioid angiomyolipoma	8860/1*
Succinate dehydrogenase-deficient renal carcinoma	8311/3	Leiomyoma	8890/0
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8480/3*	Haemangioma	9120/0
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3*	Lymphangioma	9170/0
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	8316/3	Haemangioblastoma	9161/1
Clear cell papillary renal cell carcinoma	8323/1	Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3	Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Papillary adenoma	8260/0	Schwannoma	9560/0
Oncocytoma	8290/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
Metanephric tumours		Mixed epithelial and stromal tumour family	
Metanephric adenoma	8325/0	Cystic nephroma	8959/0
Metanephric adenofibroma	9013/0	Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0
Metanephric stromal tumour	8935/1	Neuroendocrine tumours	
Nephroblastic and cystic tumours occurring mainly in children		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Nephrogenic rests		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Nephroblastoma	8960/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8959/1	Phaeochromocytoma	8700/0
Paediatric cystic nephroma	8959/0	Miscellaneous tumours	
Mesenchymal tumours		Renal haematopoietic neoplasms	
Mesenchymal tumours occurring mainly in children		Germ cell tumours	
Clear cell sarcoma	8964/3	Metastatic tumours	
Rhabdoid tumour	8963/3		
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1		
Ossifying renal tumour of infancy	8967/0		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions.
*New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

Figure 1: Classification des tumeurs rénales selon l'organisation mondiale de la santé en 2016.

Dans la dernière mise à jour de 2016, le groupe principal reste celui des carcinomes à cellules rénales qui représente 80% des tumeurs rénales. Parmi les autres groupes on retrouve les tumeurs métanéphriques, épithéliales, mésenchymateuses, néphroblastiques, neuroendocrines, hématopoïétiques, germinales et les métastases rénales.

Les carcinomes rénaux sont dans la classification 2016 répartis en 16 entités distinctes, selon des critères cytologiques, morphologiques, anatomiques, en fonction de maladies rénales sous-jacentes ou de la présence d'altérations génétiques somatiques et constitutionnelles [Figure 1]. Contrairement à la classification 2004, une altération

constitutionnelle est retenue à l'origine de la définition d'un sous-groupe tumoral distinct, uniquement si les tumeurs observées ont des caractéristiques propres comparées aux entités sporadiques décrites. C'est le cas des carcinomes rénaux liés à la léiomyomatose héréditaire, mais plus des carcinomes à cellules claires retrouvés dans le syndrome de VHL ou des carcinomes chromophobes du syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Les trois principaux types de carcinomes rénaux : à cellules claires, papillaires et chromophobes comptent respectivement pour 65-70%, 15-20% et 5-7% de l'ensemble des carcinomes.

α. Les carcinomes à cellules claires se présentent sous la forme de tumeurs uniques de la corticale. Le caractère multifocal ou bilatéral s'observe dans moins de 5% des cas et peut être le signe d'un syndrome de prédisposition héréditaire sous-jacent.

En macroscopie, la couleur jaune chamois observée est liée à l'abondance en lipides de ces tumeurs. Ce sont des tumeurs réalisant classiquement une protrusion à partir de la corticale rénale, souvent avec une délimitation nette.

En microscopie optique, les cellules riches en lipides sont optiquement vides et ont donné leur nom à cette tumeur. On retrouve fréquemment un contingent de cellules avec un cytoplasme éosinophile, surtout au contact de plages d'hémorragies ou nécrose. Il s'agit de tumeurs hétérogènes avec une architecture le plus souvent alvéolaire ou acinaire, mais qui peut être tubulaire ou pseudo papillaire focalement. Les cellules sont entourées de fines membranes et les axes vasculaires sont ramifiés en « bois de cerf » ce qui est typique de ces tumeurs. [Figure 2A].

En immunohistochimie (IHC), PAX8 est spécifique de l'origine rénale, les marqueurs CaIX, Vimentine et CD10 orientent vers un carcinome à cellules claires. Le CK7 et p504s restent négatifs ce qui permet d'établir un diagnostic différentiel avec les carcinomes chromophobes et papillaires respectivement.

Sur le plan moléculaire, la perte du bras court du chromosomes 3 (3p) est l'événement génétique majeur et distinctif de l'oncogenèse rénale, retrouvé dans plus de 90% des carcinomes à cellules claires (19). Cette délétion serait le plus souvent secondaire à une translocation entre le chromosome 3 et un chromosome partenaire à l'issue d'un chromothripsis (20). La translocation t(3;5) est la plus fréquente, ainsi un gain 5q est

retrouvé dans 70% des cRCC associé à la perte 3p (19). La datation de ce type d'événement est permise par l'étude des mutations passagères. Ces mutations somatiques, sans conséquence clinique, s'accumulent au cours de la vie et sont présentes dans tout le pool tumoral si leur apparition précède l'expansion clonale. En revanche elles ne sont présentes que dans un seul clone si elles surviennent après la dissémination clonale. La précocité d'un événement génétique est démontrée par la présence de cet événement chez l'ancêtre commun à tous les clones étudiés. La perte du 3p, événement dit « driver » de l'oncogenèse survient parfois plusieurs années précédant le diagnostic durant l'enfance ou l'adolescence (20).

Cette délétion s'associe, à un second événement génétique favorisant l'expansion clonale rapide de la maladie. Dans 80% des cas, il s'agit d'une mutation du gène *VHL* ou d'une méthylation de son promoteur, conduisant à l'inactivation somatique du deuxième allèle du gène, situé en 3p25 (21).

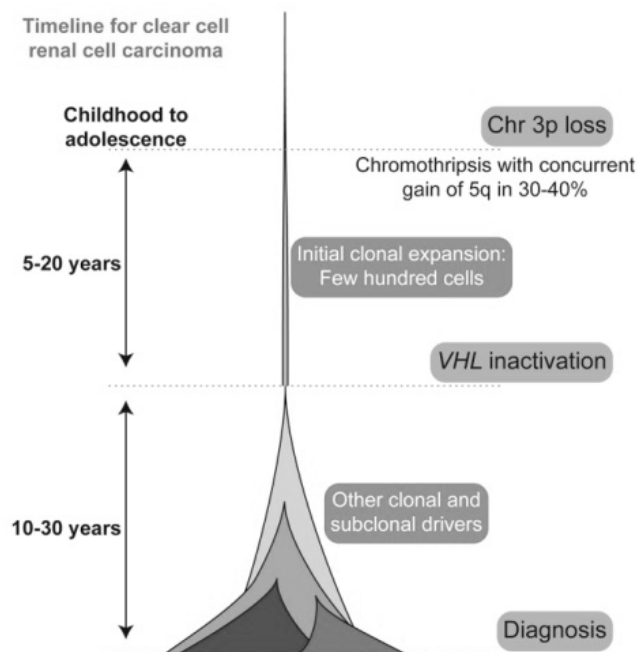


Figure 2 : Chronologie de l'évolution clonale d'un carcinome à cellules claires aux stades précliniques.

Le gène *VHL* est un suppresseur de tumeur. Il a un rôle majeur dans la réponse tissulaire à l'hypoxie. Son inactivation conduit à la stabilisation du facteur HIF α , entraînant l'expression constitutive de CA9 et de GLUT1 et la synthèse de VEGF et de PDGF, ce qui favorise la néo-angiogenèse et la croissance des cellules tumorales. Le locus 3p contient au

moins quatre autres gènes suppresseurs de tumeurs pouvant être impliqués dans la carcinogénèse rénale. Il s'agit de *KDM6A*, *KDM5C* et *SETD2*, impliqués dans la méthylation des lysines des histones 3 et de *PBRM1* qui agit dans le complexe SWI/SNF impliqué dans le remodelage de la chromatine. Des mutations perte de fonction du gène *BAP1* sont également retrouvées dans des cRCC de haut grade. Une mauvaise survie globale est associée à cette altération.

D'autres altérations cytogénétiques sont retrouvées, notamment une perte 14q, associée au gène *HIF1A*, la perte du 4 ou 9p. L'hétérogénéité génétique corrélée à une hétérogénéité architecturale, avec diverses populations clonales au sein d'une même tumeur rendent compte des difficultés de mettre au point des thérapies ciblées.

β. Les *carcinomes papillaires* sont des tumeurs du cortex rénal, friables, avec des plages de nécrose d'hémorragies visibles, souvent multifocales. En microscopie, l'aspect papillaire est reconnaissable, centré sur un axe fibrovasculaire contenant des macrophages spumeux. [Figure 2B]. On distingue 2 types.

Les *carcinomes papillaires de type 1* qui sont composés de petites cellules avec un cytoplasme basophile avec de petits noyaux ovales en monocouche. Ils sont plutôt de bon pronostic, souvent multiples et bilatéraux. Ils se caractérisent par des altérations de la voie MET. Les profils en CGHa montrent des gains des chromosomes 7 (car MET est localisé en 7q) et 17.

Les *carcinomes papillaires de type 2* sont composés de cellules larges à cytoplasme éosinophile et gros noyaux sphériques pseudo-stratifiés avec des nucléoles volumineux (19). Ils ont un pronostic plus défavorable et sont liés à diverses anomalies moléculaires : inhibition *CDKN2A*, mutations *SETD2*, fusions *TFE3* ou activation de la voie *NRF2-ARE*, ce qui explique leur plus grande hétérogénéité.

Certaines tumeurs ont des caractéristiques communes aux deux types, compliquant leurs classifications. L'anticorps p504s est un bon marqueur de ce type de tumeur et guide leur diagnostic parmi les autres cancers du rein à cellules éosinophiles. Ces tumeurs peuvent être génétiquement favorisées, notamment pour un pRCC de type 1 dans le cadre d'un

syndrome de cancer rénal papillaire héréditaire ou pour le type 2 d'un syndrome de léiomyomatose héréditaire.

- *Les carcinomes papillaires à cellules claires*, sont une entité à part, représentant 5% des tumeurs du rein. Ces tumeurs sont bien délimitées et enveloppées d'une fine capsule. Au microscope, les tumeurs montrent un mélange de structures type papillaire, acineuse, tubuleuse et microcystique. Indépendamment de cette architecture hétérogène, on retrouve très majoritairement des cellules avec un large cytoplasme clair (22). Un marquage positif diffus CK7 et CalX est nécessaire au diagnostic. Cette entité correspond à 5% des tumeurs rénales et est typique de cancers rénaux sporadiques évolués ou liés à une mutation *VHL* constitutionnelle.

γ. *Les carcinomes chromophobes* sont une entité particulière, de bon pronostic (80-85% à 5 ans), provenant du néphron distal, le plus souvent du tube collecteur. Ils sont reconnaissables en macroscopie par leurs surfaces irrégulières et leurs couleurs allant du beige à l'acajou. Ces tumeurs sont essentiellement composées de cellules pâles ou légèrement éosinophiles avec des membranes cellulaires très marquées et des noyaux irréguliers entourés d'un halo clair [Figure 2C]. En IHC les marqueurs KIT et CK7 sont positifs, CAIX et CD10 sont négatifs. Sur le plan moléculaire, 86% des tumeurs ont une monosomie des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13 et 17 (23). Les gènes les plus fréquemment mutés en somatique sont *TP53* et *PTEN*. Ces tumeurs sont génétiquement favorisées dans 3 syndromes génétiques impliqués dans la voie mTOR : le syndrome de Cowden, la sclérose tubéreuse de Bourneville et le syndrome Birt-Hogg-Dubé.

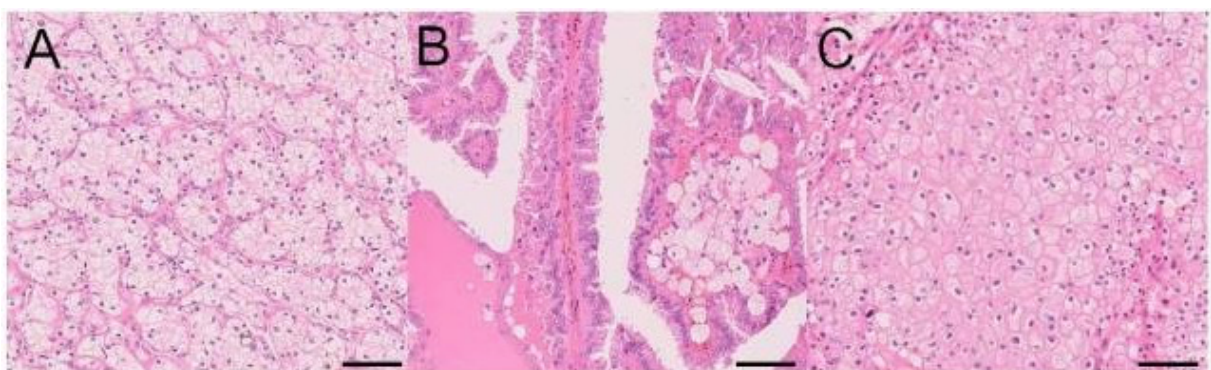


Figure 3 : Morphologie des trois principaux types de carcinomes rénaux. A. Carcinome à cellules claires B. Carcinome papillaire C. Carcinome chromophobe.

Depuis la nouvelle classification de 2004, certains sous types de carcinomes rénaux sont identifiés en raison d'une anomalie génétique :

δ. Les carcinomes rénaux liés à la léiomyomatose héréditaire ont une architecture papillaire avec un cytoplasme éosinophile abondant, un noyau large entouré d'un halo et un nucléole proéminent. Le pronostic de ces tumeurs, liés à des mutations germinales de *FH* est pauvre (24).

ε. Les carcinomes rénaux liés à des translocations MiT sont caractérisés sur le plan moléculaire par une translocation équilibrée impliquant les facteurs de transcription TFE3 ou TFEB de la famille MiT (Microphthalmia) qui comprend 4 membres : *MIFT* (3p14), *TFE3* (Xp11.2), *TFEB* (6p21) et *TFEC* (25). Le marquage nucléaire positif pour *TFE3* et *TFEB* par immunohistochimie est sensible et relativement spécifique mais la FISH permet une confirmation diagnostique (26). La translocation induit la formation d'une protéine de fusion, qui elle-même induit une surexpression du proto-oncogène *MET* codant pour un récepteur tyrosine kinase dont l'activation déclenche des voies de signalisation d'aval, spécifiquement la voie mTOR, responsable d'une prolifération cellulaire non régulée (27). Il s'agit de tumeurs d'architectures complexes avec un contingent papillaire et des secteurs de cellules claires, qui touchent des sujets jeunes, représentant la moitié des cas pédiatrique de carcinomes rénaux (28). Une amplification de *TFEB* est possible chez des patients plus âgés et se caractérise par une prolifération carcinomateuse agressive avec des atypies de haut grade et une expression des marqueurs mélanocytaires (29).

ζ. Les carcinomes rénaux déficients en succinate déshydrogénase sont composés de cellules claires ou éosinophiles vacuolisées. Il s'agit d'une entité récemment individualisée à partir des carcinomes à cellules claires. En macroscopie ces tumeurs sont d'aspect solide, avec une surface irrégulière marron ou rouge. Le diagnostic est grandement facilité par l'immunohistochimie qui montre une perte d'expression SDHB. Il survient chez l'adulte jeune et la plupart des cas sont rattachés à une mutation constitutionnelle de *SDHB*. Le pronostic initial de ces tumeurs est bon (30). Une revue récente de la littérature sur l'impact des gènes *SDHx* dans la survenue de carcinomes rénaux rapporte également des mutations germinales des gènes *SDHC*, *SDHD* et *SDHA* (31)

- Les carcinomes des tubes collecteurs, connus sous le nom carcinomes de Bellini ou les carcinomes de la médullaire du rein sont deux sous-types définis par leurs localisations anatomiques, souvent agressifs et diagnostiqués au stade métastatique.

- Certaines tumeurs sont bénignes et ne métastasent pas. Dans ce groupe on retrouve d'une part *les oncocytomes* qui représentent 5% de l'ensemble des carcinomes rénaux. Il s'agit de lésions de taille inférieure à 4 cm d'aspect proche des carcinomes chromophobes. Et d'autre part *les adénomes papillaires*, qui sont des tumeurs papillaires de taille inférieure à 1.5 cm. Enfin la *Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité* est un type de tumeur constituée uniquement de kystes bordés d'une monocouche de cellules claires (ISUP 1 ou 2). Elle rentre désormais dans ce cadre du fait qu'il ne soit pas observé d'évolution défavorable.

- Des entités plus rares comme *le carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes* ou *le carcinome tubulo-kystique* peuvent également se retrouver. Les *carcinomes associés à la maladie kystique acquise* sont également classés à part.

d. Évaluation pronostique des cancers du rein

Les facteurs histopronostiques suivants sont rapportés dans le compte rendu du pathologiste (32) :

- Le sous-type histologique
- Le grade nucléolaire de l'ISUP (33)
- La présence d'une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde
- La présence d'emboles vasculaires microscopiques
- La présence de nécrose
- Le stade pTNM (34).

Le grade de Führman basé sur la taille des nucléoles et la régularité des noyaux, est désormais remplacé par le grade nucléolaire de l'ISUP pour les sous-types à cellules claires et papillaires (33). La stadification selon l'échelle de l'ISUP définit 4 grades :

- Grade 1 : nucléoles peu visibles ou absents
- Grade 2 : nucléoles visibles au x400, mais pas au x100
- Grade 3 : nucléoles visibles au x100
- Grade 4 : tumeur avec des cellules géantes ou très différentes des cellules saines

T – Tumeur	
Tx	Non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
	T1a ≤ 4 cm
	T1b > 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Tumeur > 7 cm, limitée au rein
	T2a > 7 cm et ≤ 10 cm
	T2b > 10 cm
T3	Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gerota homolatéral
	T3a Envahissement du tissu adipeux péri rénal et/ou le tissu adipeux hilare mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)
	T3b Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique
	T3c Thrombus dans la veine cave inférieure sus diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire
T4	Tumeur infiltrant le fascia de Gerota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale
N – Métastase ganglionnaire	
Nx	Non évaluable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
M – Métastase à distance	
Mx	Non évaluable
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

Figure 4 : Classification pTNM 2017

La stadification TNM est l'un des éléments pronostiques les plus importants. Les stades pT1 et pT2 correspondent aux tumeurs localisées avec 3 tailles déterminantes : inférieure à 4 cm (pT1a), de 4 à 7cm (pT1b), de 7 à 10cm (pT2a) puis supérieures à 10cm (pT2b). La présence d'une infiltration locale du tissu adipeux définit le stade pT3a, une atteinte du fascia de Gérota ou de la surrénale le stade pT4 (34). [Figure 4]

Tous les carcinomes rénaux peuvent se différencier en carcinomes sarcomatoïdes ou rhabdoïdes. Il ne s'agit pas d'un type histologique particulier, mais d'une forme évolutive de mauvais pronostic. La survie à 5 ans pour les tumeurs avec une transformation sarcomatoïde est de 15 à 22% et la survie médiane pour des tumeurs avec un contingent rhabdoïde est de 8 à 31 mois.

Au diagnostic, la taille médiane des carcinomes rénaux est de 4.3 cm (35), à ce stade 57% des tumeurs sont diagnostiquées à un stade I (tous pT1,N0,M0) (36) et environ 5% sont multifocales ou bilatérales (37).

e. Physiopathologie

La physiopathologie des cancers du rein a été précisée, essentiellement pour le type le plus fréquent que représente celui des carcinomes à cellules claires grâce aux progrès réalisés dans la connaissance des voies moléculaires impliquées. Cela a été permis grâce, en particulier à l'étude des formes héréditaires. Elle repose sur deux voies cellulaires interconnectées : la voie de l'hypoxie HIF et la voie mTOR.

α. La voie de l'hypoxie.

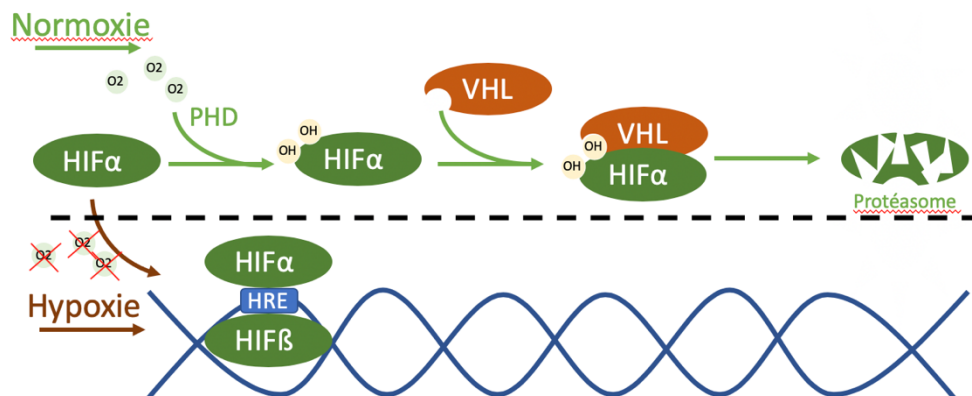


Figure 5 : Réponse cellulaire à l'hypoxie. En condition de normoxie, HIF-α est hydroxylé, puis ubiquitinylé par VHL et détruit dans le protéasome. En hypoxie, HIF-α n'est plus hydroxylé et se transloque dans le noyau. Il forme un complexe avec la sous-unité β et agit comme facteur de transcription sur ses gènes cibles contenant la séquence HRE.

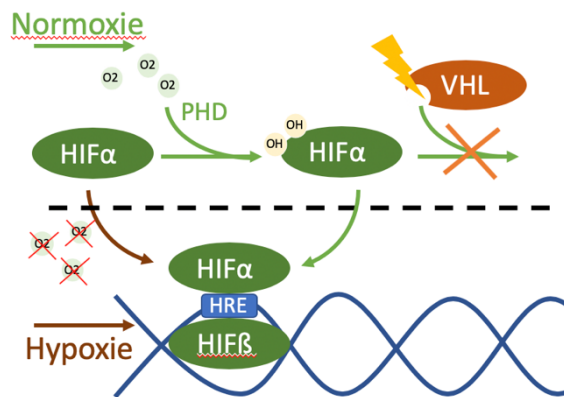


Figure 6 : Conséquences de l'inactivation de VHL sur la réponse à l'hypoxie. HIF- α n'est plus hydroxylé, et agit comme facteur de transcription sur ses cibles indépendamment du niveau d'oxygène

L'adaptation cellulaire à l'hypoxie se fait par une réponse globale entraînant une diminution des réactions consommant de l'ATP, une diminution du métabolisme et une modification de la synthèse protéique. Cette réaction est permise grâce à des senseurs de l'oxygène, dont le plus connu est HIF (38).

La sous unité HIF α est très instable dans la cellule normoxique en raison d'une hydroxylation par des prolyl-hydroxylases. Cela agit comme un signal qui permet son recrutement par la protéine VHL. Cette protéine VHL est une sous unité de reconnaissance d'un complexe E3 ligase qui ubiquitinye HIF1 α ou HIF2 α et induit ainsi leurs dégradations par le protéasome. La découverte par Kaelin, Ratcliffe et Semenza de cette interaction entre la chaîne HIF α et VHL a été récompensée par le prix Nobel de médecine 2019 (39). En situation d'hypoxie, il y a une diminution de l'hydroxylation de HIF α du fait de la raréfaction du substrat de la réaction que représente l'oxygène. HIF α non hydroxylé n'est plus dégradé et se stabilise dans le noyau par dimérisation avec la sous unité ARN-T ou HIF β pour former le complexe HIF1 ou HIF2. Le complexe formé par HIF1 α avec HIF β est HIF1, alors que celui formé par HIF2 α et HIF β est HIF2. Ces complexes agissent comme de puissants facteurs de transcription (40). Ils reconnaissent la séquence nucléotidique « HIF1 binding site » (HBS), retrouvée dans le promoteur de certains gènes. Parmi les gènes portant cette séquence, on trouve ceux codants pour des facteurs de croissances contrôlant l'angiogenèse (*VEGF*, *PDGF*), le transport du glucose (*SLC2A1&3*), la glycolyse (*HK2*), la production de

lactate (*LDHA*), le flux respiratoire mitochondrial (*PDHK*), la survie cellulaire (*TGFA*, *EGFR*) ou le pH (*CAIX*) (41). Si la régulation de HIF1 et 2 est presque identique, les cibles qu'ils activent divergent. Par exemple HIF2 induit plus particulièrement la transcription du gène *VEGF*.

Les carcinomes à cellules claires sont riches en lipides et glycogène et sont donc hautement vascularisés. Ces caractéristiques les rendent particulièrement sensible au *VEGF* (42). Ainsi, l'utilisation du Sunitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, ciblé principalement sur le récepteur VEGF est aujourd'hui recommandé en première ligne dans le traitement des cancers du rein avancés et en situation de pronostic bon ou intermédiaire (43). Le bevacizumab (Avastin), un anticorps monoclonal anti-VEGF de type "humanisé", a également fait ses preuves dans le traitement du cancer du rein. Il se discute également dans cette indication en association avec un interféron. L'inhibition du VEGF par l'utilisation d'anti HIF2 est donc activement étudiée pour espérer étendre le répertoire thérapeutique, ou même l'améliorer car HIF2 joue un rôle plus large dans l'oncogénèse rénale que la stimulation de l'angiogénèse. La mise au point récente d'inhibiteur du domaine PAS-B permettant la dimérisation des deux sous unités de HIF2 α et ARN-T est testée en essai de phase 3. Cette inhibiteur a montré une bonne tolérance et une survie sans progression de 42% des patients à 4 mois (44). De plus les progressions étaient reliées à l'apparition de mutations de résistances notamment de la voie p53, ce qui confirme l'addiction oncogénique des tumeurs à HIF2 et donc de l'importance de son verrou (45).

La perte de l'expression de VHL favorise l'accumulation aberrante de HIF y compris dans les milieux oxygénés en raison de la stabilisation constitutive des chaînes α . Cela active l'angiogénèse de façon permanente, modifie le métabolisme cellulaire par effet Warburg et entraîne une perte de contrôle de la prolifération cellulaire. Ces caractéristiques acquises par les cellules sont identifiées comme des étapes physiopathologiques de la genèse d'un cancer. [Figure 7] Cependant la perte d'expression de VHL seule est insuffisante pour

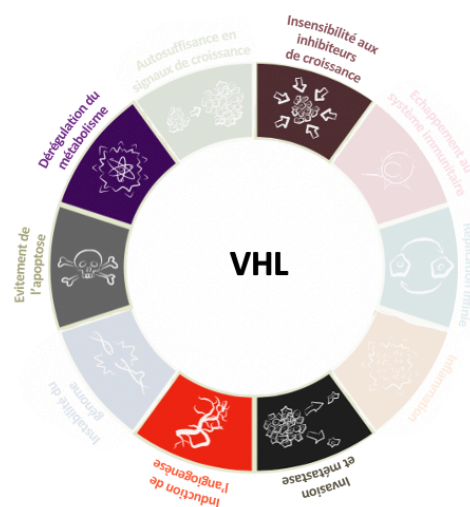


Figure 7 : Impact de l'inactivation bi-allélique de VHL sur les leviers cellulaires de l'oncogénèse.

déclencher un cancer rénal comme en témoigne la longue latence, de plus de 30 ans parfois entre la perte d'expression VHL et l'apparition du cancer. Il existe aussi des preuves sur modèle animal que la perte induite de VHL n'entraîne pas d'apparition de carcinome rénal. Des événements génétiques ou épigénétiques additionnels semblent donc nécessaires au développement des carcinomes à cellules claires (42).

β. La voie de signalisation mTOR

L'autre voie majeure de signalisation impliquée dans le cancer du rein héréditaire est la voie de signalisation mTOR. Cette voie est activée par les facteurs de croissances qui stimulent les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) tels que MET. Ces récepteurs activent PI3K, ce qui entraîne la formation de PIP3 dans la membrane plasmique et l'activation d'AKT. Une fois activé, AKT phosphoryle TSC2, qui induit à son tour l'activation de mTOR. mTORC1, régule la synthèse protéique en phosphorylant 4E-BP et S6K. [Figure 9]

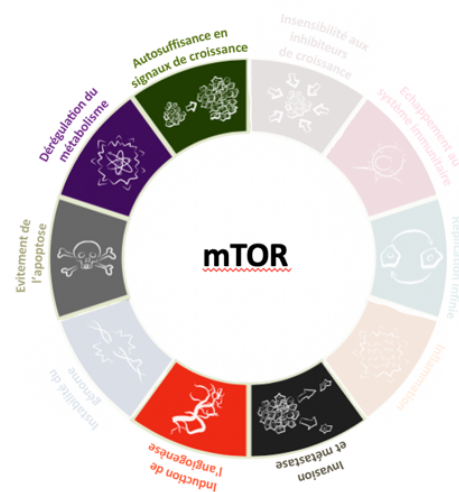


Figure 8 : Impact de l'inactivation bi-allélique de mTOR sur les mécanismes de l'oncogénèse

Une autre voie alternative implique LKB1. Il s'agit d'une Sérine-Thréonine Kinase qui active l'AMPK, qui elle-même phosphoryle FLCN par l'intermédiaire d'un complexe d'interaction formé de FNIP1 et 2. FLCN phosphorylé permet l'inhibition de mTOR. Cette voie regroupe donc de nombreux gènes impliqués dans la prédisposition au cancer du rein.

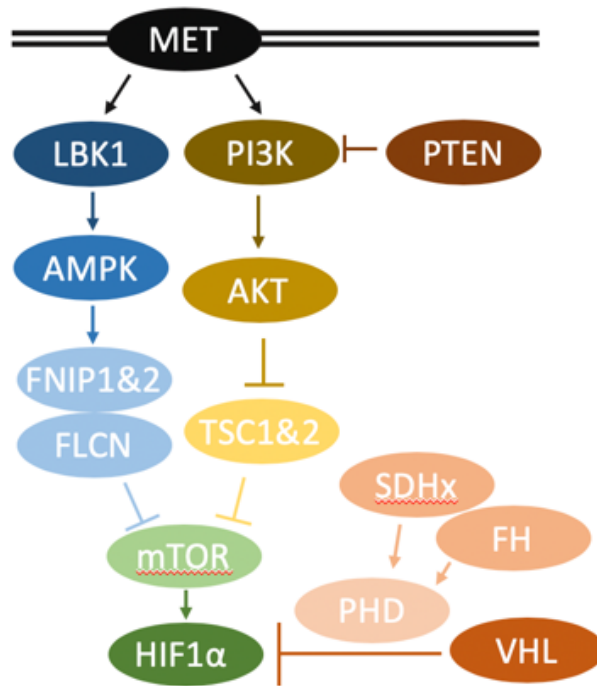


Figure 9 : Vue intégrée des voies de signalisation moléculaires impliquées dans le cancer du rein

I-B. Syndromes génétiques avec cancer du rein héréditaire

Parmi les syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers du rein, la plus emblématique est la maladie de von Hippel-Lindau. La survenue génétiquement favorisée d'un cancer du rein s'observe également dans d'autres syndromes, dont les causes génétiques ont été identifiées au cours des 20 dernières années.

a. Les formes syndromiques

α. La maladie de von Hippel-Lindau

La maladie de von Hippel-Lindau concerne 1/36.000 naissances. Sur le plan rénal, la maladie de VHL se manifeste soit par des kystes bénins soit par des carcinomes à cellules claires. Les kystes, présents chez 50 à 70% des patients (46), sont souvent asymptomatiques

et ne conduisent que rarement à l'insuffisance rénale. Le carcinome à cellules claires touche 70% des patients à 60 ans. Il s'agit souvent d'une atteinte multifocale, bilatérale et qui survient à un âge plus jeune, 39 ans en moyenne, que dans la population générale (47). Ces tumeurs sont souvent de bas grade histologique et ne sont pas connues pour métastaser en dessous de 3 cm (48). Cette limite fixe le seuil thérapeutique admis (43). La prise en charge de ces lésions doit être la plus conservatrice possible pour le parenchyme rénal et privilégier la tumorectomie rénale (49). L'atteinte rénale n'est une manifestation inaugurale du VHL que 10 % des cas (50). Cette première manifestation est dans 70% des cas un hémangioblastome, qu'il soit du système nerveux central ou de la rétine. Sur le plan endocrinien ce syndrome est la première cause de phéochromocytome héréditaire (24% des patients atteints). Le VHL est responsable de kystes et tumeurs endocrines (10%) du pancréas. On peut également retrouver des tumeurs du sac endolymphatique (5%), des kystes de l'épididyme (54%) ou une polyglobulie (20%) (51). L'âge de la première manifestation clinique est en moyenne 29 ans, avec 16% de diagnostic à l'âge pédiatrique. Le cancer du rein est aujourd'hui la première cause de décès de ces patients, devant les hémangioblastomes du système nerveux central.

Le gène *VHL* (3p25) est suppresseur de tumeur. Les patients atteints de von Hippel-Lindau ont une copie constitutionnellement inactive. C'est la perte somatique aléatoire de l'autre copie qui est responsable des lésions observées et qui explique une partie de la variabilité du phénotype d'un patient à l'autre. L'augmentation de la synthèse du VEGF semble au cœur du mécanisme de pathogénicité de cette maladie. Cependant un essai de phase 2 qui teste l'impact du Sunitinib chez quinze patients atteints de maladie de von Hippel-Lindau avancée a montré un bénéfice limité sur les lésions hors rein, possiblement en raison d'une dépendance fonctionnelle plus forte des tumeurs rénales aux récepteurs du VEGF que les autres lésions de la maladie (52). Le gène *VHL* et son action sur le VEGF ne peut rendre compte seul des différentes lésions observées. Il est d'ailleurs intéressant de souligner que pour certains variants faux-sens du gène *VHL*, comme le variant L188V, on ne note que l'apparition de phéochromocytomes sans le reste du tableau clinique. Dans la forme de *VHL* appelée 2C, la protéine *VHL* maintient sa capacité de polyubiquitination de HIF α mais perd sa capacité à contrôler la formation du réseau de fibronectines de la matrice extracellulaire (53). Cela est la preuve que la pathogénicité de des altérations du gène *VHL* ne dépend pas exclusivement de son rôle sur HIF. Ce résultat est d'autant plus intéressant

que les patients présentant des variants tronquants, forme 1 de VHL, ne sont jamais atteints de phéochromocytome et que le variant R200W de VHL situé dans la partie C terminale de la protéine ne donne qu'une polyglobulie congénitale avec EPO élevé. Ainsi, cette corrélation génotype phénotype corrobore l'idée d'une protéine aux multiples rôles cellulaires dont les activités peuvent être individualisées par l'étude des différents types de mutations, notamment faux-sens (54).

β. Le syndrome de Birt Hogg Dubé.

Décrit en 1977, son incidence est estimée à 1/100.000. Il s'agit d'une génodermatose qui se caractérise par la présence de fibrofolliculomes, de trichodiscomes, de fibromes périfolliculaires et d'acrochordons du visage et du tronc (75%). Un cancer rénal est retrouvé chez 34 % des patients (55). Il s'agit souvent d'une atteinte bilatérale et multifocale, prenant la forme d'un carcinome chromophile, d'un oncocytome ou encore de tumeurs hybrides d'histologies variées et survenant à un âge médian de 48 ans (56). Pneumothorax (24%) et kystes pulmonaires (80%) sont fréquemment retrouvés associés (57). Des polypes et des cancers coliques surviennent dans certaines familles (57). Ce syndrome est autosomique dominant, lié à des mutations du gène suppresseur de tumeur *FLCN* situé en 17p11.2, impliqué dans la voie mTOR (58). La découverte de ce gène s'est faite par des vétérinaires s'intéressant aux Bergers Allemands. Cette race de chien était connue pour développer une maladie proche de celle décrite par Birt Hogg et Dubé chez l'humain. Il a pu être montré l'existence d'une mutation faux-sens de l'exon 7 de *FLCN* présente chez tous les chiens de la race et absente de toutes les autres races (59). L'étude de ce gène chez des patients humains a par la suite confirmé ce résultat chez l'homme.

γ. La léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal est un syndrome de prédisposition aux carcinomes rénaux papillaires de type 2 survenant à un âge moyen de 46 ans chez 20% des patients. Dans ce syndrome existe également un risque augmenté de léiomyomes cutanés et ou de l'utérus apparaissant autour de 30 ans, avec un faible risque de transformation en leiomyosarcomes (60). Il s'agit d'une affection autosomique dominante, toujours liée à des mutations constitutionnelles du gène suppresseur de tumeur *FH* (1q42-43) qui code pour la Fumarate hydratase appartenant au cycle de Krebs (61). 330 mutations germinales différentes sont recensées, alors qu'aucune mutation dans les cancers

sporadiques n'a été détectée. Les mutations de la FH activent la voie HIF en entraînant l'inhibition des HIF prolyl-hydroxylase (62).

δ. Les variants pathogènes de *BAP1*, prédisposent à divers cancers, avec par ordre de fréquence, des mélanomes de l'uvée, fortement évocateurs, des mésothéliomes, des mélanomes cutanés, des carcinomes rénaux à cellules claires et des carcinomes basocellulaires. Les cancers rénaux surviennent en moyenne plus tôt que dans la population générale à 47 ans (63). *BAP1*, une déubiquitinase nucléaire, est inactivée sur le plan somatique dans 15% des carcinomes rénaux à cellules claires, avec un plus haut grade nucléaire au diagnostic et une absence de mutation tronquante *PBMR1* somatique pourtant retrouvée dans 41% des carcinomes rénaux à cellules claires (64). Les mutations *BAP1* et *PBMR1* sont donc mutuellement exclusives et définissent donc deux sous types de carcinomes à cellules claires (65).

ε. Le variant E318K de *MITF*, gain de fonction, confère un risque cinq fois plus élevé de mélanome ainsi qu'un risque élevé de cancer rénal comparé à la population générale (66). Peu de cas de cancers rénaux ont été étudiés, mais il semblerait que les cancers rénaux soient du même type que les carcinomes rénaux liés à des translocations *MITF* (67), au même titre que *TFE3* et *TFEB*.

ζ. Le syndrome des paragangliomes héréditaires lié à *SDHB*. Ce syndrome prédispose principalement aux tumeurs neuroendocrines parasymphatiques (paragangliomes de la tête et du cou) et sympathiques (phéochromocytomes et paragangliomes thoraco-abdomino-pelvien). La pénétrance, lors d'une mutation constitutionnelle hétérozygote de *SDHB*, est de 40% à 80 ans (68), (69). 4,7% des patients développent également des carcinomes rénaux d'histologie spécifique, avec une perte d'expression *SDHB*. Cette atteinte rénale survient à un âge jeune avec une médiane à 37ans (30). Une autre sous-unité de la succinate déshydrogénase, *SDHD*, a été décrite comme impliquée dans des phénotypes de carcinomes rénaux, mais de façon beaucoup plus exceptionnelle que *SDHB*(68). Les mutations de *SDHB* sont des facteurs de risque de malignité et de mauvais pronostic des paragangliomes (70). En revanche pour le rein, le pronostic initial est bon, mais il semblerait que les carcinomes rénaux d'un grade ISUP 3 ou 4, sont à risque de métastases y compris sur le long terme (30).

η. Le syndrome de Cowden est un syndrome de prédisposition héréditaire au cancer de transmission autosomique dominante (71). On retrouve la survenue précoce de tumeurs

malignes au niveau du sein (67% à 85% des patientes), des carcinomes épithéliaux de la thyroïde (15% à 38%), du rein (34 %), de l'endomètre (28%), du colon, avec la présence de polypes hamartomateux (9%) et de la peau (mélanome chez 6%) (72). L'âge médian du premier cancer est estimé entre 32 et 39 ans. Une macrocéphalie est retrouvée de façon constante chez les patients. Au niveau dermatologique, des trichilemmomes, papules papillomateuses, une kératose acrale sont recherchés. La maladie de Lhermitte-Duclos peut s'associer au tableau. Le cancer génome atlas retrouve des mutations somatiques de *PTEN* dans 4,5% des cRCC, 3,4% des pRCC et 8,1% des chRCC. Il s'agit du seul gène retrouvé significativement muté au niveau tumoral dans ces trois formes histologiques majeures, en dehors de p53 (19).

b. Les formes isolées

θ. Le cancer rénal papillaire héréditaire (HPRC), est lié à des mutations hétérozygotes constitutionnelle du gène tyrosine kinase *MET* (7q32). Il s'agit de l'une des rares prédispositions héréditaires au cancer touchant un oncogène, avec des variants gain de fonction et non pas un gène suppresseur de tumeur. En effet une substitution d'acides aminés favorise la phosphorylation et l'autoactivation du récepteur tyrosine kinase. La duplication du chromosome 7, fréquemment retrouvée dans les carcinomes papillaires de type 1 est liée à un effet de dosage génique de ce même oncogène (73).

ι. Les translocations constitutionnelles du chromosome 3 ont été décrite dans certaines famille et peuvent favoriser la survenue de carcinome à cellules claires (74). Il a été suggéré que la perte du chromosome dérivé, contenant le gène *VHL* situé sur le chromosome 3, au cours d'une division cellulaire entraîne la perte en mosaïque d'une des deux copies du gène dans le rein. Cela constituerait un premier hit selon le modèle de Knudson (75).

c. Les nouveaux gènes candidats

De nouveaux gènes sont reconnus comme impliqués dans le cancer du rein héréditaire.

κ. *PBMR1*. Un variant tronquant de *PBMR1* (76) a été décrit dans une famille chez 3 individus atteints de carcinomes à cellules claires. Une perte d'hétérozygotie au niveau tumoral a été retrouvée à chaque fois. Cela fait de ce gène impliqué dans la régulation épigénétique du génome, un candidat sérieux d'autant plus qu'une perte de fonction de ce gène est rapportée dans 70% des cas de carcinomes à cellules claires (64). La perte de

BAF180, produit de la transcription de *PMBR1* semble amplifier la réponse transcriptionnelle observée en cas d'inactivation de *VHL*, sans pour autant moduler les niveaux protéiques de HIF1 α ou HIF2 α (77).

λ . *CDKN2B*. Le gène *CDKN2B* est également un candidat sérieux. 3 variants faux sens sont rapportés dans des cas familiaux de cancers rénaux. La ségrégation d'un variant a pu être confirmée pour une des familles (78). Ces variants impactent tous le site de liaison de la protéine résultante, p15^{ink4B}, sur ses cibles CDK4 et CDK6, liaison permettant de freiner le cycle cellulaire (79). *CDK4* et *CDK6* sont également des cibles de HIF2 α , lui-même activé par *VHL*. Une létalité synthétique a pu être montrée lors de l'inhibition concomitante de CDK4/6 et *VHL* (80).

μ . *TSC1* et *TSC2*. Une variation pathogène de l'un de ces deux gènes prédispose à la sclérose tubéreuse de Bourneville, une phacomatose exposant à des manifestations cutanées, neurologiques et rénales. L'atteinte rénale est essentiellement liée à la présence de lésions bénignes du rein, des angiomyolipomes. L'incidence des carcinomes rénaux est cependant augmentée et est estimée entre 1 et 4 %. Ce sont principalement des carcinomes chromophobes ou hybrides (oncocytaires et chromophobes) qui sont retrouvés, sans jamais que ne soit rapporté d'atteinte régionale ou à distance. En revanche les carcinomes rénaux d'allure papillaire, aussi dits à stroma léiomyomateux sont décrits avec une atteinte ganglionnaire locorégionale, bien que ce type de cancer soit plus rare dans ce cadre (81).

De façon plus incertaine, l'association de cancers rénaux et aux gènes de prédisposition aux phéochromocytomes *TMEM127* et *MAX* est rapportée (82), (83). Des cas de cancers du rein sont également rapportés chez des patients atteints du syndrome de Li-Fraumeni (84).

d. Les pistes de recherches

Bien que nos connaissances dans la prédisposition génétique aux carcinomes rénaux aient progressé ces dernières années, il existe de nombreuses familles avec des phénotypes de carcinomes à cellules rénales dont les mécanismes génétiques ne sont pas élucidés. Ces familles bénéficieront sûrement d'étude en exome ou génome. Nous n'avons pas trouvé d'études présentant des résultats sur ces familles, spécifiquement avec les techniques de séquençage haut débit.

Les études d'association pangénomique (GWAS) de carcinomes cellulaires ont identifié six locus de susceptibilités, sur les régions 2p21, 2q22.3, 8q24.21, 11q13.3, 12q11.23 et 12q24.31. Le locus 2p21 correspond au gène *EPAS1* (85), le gène qui transcrit la sous unité HIF2 α . Le locus 11q13.3 pourrait agir sur la régulation du gène *CCND1* de la cycline D1 (86). Le locus 12q11.23 se rapproche de *BHLHE41*, un gène de la famille hélice-boucle-hélice, ayant un rôle dans le rythme circadien (87). Les autres régions ne sont pas encore rattachées à des gènes connus.

Il est aussi possible que l'hérédité présentée par ces familles soit d'origine multigénique sans qu'une preuve n'existe à ce jour.

e. Critères de recherche

En 1988 est découverte, à l'aide d'analyse de liaisons de cas familiaux de VHL, l'existence sur le chromosome 3 d'un gène suppresseur de tumeur (88). Son clonage en 1993 (89), a ouvert la voie à la recherche de facteurs de prédisposition héréditaire au carcinome rénal.

Depuis 2012, une consultation d'oncogénétique est recommandée par la société française d'urologie pour tous les carcinomes à cellules claires avant 50 ans, et pour tous les autres sous-types histologiques de carcinome du rein quel que soit l'âge en cas d'atteinte bilatérale, multifocale ou d'antécédent familial de cancer du rein au 1^{er} degré (90). Ces critères ne sont actuellement basés que sur des avis d'experts selon des revues de la littérature (91). On estime que 3 à 8% des carcinomes rénaux sont liés à une prédisposition génétique constitutionnelle sous-jacente (92).

La prise en charge des patients atteints de cancers rénaux précoces, multiples ou d'une histologie particulière doit donc impliquer l'oncogénéticien pour le diagnostic et la mise en place d'une surveillance adaptée multi-organes ainsi que la prise en compte de la dimension familiale de ces syndromes au caractère autosomique dominant.

f. La consultation d'oncogénétique rénale à Bordeaux

En 2013, au CHU de Bordeaux, il existait une file active importante de patients atteints de cancer du rein traités en service d'urologie, en attente d'une prise en charge par un généticien.

Cette situation était à relier à des délais longs de prise en charge en génétique dans la région de Bordeaux ainsi qu'à l'absence d'unité structurelle. Les patients étaient parfois perdus de vue, avant d'avoir pu rencontrer un généticien au cours de leur surveillance.

Pour pallier cela et afin d'améliorer le service médical rendu aux patients du CHU, une consultation dédiée et une filière de soins spécifiques pour permettre le diagnostic clinique et génétique des différentes prédispositions héréditaires aux tumeurs rénales ont été constitués. Pour être plus proche des patients, mieux articuler le recrutement et le suivi des patients, une plage mensuelle de consultation a été mise en place dans le service d'Urologie. Une réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée regroupant urologues, neurochirurgiens, radiologues, anatomopathologistes, endocrinologues et généticiens se tient désormais régulièrement et permet la coordination du suivi et du traitement des patients.

Tout ceci s'inscrit dans une démarche au sein du réseau national de référence pour les cancers du rein de l'adulte PREDIR (PREDispositions aux tumeurs du Rein), basé au Kremlin-Bicêtre. Il est financé par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du ministère de la santé pour la prise en charge des patients atteints de cancers rares. Le CHU de Bordeaux a été labellisé comme centre de compétence régional par l'Institut National du Cancer (INCa).

De plus, coordonné par le CHU de Bordeaux, UroCCR, une base clinicobiologique multidisciplinaire nationale sur le cancer du rein, permet de recenser les données cliniques, biologiques et radiologiques pour l'ensemble des patients diagnostiqués d'un carcinome rénal.

II. Matériel et méthodes

a. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les critères ayant motivés la consultation d'oncogénétique chez patients atteints de carcinome rénal pour rechercher un facteur génétique héréditaire. Pour cela on analysera les taux de détection de mutation en fonction de l'âge des patients au moment du diagnostic, des caractéristiques tumorales, des antécédents personnels et familiaux. Par ailleurs nous évalueront également l'amélioration de la performance diagnostique apportée par les panels NGS.

b. Critères d'inclusion

Nous avons sélectionné 142 patients cas index sur 167 venus à la consultation d'oncogénétique du CHU de Bordeaux, entre le 01/01/2012 et le 31/12/2019, présentant un diagnostic de carcinome à cellules rénales ou d'oncocytome établi et pour lesquels une recherche génétique de facteurs héréditaires du cancer du rein a été prescrite à l'issue de la consultation. Cette recherche peut être ciblée avec séquençage Sanger et recherche de réarrangement de grande taille (MLPA) gène par gène, ou réalisée en Panel NGS, disponible depuis 2017. Tous les patients ont donné leur consentement écrit avant l'analyse. Cette étude est autorisée par le délégué à la protection des données du CHU de Bordeaux.

c. Critères d'exclusion

Les patients cas index, chez lesquels un syndrome de prédisposition héréditaire au cancer rein a été identifié en raison d'un antécédent personnel autre qu'un cancer du rein sont exclus. Il s'agit par exemple de la découverte d'un variant pathogène *VHL* chez un patient ayant présenté un hémangioblastome. Les apparentés, porteurs d'un variant identifié chez un cas index, qu'ils soient indemnes ou non au jour du test génétique sont également exclus de l'analyse.

d. Données

Il s'agit d'une étude rétrospective. Les données médicales et anatomopathologiques ont été collectées à partir des dossiers médicaux. Les patients n'ont pas été recontactés au

moment de l'étude et leurs antécédents familiaux sont basés sur les données de l'interrogatoire réalisé. L'âge de survenue de la maladie était établi à la date de la première résection chirurgicale, biopsie ou néphrectomie, figurant sur le compte rendu de l'examen anatomopathologique ayant authentifié le diagnostic. La notion d'antécédent personnel considéré comme informatif se base sur la littérature propre à chaque syndrome. En cas de carcinome rénal à cellules claires, il s'agit de la présence d'un hémangioblastome de la rétine, du cervelet ou de la moelle, d'un phéochromocytome, de kystes ou de tumeurs neuroendocrines du pancréas, de tumeurs du sac endolymphatique ou de kystes du ligament large ou de l'épididyme (*VHL*), de mélanomes (uvéa, cutanés), de mésothéliomes, de tumeurs bronchiques (*BAP1*). En cas de carcinome papillaire de type 2 des antécédents de léiomyomes cutanés ou utérins (*FH*) sont recherchés, pour les carcinomes chromophobes ou les oncocytomes, des pneumothorax, des fibrofolliculomes cutanés ou des polypes digestifs sont recherchés (*FLCN*). Pour tous les types histologiques, une macrocrânie, des polypes hamartomateux, des cancers épithéliaux de la thyroïde, du sein ou de l'endomètre, des trichilemmomes, des papules papillomateuses, une kératose acrale ou la maladie de Lhermitte-Duclos orientent vers un syndrome de Cowden (*PTEN*). Les carcinomes papillaires de type 1, seulement favorisés par des mutations de l'oncogène *MET*, se présentent uniquement dans un tableau rénal et ne sont pas considérés dans cette catégorie.

Sur le plan familial sont recherchés des léiomyomes utérins pour les carcinomes papillaires de type 2 ; les cancers du côlon avant 50 ans et les carcinomes papillaires de la thyroïde pour les carcinomes chromophobes et les adénocarcinomes bronchiques avant 50 ans, les mésothéliomes, les mélanomes, les phéochromocytomes et paragangliomes pour les carcinomes à cellules claires, jusqu'aux apparentés au 3^{ème} degré. [Tableau 1]

Le choix de restreindre à un âge de survenue avant 50 ans les cancers du côlon et du poumon est basé sur un argument de fréquence de ces deux pathologies. La non prise en compte des cancers du sein, pourtant génétiquement favorisés par *PTEN*, tient également compte de cet argument de fréquence et de l'existence de gènes de prédisposition autres plus fréquent en population (*BRCA1*, *BRCA2* et *PALB2*) qui pourrait biaiser l'analyse, et ce d'autant plus que la fréquence des variants *PTEN* dans le cancer du rein héréditaire est faible. Les données d'interrogatoire ne précisent que rarement l'histologie exacte de chaque cancer, seule l'origine du primitif rapportée est considérée dans notre étude.

Tumeur du cas index	Rein	Côlon	Utérus	Mélanome	Phéo	Poumon	Thyroïde
Cellules claires		< 50 ans				<50ans	
Papillaire type 2							
Chromophobe		<50 ans					

Tableau 1 : Spectre des cancers associés aux syndromes de prédisposition héréditaires au cancer du rein en fonction de l'histologie du cas index.

e. Recherche des variants et validation

Le sang total a été prélevé par ponction veineuse dans des tubes contenant l'EDTA. Un second prélèvement sanguin ou un prélèvement de salive sur carte FTA (Whatman) ou kit Oragen (DNA Genotek) a été utilisé pour la seconde détermination. L'ADN génomique a été extrait soit au laboratoire du CHU de Bordeaux (Promega Evo Tecan), soit par la technique en usage dans les laboratoires du réseau PREDIR effectuant l'analyse moléculaire prescrite. Le choix de la technique et du laboratoire exécutant dépendait de l'indication (type histologique, antécédents personnels et familiaux), des connaissances scientifiques et possibilités techniques au moment de l'analyse et figure pour chaque patient sur la colonne « Technique » du tableau 5. Lorsqu'un gène est analysé, les parties codantes et introniques flanquantes des gènes *VHL* (NG_608537), *FLCN* (NG_607273), *MET* (NG_164860), *FH* (NG_136850), *SDHB* (NG_185470), *PTEN* (NG_ BAP1 (NG_603089) et *MITF* (NG_156845), ont été séquencées et les remaniements intragéniques ont été recherchés par MLPA. La technique utilisée pour rechercher des variants était historiquement la méthode Sanger, remplacée par des panels NGS à façon. Tous les laboratoires ont aligné les séquences obtenues avec hg19 (genome build: GRCh37), la référence du génome du National Center for Biotechnology Information (NCBI). Les résultats ont été analysés suivant les transcrits NM_000551.3 (*VHL*), NM_144997.6 (*FLCN*), NM_001127500.2 (*MET*), NM_000143.3 (*FH*), NM_003000.2 (*SDHB*), NM_000314.6 (*PTEN*), NM_004656.3 (*BAP1*) et NM_000248.3 (*MITF*).

Les variants faux sens sont considérés pathogènes s'ils ont déjà été publiés comme tels selon les critères de l'ACMG et avec l'expertise des laboratoires référents.

f. Analyses statistiques

Concernant les données descriptives rapportées : les données quantitatives sont exprimées par la médiane et l'écart-type, et les données qualitatives par la fréquence (%). Les fluctuations d'échantillons étaient recherchées par Z-test. Une association statistique entre les variables a été recherchée par le test du chi-2 ou par le test de Fisher en fonction de l'effectif.

III. Résultats

a. Statistiques descriptives

Notre cohorte de 142 patients est constituée de 99 hommes pour 43 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 41,3 ans [40.7 – 41.9], avec pour âge extrêmes 8 ans et 74 ans. 106 patients (0.75 [0.66 – 0.82]) ont eu un carcinome rénal à cellules claires, 9 un carcinome papillaire de type 1 (0.06 [0.10 – 0.02]), 12 un cancer papillaire de type 2 (0.08 [0.13 – 0.04]), 10 un carcinome chromophile (0.07 [0.11 – 0.03]). Sont retrouvés 2 carcinomes avec réarrangement *TFE3*, de 2 carcinomes avec perte d'expression *SDH* (0.014) ainsi qu'un cas d'oncocytome (0.007). Les cancers étaient diagnostiqués pour 81 d'entre eux à un stade T1 (0.58 [0.50 – 0.66]) et pour 60 d'entre eux à un stade supérieur. Concernant les grades de Fürhman, 126 patients ont eu leur tumeur cotée. 7 patients avaient un grade 1, 55 un grade 2, 37 un grade 3 et 26 un grade 4. 10 cancers étaient d'emblée métastatiques (0.05) et 4 présentaient une extension ganglionnaire initiale (0.03). 20 cancers étaient multifocaux ou bilatéraux au diagnostic initial (0.14 [0.08 – 0.20]). La taille médiane des tumeurs était de 4,5 cm [4.2 – 4.8]. 53 patients étaient fumeurs (0.41 [0.33 – 0.50]).

Dans notre cohorte 43 patients ont eu un criblage de gènes ciblés, et 96 un séquençage de nouvelle génération des gènes de prédisposition héréditaire au cancer du rein. Chez 19 patients un variant délétère est identifié (0.13 [0.08-0.19]), pour 8 d'entre eux ce variant concerne le gène *VHL*, pour 3 d'entre eux le gène *FH*, pour 2 *FLCN*, 2 *SDHB*, 1 *SDHA*, 1 *MET* 1 *PTEN* et 1 *BAP1*. 6 variants de signification inconnue sont également retrouvés sur les gènes *BAP1*, *FLCN*, *CDKN2B* et *FH*. La liste de ces différents variants est détaillée dans le tableau 2.

Lors de l'interrogatoire il a été retrouvé chez 21 patients des antécédents médicaux personnels d'intérêt notable (0.18 [0,11 – 0,24]). Parmi eux 11 ont eu un test positif (0.52). Un antécédent de cancer rénal jusqu'au 3^{ème} degré était retrouvé chez 34 patients (0.24 [0.17-0.33]), dont 10 ont eu un test positif (0.28). Un antécédent familial de cancer du même spectre que celui attendu en fonction de l'histologie rénal du cas index est retrouvé chez 44 patients (0.31 [0.24-0.39]). [Tableau 4]

Gène	c.	p.	ACMG	Critères
BAP1	c.1278del	p.(Ala428Hisfs*2)	Pathogène	PVS1, PM2
FH	c.697C>T	p.(Arg233Cys)	Pathogène	PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5
FH	c.302G>C	p.(Arg101Pro)	Pathogène	PS3, PM2, PP2, PP3, PP4, PP5
FH	c.420_421dup	p.(Gln203Glyfs*52)	Pathogène	PVS1, PM2, PP3
FLCN	c.506G>A	p.(Trp169*)	Pathogène	PVS1, PM2, PP3
FLCN	c.351_352dup	p.(Phe118Serfs*13)	Pathogène	PVS1, PM2, PP3
MET	c.3712G>A	p.(Val1238Ile)	Pathogène	PM1, PM2, PP2, PP5
PTEN	c.731dup	p.(Gln245Serfs*8)	Pathogène	PVS1, PM1, PM2, PP3
SDHB	c.688C>T	p.(Arg230Cys)	Pathogène	PS3, PM1, PM2, PP2, PP3, PP5
SDHB	del ex 1	p?	Pathogène	
VHL	c.605_606del	p.(Gln203Glyfs*52)	Pathogène	PVS1, PM1, PM2, PP3
VHL	c.500G>A	p.(Arg167Gln)	Pathogène	PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5
VHL	c.486C>A	p.(Cys162*)	Pathogène	PVS1, PM1, PM2, PP3, PP5
VHL	c.481C>T	p.(Arg161*)	Pathogène	PVS1, PM1, PM2, PP3, PP5
VHL	c.163dup	p.(Glu55Glyfs*77)	Pathogène	PVS1, PM1, PM2, PP3, PP5
VHL	c.463+1G>C	p?	Pathogène	PVS1, PM2, PP3
VHL	c.463+2T>G	p.?	Pathogène	PVS1, PM2, PP3, PP5
VHL	del ex1-3		Pathogène	
SDHA	c.1753C>T	p.(Arg585Trp)	Probablement pathogène	PM2, PP3, BP1
BAP1	c.1216G>A	p.(Glu406Lys)	VSI	BS2, BP1
CDKN2B	c.256G>A	p.(Asp86Asn)	VSI	PP3, PP5
FH	c.1431_33dup	p.(Lys477dup)	VSI	BS1, BS2, PM4, PP3
FLCN	c.-113-1G>A	p.?	VSI	PVS1, PM2, BP4
FLCN	c.580C>T	p.(Arg194Trp)	VSI	PM1, PP2, BS1, BS2, BP1
FLCN	c.619-20C>T	p?	VSI	BS1, BS2, BP4

Tableau 2 : Nomenclature et classification ACMG des variants identifiés dans la cohorte

Antécédents	Gène et histologie attendus	Occurrence dans la cohorte (Nombre de tests positif, pourcentage)
<u>Personnels :</u>	-	-
Macrocéphalie	<i>PTEN</i> , cRCC/chRCC/p2RCC	1 (1, 100%)
<u>Neurologique</u>		
Hémangioblastome du cervelet	<i>VHL</i> , cRCC	5 (4, 80%)
<u>Dermatologique</u>		
Fibrofolliculomes	<i>FLCN</i> , cRCC/chRCC	1 (1, 100%)
Léiomyomes cutanés	<i>FH</i> , p2RCC/fhRCC	3 (2, 66%)
Lipomes	<i>PTEN</i> , cRCC/chRCC/p2RCC	7 (0, 0%)
<u>Ophthalmologique (Fond d'œil)</u>		
Hémangioblastome de la rétine	<i>VHL</i> , cRCC	0
<u>Pneumologique</u>		
Pneumothorax	<i>FLCN</i> , cRCC/chRCC	1 (1, 100%)
<u>Digestif</u>		
Polypes coliques >10 ou < 50ans	<i>FLCN et PTEN</i> , cRCC/chRCC/p2RCC	4 (0, 0%)
Kystes pancréatiques	<i>VHL</i> , cRCC	1 (1, 100%)
<u>Gynécologique</u>		
Léiomyomes utérins	<i>FH</i> , p2RCC/fhRCC	0
Kystes du ligament large	<i>VHL</i> , cRCC	0
<u>Familiaux :</u>		
<u>Oncologiques</u>		
Poumon <50 ans	<i>BAP1</i> , cRCC	5 (0)
Mélanome	<i>MITF et BAP1</i> , cRCC	9 (0)
Thyroïde (papillaire)	<i>PTEN</i> , cRCC/chRCC/p2RCC	3 (0)
Utérus (endomètre)	<i>FH et PTEN</i> p2RCC/cRCC/chRCC	4 (2, 50%)
Phéochromocytome et paragangliomes	<i>SDHx, sdhRCC</i>	2 (1+1VSI, 50%)
Colon < 50 ans	<i>FLCN et PTEN</i> , cRCC/chRCC/p2RCC	2 (0)
Mésothéliomes	<i>BAP1</i> , cRCC	0
Tumeurs neuroendocrines	<i>VHL</i> , cRCC	0

Tableau 3 : Antécédents notables personnels et familiaux retrouvés dans la cohorte, pouvant orienter vers un syndrome de prédisposition héréditaire

b. Tests statistiques

Il existe une association statistiquement significative entre le fait d'avoir un antécédent familial de cancer du rein jusqu'au 3^{ème} degré et le fait d'avoir un test génétique retrouvant un variant délétère ($p < 0.01$). Cette association n'est pas retrouvée lorsque les antécédents familiaux tiennent compte du spectre des cancers génétiquement favorisés en fonction de l'histologie rénale du cas index tels que défini dans le tableau 1 des méthodes, ($p > 0.13$). [Tableau 4]

Au total parmi nos 19 cas positifs, deux patients avaient des antécédents familiaux du spectre du syndrome diagnostiqué. Seule une patiente atteinte d'un syndrome de Cowden, rapporte deux apparentées ayant eu des cancers de l'utérus dans sa branche paternelle. Un patient chez lequel est retrouvé un variant du gène *SDHA* signale un cancer des glandes surrénales chez sa mère.

Une association très significative est retrouvée avec la présence d'antécédents médicaux personnels évocateurs d'un syndrome de prédisposition ($p < 0.001$). La recherche des antécédents notables est fonction de l'histologie rénale du patient, tels que décrit dans les méthodes.

Dans notre cohorte, parmi les patients pour lesquels un variant *VHL* a été retrouvé 4 présentaient un hémangioblastome et un cinquième avait des kystes pancréatiques. Deux patients avec variant *FH* avaient des léiomyomes cutanés. Un patient atteint de Birt-Hogg-Dubé avait des fibrofolliculomes, un autre avait pour antécédents des pneumothorax. La patiente qui est atteinte de *PTEN* avait une macrocéphalie. [Tableau 3]

Nous avons réalisé une analyse en sous-groupe en fonction de l'histologie rénale, distinguant les carcinomes à cellules claires des autres. Après avoir isolé chacun des groupes nous avons comparé chacune des caractéristiques étudiées en fonction de l'issue du test génétique, de façon indépendante.

Dans le sous-groupe des carcinomes à cellules claires (107/142 patients), l'analyse en panel de gènes est significativement associée à une détection plus fréquente de variants délétères que l'analyse en Sanger ($p = 0.02$). Dans cette analyse en sous-groupe des

carcinomes à cellules claires on retrouve de manière attendue une corrélation avec la présence d'antécédents personnels ou familiaux évocateurs ($p < 0.001$), notamment neurologiques, à titre d'hémangioblastome ($p = 0.04$).

L'analyse en sous-groupe des autres types de carcinomes rénaux (35/142 patients) a également montré une corrélation avec la présence d'antécédents évocateurs (FET ; $p = 0.02$).

		Ensemble			Carcinomes cellules claires			Autres carcinomes		
		P	N	p	P	N	p	P	N	p
Age au diagnostic	>50	4	24	1,00	1	19	0,81	3	5	0,58
	<50	15	99		11	76		4	23	
Caractéristiques de la tumeur :										
Histologie	cRCC	12	95	0,62						
	Non cRCC	7	28							
T	T1	11	70	0,95	7	57	0,94	4	13	0,97
	T2+	6	53		3	38		3	15	
N	N0	15	120	<u>0,08</u>	9	94	<u>0,11</u>	6	26	<u>0,48</u>
	N1+	2	8		1	4		1	4	
M	M0	15	114	<u>0,33</u>	9	90	<u>0,37</u>	6	24	<u>1,00</u>
	M1+	2	8		1	4		1	4	
Uni ou multifocal	Unifocal	4	16	0,78	4	14	0,35	0	2	0,91
	Multifocal	14	107		7	81		7	26	
Composante sarcomatoïde	Absent	2	19	<u>1,00</u>	2	17	<u>1,00</u>	0	2	<u>1,00</u>
	Présent	17	104		10	78		7	26	
Antécédents personnels :										
Tabac (PA)	Fumeur	4	49	0,58	3	44	<u>0,38</u>	1	5	1,00
	Non-fumeur	12	64		7	45		5	19	
Dermatologique	Oui	5	20	0,71	2	13	<u>0,61</u>	3	7	0,83
	Non	13	102		9	81		4	21	
Neurologique	Oui	6	11	0,05	5	10	0,04	1	1	<u>0,49</u>
	Non	13	110		7	84		6	26	
Thyroïde	Oui	3	9	0,63	1	7	<u>0,56</u>	2	2	<u>0,15</u>
	Non	15	113		10	87		5	26	
Appartenant au spectre clinique	Oui	11	10	0,000001	7	7	0,00003	4	3	<u>0,02</u>
	Non	6	92		4	76		2	16	
Antécédents familiaux :										
Carcinome rénal	Oui	10	24	0,01	6	21	0,14	4	3	0,07
	Non	8	98		5	74		3	24	
Cancer du spectre <50a	Oui	10	34	0,13	6	30	0,51	4	4	0,14
	Non	8	88		5	65		3	23	
Séquençage :										
Technique	NGS	8	89	0,05	3	65	0,02	5	23	<u>1,00</u>
	Sanger	11	34		9	28		1	5	

Tableau 4 : Résultats des comparaisons des patients en fonction de l'issue du test génétique. Les valeurs de p sont issues des chi-2, ou de test exact de Fischer si soulignées. P = Test génétique retrouvant un variant pathogène, N = sans variant pathogène. cRCC = carcinome à cellules claires.

IV. Discussion

a. Comparaison de notre cohorte aux données épidémiologiques.

Les patients adressés en consultation d'oncogénétique étaient significativement plus jeunes ($p < 0,001$), mais fumaient autant et présentaient le même sex-ratio ($p > 0,05$) que ceux traités pour un carcinome rénal décrits dans la littérature. Les cancers de nos patients présentaient la même répartition entre les principaux sous-types histologiques, étaient de même taille tumorale médiane et de stade de gravité identiques au diagnostic ($p > 0,05$). Cependant ils étaient plus fréquemment multifocaux ($p < 0,001$) que dans les descriptions des séries de carcinomes rénaux de la littérature. Ces différences d'échantillonnages sont conformes aux critères de recrutements retenus pour la consultation d'oncogénétique, puisque les cas jeunes ou de cancers rénaux synchrones doivent être adressés à un généticien. Cependant deux cas de cancers avec translocation *TFE3* ont été adressés, alors que cette anomalie somatique n'est jamais associée à une prédisposition héréditaire.

Les différences de répartitions observées concernent l'âge et le caractère multifocal des tumeurs. Il s'agit de deux des critères principaux de motif de consultation d'oncogénétique rénale qui n'apparaissent pas dans notre étude comme associées à la présence d'un variant dans un gène de prédisposition, du fait d'un biais de recrutement de nos patients. Dans notre population ciblée notre taux de détection de patients chez qui un variant est décelé est de 13% comparé à 3% à 8% de patients estimés porteur de prédisposition héréditaire dans la population des carcinomes du rein. Cet enrichissement est probablement à relier à la sélection des patients jeunes ou présentant un cancer multifocal et tend à valider indirectement l'utilisation de ces deux critères.

b. Intérêt de la recherche d'antécédents

La présence d'antécédents médicaux et oncologiques, surtout personnels apparaît dans notre étude comme l'un des critères les plus pertinents pour motiver une étude moléculaire chez un patient. En raison du spectre clinique hétérogène de chaque syndrome, qui ne

s'associe qu'à quelques sous types histologiques, la recherche d'antécédents doit être ciblée en fonction du type histologique. Parmi tous les antécédents, ce sont les antécédents personnels du patient qui sont les plus révélateurs, peut être en raison de l'existence de forme *de novo* diminuant la pertinence de la recherche de critère à l'échelle familiale. Le biais de mémoire, la méconnaissance de l'histoire familiale, le caractère autosomique dominant avec une pénétrance variable de ces syndromes sont autant de facteurs pouvant expliquer l'absence de corrélation retrouvée. Pourtant les données familiales restent précieuses lors de l'interprétation d'un résultat, pour déterminer la branche atteinte ou apporter des arguments lors de l'interprétation un éventuel variant de signification inconnue ou d'une reprise d'analyse.

Nos résultats confirment que tous les patients devraient être interrogés sur la présence d'antécédents personnels sur les plans neurologique, dermatologique, ophtalmologique, endocrinien, pneumologique ou gynécologique. [Tableau 3] Le taux de détection d'un variant pathogène dans notre panel est de 13%, alors qu'il est de 52% en cas de présence d'un antécédent évocateur ($p < 0.01$) ce qui est très significatif.

Cependant cela signifie que près de la moitié des patients ne présentaient pas d'élément clinique personnel ou familial permettant de prédire un test positif. De plus lorsque on analyse plus finement les critères, les plus spécifiques comme la présence d'hémangioblastomes ou de lésions cutanées comme les fibrofolliculomes ou les léiomyomes s'assortissent d'un test positif dans près de 100% des cas, alors que d'autres signes, plus fréquents en population générale n'ont pas permis de repérer des patients dont l'issue du test permet un diagnostic. Ainsi il semble difficile d'exclure de l'analyse des patients qui n'auraient pas d'antécédents personnels ou familiaux évocateurs, si l'atteinte rénale est précoce ou multifocale.

c. Intérêt du panel de gènes

Nous avons montré que le panel de gènes était plus significativement associé à la détection plus fréquente de variants délétères que l'analyse en Sanger ($p = 0.02$). Si cette

tendance n'est trouvée que pour les carcinomes à cellules claires, c'est probablement à relier au fait que les syndromes de prédisposition aux carcinomes à cellules claires sont multiples et hétérogènes et qu'il n'y a pas encore de test d'identification toujours disponible en pathologie (93).

L'utilisation d'un dépistage par panel de gènes a permis de diagnostiquer certains patients grâce au séquençage de gènes qui n'auraient pas été étudiés en séquençage ciblé devant la présentation clinique. Notamment la découverte d'un variant *SDHA* chez un patient ayant présenté un carcinome rénal à cellule claire à 41ans, T3a, sans antécédent familiaux évocateur et sans perte d'expression *SDHB* ou *SDHA* en immunohistochimie. Cela est d'intérêt clinique direct car pour lui une surveillance adaptée est mise en place, avec un dosage annuel des métanéphrines plasmatiques et urinaires et une IRM de la base du crâne au pelvis.

Le panel analyse également des gènes candidats à la prédisposition au cancer du rein, dans le but d'accumuler des connaissances, et peut être en reclasser certains d'intérêt clinique dans le futur. Une de nos patientes a présenté un carcinome rénal papillaire de type 1 à l'âge de 71 ans. Elle a pour seuls antécédents des migraines à répétitions et des kystes ovariens. Dans sa famille, sa mère a présenté un mélanome de l'uvée à 83 ans. Son oncle et son cousin germains maternels des cancers du rein à l'âge de 75 et 70 ans respectivement. Sa grand-mère aurait présenté un cancer des surrénales à 42 ans. Un frère un cancer du poumon à 65 ans et une cousine maternelle un cancer du sein à 75 ans. Un variant du gène *CDKN2B* est retrouvé, c.256G>A, p.(Asp86Asn). Ce gène est un gène candidat fort pour la prédisposition héréditaire au cancer du rein. Ce même variant est publié par l'équipe de Jafri *et al.* chez un individu atteint d'un carcinome à cellules claires à l'âge de 35 ans et a également été rapporté chez un patient avec un adénome parathyroïdien et un autre avec un cancer du pancréas métastatique. Les auteurs ont étudié la structure de la protéine et en concluent que le changement p.(Asp86Asn) se situe sur le site de liaison de *CDKN2B* avec ses cibles *CDK4* et *CDK6*. Ils ont également pu montrer un effet sur la diminution de l'inhibition de la croissance cellulaire *in vitro* sur des lignées. (78)

d. Écueil du panel de gènes

Depuis 2016, les laboratoires auxquels les prélèvements sont adressés travaillent avec des panels de gènes, contenant jusqu'à 16 gènes reconnus ou candidats à la prédisposition au cancer rénal. Le séquençage de gènes en panel est permis par le séquençage de nouvelle génération, technique bien plus performante, rapide et efficace que la technique de Sanger qui imposait de séquencer chaque exon indépendamment et les gènes de manière successive. Cela se traduit par une analyse plus exhaustive dans des délais plus courts alors que certains diagnostics auraient pris plusieurs années auparavant.

Pour six des patients de notre cohorte, un variant de signification inconnue a été détecté au terme de l'analyse réalisée. Ces six variants de signification inconnue ont tous été découverts suite à un séquençage en panel, alors que la situation ne s'était pas produite lors d'une analyse gène par gène en Sanger. Il s'agit d'un résultat inconfortable tant pour l'oncogénéticien que pour le patient car il ne permet pas de conclure sur la pathogénicité et donc sur le diagnostic positif du syndrome indispensable pour mettre en place un suivi adapté pour le patient ou encore de réaliser des tests présymptomatiques chez ses apparentés. Si ce résultat est rendu au patient, il implique de lui expliquer la nécessité des recherches complémentaires sans pour autant garantir de lever l'incertitude. Ces recherches peuvent prendre la forme d'étude de ségrégation familiale, d'études complémentaires sur le matériel tumoral disponible (recherche d'une perte d'expression protéique en immunohistochimie, de la perte de l'autre allèle en biologie moléculaire) afin d'ajouter des arguments permettant de statuer sur la pathogénicité du variant.

Le cancer rénal présente quelques spécificités dans la gestion de ses variants de signification inconnue que nous allons développer à travers les histoires cliniques de nos patients et des méthodes employées pour tenter de classer ces variants.

Chez une première patiente, un carcinome à cellules claires pT1bN0M0, a été opéré à l'âge de 27 ans. Elle n'avait pas d'antécédents personnels particuliers en dehors de deux nævi, un lombaire et l'autre palmaire de 7mm. Sur le plan familial, trois oncles maternels

auraient présenté des cancers, d'origine ORL à 40 ans, du poumon à 51 ans, de la prostate à 59 ans respectivement. On note également un cancer du côlon chez son grand père à 68 ans, sans que cette association de 5 cancers ne soit particulièrement évocatrice d'un syndrome de prédisposition en particulier. Devant le jeune âge de la patiente, un panel est prescrit. On retrouve alors un variant de signification inconnu du gène *BAP1*. Ce variant, situé en dehors des domaines fonctionnels de *BAP1*, est rapporté 13 fois à l'état hétérozygote dans la base GnomAD, recensant des patients adultes *a priori* sains (Critères BS2 ACMG). Les algorithmes de prédictions sont plutôt en faveur d'un variant bénin et les faux sens pathogènes rapportés de *BAP1* sont situés dans le domaine ubiquitine hydrolase en 5' (94). Cependant compte tenu de la clinique compatible, l'histologie à cellules claires et l'atteinte précoce de la patiente, de la présence de nævi atypiques et d'un antécédent d'adénocarcinome du poumon chez un oncle jeune, des investigations complémentaires sont nécessaires. La recherche d'une perte d'hétérozygotie au niveau de la région 3p sera effectuée, ainsi que le marquage en IHC de BAP1 sur un échantillon tumoral ou sur l'exérèse d'un nævus. De plus d'autres variants de signification inconnue, en dehors du domaine ubiquitine de BAP1 ont été publiés par une équipe danoise. Il s'agit du variant de classe 3 c.1502G>A, p.(Ser501Asn) qui n'est pas rapporté dans GnomAD, découvert chez deux frères atteints de carcinomes à cellules claires. Un second variant faux sens a été classé 3 par la même équipe. Il s'agit du variant p.(Glu315Ala), qui a une fréquence de 0.016% dans GnomAD (95).

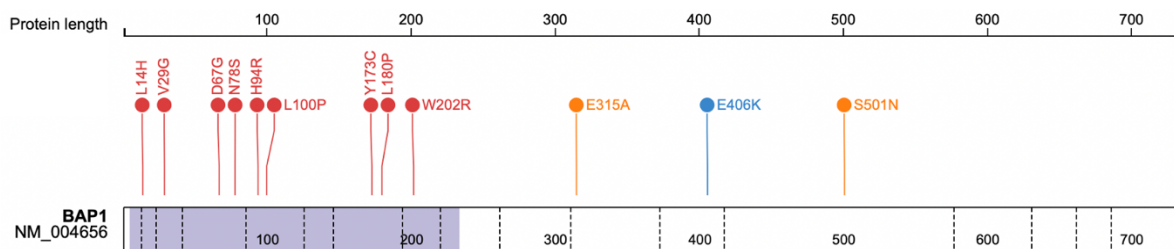


Figure 8 : Représentation des faux-sens BAP1 décrits comme pathogènes dans la littérature et leur position dans le domaine Ubiquitine Carboxy-terminal Hydrolase (rouge), comparé au variant c.580C>T (bleu) de notre patient et aux variants de signification inconnue décrits par Christensen et al. (orange).

La seconde patiente a présenté une tumeur gliale maligne, peu différenciée, thalamique à 2 ans ½ en rechute à l'âge de 11 ans et un carcinome rénal droit à 8 ans ½, à cellules oncocytaires T1aN0M0. La mère de cette patiente aurait présenté une tumeur ovarienne

d'origine embryonnaire à l'âge de 16 ans. Le panel de gènes met en évidence un variant pathogène dans *FH*, c.1431_1433dup, p.(Lys477dup). Il est publié comme étant délétère en 1998, après la démonstration que ce variant entraîne une perte de l'activité enzymatique et une élévation de la fumarate sur les chromatographies des acides aminés organiques des patients (96). Cependant en 2019, ce variant a été déclassé en variant de signification inconnue, en raison de sa fréquence en population générale saine. Avec 259 cas dans GnomAD (BS2 – ACMG), la fréquence allélique de ce variant (0.00104) dans la population générale est supérieure à la prévalence de la maladie (0.000116) (BS1 – ACMG). Cependant, ce critère, très classant selon l'ACMG ne tient pas compte de la pénétrance incomplète du carcinome rénal dans la léiomyomatose qui n'est que de 20% (60).

De façon intéressante, l'équipe de Whitworth s'intéressant aux adultes présentant des tumeurs primitives multiples suggère que le spectre de certains gènes qui prédisposent aux cancers serait en réalité plus large avec pour conséquence une fréquence du syndrome plus élevée. Ils prennent pour preuve l'écart de plus de 12 ans entre la découverte de l'implication de *FH* dans le cancer du rein et de celle de son implication dans les paragangliomes et phéochromocytomes (97).

Pour notre patiente, un dosage enzymatique de la Fumarate hydratase et de la Citrate synthase ainsi que la recherche d'une perte d'hétérozygotie tumorale sur un prélèvement de la tumeur cérébrale sont actuellement en cours pour tenter de compléter l'interprétation du variant. Cependant l'histologie présentée par la patiente, avec des cellules oncocytaires, n'est pas typique des carcinomes rénaux liés à la léiomyomatose héréditaire, qui ont le plus souvent une architecture papillaire spécifique.

Les trois derniers patients ont des variants de signification inconnue du gène *FLCN*.

Le premier a présenté un carcinome à cellules claires à l'âge de 44 ans, T1bNOM0. Il a présenté des polypes du côlon, comme d'autres membres de sa famille, sans cancers rapportés. Un variant faux sens du gène *FLCN*, c.580C>T, p.(Arg194Trp) est retrouvé. Il s'agit d'un variant rapporté en population générale (48 reports dans GnomAD), dont la fréquence dépasse celle de la prévalence de la maladie. La recherche d'une perte d'hétérozygotie n'est pas concluante, cependant ce mécanisme n'est à l'œuvre que dans 17% des cas. Une

seconde mutation est le mécanisme le plus fréquent (98). Un séquençage de l'ADN tumoral en tissu congelé pour rechercher une telle mutation pourrait s'envisager.

Le second a présenté un carcinome à cellules claires à l'âge de 45 ans, T1aN0M0. Ses antécédents familiaux sont notables, avec deux mélanomes chez sa mère et sa grand-mère maternelle à l'âge de 66 et 80 ans, mais aussi un néphroblastome apparu chez son fils à l'âge de 8 ans. L'étude du panel a montré un variant intronique du gène *FLCN*, c.619-20C>T, p.?. Il n'est pas

	619-20	619-10	619
Reference Sequence	CCAT	CCTTCCCTTT	GCATTTCAGGTG
SpliceSiteFinder-like	[0-100]		
MaxEntScan	[0-16]		11.9
NNSPLICE	[0-1]		1.0
GeneSplicer	[0-21]		9.6
Mutated Sequence	CCAT	CCTTCCCTTT	GCATTTCAGGTG
SpliceSiteFinder-like	[0-100]		
MaxEntScan	[0-16]		11.6
NNSPLICE	[0-1]		1.0
GeneSplicer	[0-21]		10.2

Figure 9 : Prédiction *in silico* de l'impact du variant c.619-20C>T sur l'épissage. Alamut, Rouen

retrouvé de perte d'hétérozygotie, mais une étude du transcrit d'ARN peut s'envisager pour étudier l'impact de ce variant sur l'épissage. Cependant les logiciels de prédiction d'épissages ne sont pas en faveur d'un impact de ce variant. De plus ce variant est décrit avec une fréquence dans GnomAD, avec 76 témoins porteurs, ce qui en fait un candidat peu pertinent pour expliquer la clinique de ce patient. D'autant plus que le lien entre l'histoire familiale et la maladie de Birt-Hogg-Dubé n'est pas connu. Une reprise d'analyse chez son fils incluant *WT1*, qui prédispose au néphroblastome, semble ici plus pertinente, mais ne permettra pas de conclure quant à la précocité de l'atteinte de notre patient.

Le troisième, a présenté un carcinome à cellules claires à l'âge de 38 ans, T3aN0M0, sans antécédent personnel ou familial particulier. L'étude du panel a montré un variant du site canonique d'épissage accepteur de l'intron 2 du gène *FLCN*, c.-113-1G>A, p.?. Il s'agit d'un variant rare, non rapporté dans les bases de données et dont l'effet sur l'épissage est prédit comme étant fort, avec une disparition du site par les logiciels *in silico*. Cependant il agit sur un intron en amont du codon initiateur de la traduction situé dans l'exon 5. Ainsi l'effet sur la protéine est probablement

		T	C	C	A	G	T
Reference Sequence		T	C	C	A	G	T
SpliceSiteFinder-like	[0-100]	79	7				
MaxEntScan	[0-16]	7	8				
NNSPLICE	[0-1]						
GeneSplicer	[0-21]	8	2				
Mutated Sequence		T	C	C	A	A	T
SpliceSiteFinder-like	[0-100]						
MaxEntScan	[0-16]						
NNSPLICE	[0-1]						
GeneSplicer	[0-21]						

Figure 10: Prédiction *in silico* de l'impact du variant c.-113-1G>A sur l'épissage. Alamut, Rouen

faible, même s'il n'est pas prédictible sans étude du transcrit ou l'étude de la protéine dans la tumeur.

Au total ces exemples montrent bien les difficultés rencontrées par les oncogénéticiens pour arriver à résoudre de ces cas. Pour la plupart les gènes présentant un variant de signification inconnue n'étaient pas ceux pour lesquels l'indication de réaliser le panel de gènes était retenue. Les critères actuels de classification de ces variants établis par l'ACMG ne prennent pas assez en compte la pénétrance incomplète des syndromes ou la notion d'antécédents familiaux.

e. Comparaison avec des études similaires de la littérature

Peu d'autres études, disponibles dans la littérature, se sont intéressées aux facteurs augmentant la probabilité d'un test génétique positif. Dans une étude menée en 2015, sur 43 patients testés pour les différents gènes de prédisposition aux cancers rénaux, un âge plus jeune était associé à une plus forte probabilité de test positif. (99) (48,5 ans d'âge médian sur les patients avec test positif pour 52 ans chez tous les sujets).

Une seconde étude publiée plus récemment portant sur 75 patients testés, dont 5 ont eu une mutation causale, met en évidence une association entre le fait d'avoir un test positif et la présence de signes dermatologiques. Elle trouve également un lien avec la présence concomitante de deux des critères majeurs suivants : âge de survenue du cancer avant 50 ans, présence d'antécédents familiaux de cancer du rein, présence d'une tumeur multifocale, antécédent personnel de cancer quel que soit le type, de lésions dermatologiques évocatrices ou une histologie différente d'un carcinome à cellules claires (100).

Notre étude est donc la première à montrer l'importance du recueil de l'ensemble des antécédents personnels et familiaux d'un patient. Elle se base sur un nombre de patients plus large que les précédentes études. Cependant, comme pour les précédentes études, il s'agit d'une étude monocentrique, les patients n'étant recrutés qu'au CHU de Bordeaux. De plus elle compare des maladies différentes, tant sur le plan clinique et histologique qu'au niveau de la fréquence des différents syndromes étudiés. Cela rend les données difficiles à

interpréter sur le plan statistique. Cependant l'association entre résultat positif et antécédent personnel reste valable dans l'étude en sous-groupe selon l'histologie. L'hétérogénéité des syndromes comparés ne semble donc pas limitante dans les résultats que nous avons obtenus.

f. Perspectives

Les analyses génétiques disponibles en routine se complexifient et proposent l'étude de panels contenant de plus en plus de gènes. Cela s'associe à une augmentation de la performance diagnostique au bénéfice des patients, qui seront mieux suivis. Il n'est pas aujourd'hui matériellement possible de tester tous les patients, ce qui oblige à procéder à une sélection sur les critères discutés dans cette étude, afin de diminuer la probabilité de ne pas tester un patient qui serait pourtant porteur d'une prédisposition génétique. Notre étude montre la pertinence des critères communément admis et souligne encore d'avantage l'intérêt de l'étude des antécédents personnels et familiaux du patient. Cependant elle montre aussi qu'aucun critère, ni même leur combinaison, n'est absolu. Ainsi la probabilité de l'existence d'un syndrome de prédisposition pour un patient ne présentant aucun des critères de recherche même si elle est faible, n'est pas nulle. Cette probabilité augmente plus on augmente le nombre de gènes étudiés simultanément. Dans étude portant sur 254 individus atteints de cancers du rein stade III ou IV, 41 patients présentaient une mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition héréditaire dont 27 pour un gène non connu pour prédisposer au cancer du rein, tels que *CHEK2*, mais aussi *APC*, *BRCA1*, *BRCA2* (101). Ainsi élargir les critères d'analyse permettra d'augmenter les connaissances scientifiques actuelles au prix d'un effort de recherche important. Mais cela entraîne également une augmentation du nombre de cas indéterminés, où l'analyse n'aboutit pas à un résultat permettant une prise en charge ou même a un risque de récurrence pour les apparentés. L'existence des variants de signification inconnue et les résultats sur des gènes étudiés dans le cadre de la recherche interroge. Cela mobilise des ressources importantes pour donner du sens clinique à cette analyse faite dans l'intérêt premier du patient.

Une étude américaine, basée sur des critères proches de ceux utilisés en France, a déterminé que 24% des patients avec un cancer du rein devraient être adressés aux consultations d'oncogénétique (102). L'étendue de notre cohorte, confrontée à la prévalence du cancer du rein en Aquitaine montre bien que les patients ne sont pas toujours

vus à la consultation alors que l'indication se pose. Cela est probablement en partie lié à la rareté des consultations d'oncogénétique qui induisent des délais de prise en charge importants et qui contraignent à ne voir que des patients à l'histoire fortement évocatrice.

La systématisation de ces analyses qu'elles soient étendues à tous ou ciblées sur certains critères est donc un enjeu important, qui doit allier des objectifs contradictoires de rapidité et d'exhaustivité diagnostique technique, à une médecine personnalisée à l'écoute

des intérêts cliniques des patients. La mise en commun de connaissances cliniques à travers des réseaux nationaux tels que PREDIR ou UroCCR semble être une réponse intéressante à ce défi.

Aussi, la consultation d'oncogénétique rénale Bordelaise s'efforce de répondre à cet objectif à l'aide d'une prise en charge pluridisciplinaire intégrée des patients. Une consultation délocalisée, des réunions de concertation pluridisciplinaires et une participation aux réseaux nationaux de coordination et de recherche permettent de rendre accessible cette prise en charge de l'oncogénétique rénale de façon coordonnée dans la région. Cela profite à un plus grand nombre de patients tout en permettant de garder

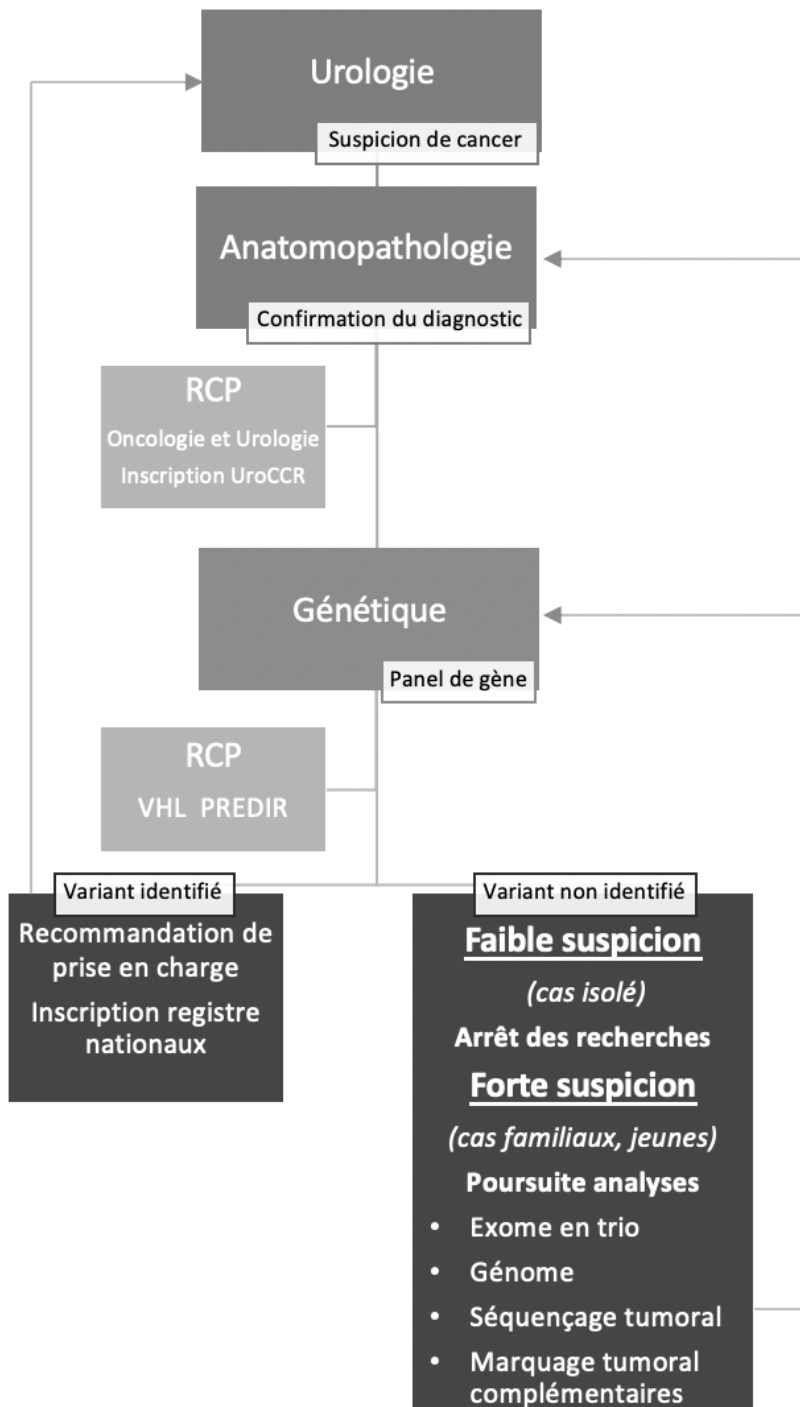


Figure 11 : Algorithme de la prise en charge multidisciplinaire d'un patient atteint de cancer rénal au CHU de Bordeaux.

une visibilité sur les recommandations nationales et l'avancée des connaissances scientifiques.

Malgré cela il existe un grand nombre de patients présentant des formes familiales, encore non résolues. La mise en place des nouvelles plates-formes de séquençage haut débit du plan France médecine génomique, Auragen et Sequoia, permettront de pallier cette carence. Cela permettra l'étude de l'exome familial de ces patients. C'est-à-dire avec la comparaison pour le cas index des résultats de son exome à celui de ses apparentés avec le même phénotype. Une comparaison des résultats de l'exome du cas index aux niveaux constitutionnels et tumoraux pourra peut-être permettre d'élucider ces cas, notamment par la découverte de nouveaux gènes de prédispositions, non étudiés par les panels. La stratégie employée fait notamment intervenir une annotation des variants en fonction des voies moléculaires. Nos connaissances progressent également dans la compréhension des éléments non traduits du génome. Cette partie du patrimoine génétique, comprenant plus de 98% des nucléotides de l'ADN, contient de nombreuses séquences régulatrices dont l'étude pourra sûrement expliquer certaines formes familiales typiques non encore résolues (103).

La prise en charge intégrée des patients en Urologie par des généticiens permet une meilleure communication, une prise en charge plus rapide et des délais de rendu plus courts. Cela est essentiel pour des chirurgiens dont le geste thérapeutique est conditionné par le résultat génétique. Pour les généticiens, le fait de se retrouver impliqués directement dans la prise en charge initiale permet de demander à obtenir du matériel tumoral congelé. Ce qui semble essentiel pour les futures techniques envisagées par les plates-formes aujourd'hui, ou d'éventuels tests fonctionnels demain.

V. Conclusion

Notre étude, la plus large menée sur une série de patients atteints de cancer du rein corrèle la présence d'antécédents personnels ciblés à un résultat génétique positif lors de l'étude d'un panel de gènes de prédisposition au cancer du rein. Les recommandations actuelles ne prennent pas assez en considération cette partie de l'interrogatoire pour adresser les patients aux consultations d'oncogénétique spécialisées. Ce résultat doit être pondéré par le caractère monocentrique de notre série.

L'amélioration technologique permise par le séquençage de nouvelle génération permet d'établir plus de diagnostics, mais complexifie l'interprétation des résultats, que cela soit par l'identification de variants de signification inconnue dans des gènes connus, que par des variants clairement pathogènes mais dans des gènes encore peu connus, dont l'imputabilité dans le cancer du rein reste à démontrer et dont il n'existe pas de recommandation établie de prise en charge.

VI. Bibliographie

1. Defossez G, Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Santé publique France. 2019;
2. Perrine A, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. Bull Epidemiol Hebd [Internet]. 2018 [cité 30 oct 2019]; Disponible sur: https://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/resultat/spf___internet_recherche?MULTIFIELD_1=DOC_TITRE__INP_TITDOS__DOC_CONGTIT__DOC_PER_TITRE__DOC_AUTEUR__DOC_AUTMORAL__INP_COLL_SIG__DOC_DEE__DOC_DL__DOC_AB&MULTIOP_1=OU&MULTIVAL_1=L%26%238217%3Bhypertension%20arterielle%20en%20France%20:%20prevalence,%20traitement%20et%20controle%20en%202015%20et%20evolutions%20depuis%202006
3. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int J Cancer. 10 mars 2005;114(1):101-8.
4. Sharifi N, Farrar WL. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? Med Hypotheses. 2006;66(4):732-5.
5. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 16 févr 2008;371(9612):569-78.
6. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. Expert Rev Anticancer Ther. juill 2009;9(7):975-87.
7. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk Factors for Renal Cell Carcinoma in the VITAL Study. Journal of Urology. nov 2013;190(5):1657-61.

8. Hora M, Hes O, Reischig T, Üрге T, Klečka J, Ferda J, et al. Tumours in End-Stage Kidney. *Transplantation Proceedings*. déc 2008;40(10):3354-8.
9. Scott CS, Chiu WA. Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect*. sept 2006;114(9):1471-8.
10. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. mars 2015;108(3):205-12.
11. Lee JE, Hankinson SE, Cho E. Reproductive Factors and Risk of Renal Cell Cancer: The Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 15 mai 2009;169(10):1243-50.
12. Cho E. Prospective Evaluation of Analgesic Use and Risk of Renal Cell Cancer. *Arch Intern Med*. 12 sept 2011;171(16):1487.
13. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides. *Can Fam Physician*. oct 2007;53(10):1704-11.
14. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. mars 2013;108(4):798-811.
15. Lew JQ, Chow W-H, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Park Y. Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer*. févr 2011;104(3):537-41.
16. Zhao J, Zhao L. Cruciferous Vegetables Intake Is Associated with Lower Risk of Renal Cell Carcinoma: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. Hoheisel JD, éditeur. *PLoS ONE*. 28 oct 2013;8(10):e75732.
17. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol*. oct 2016;43(5):566-74.
18. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75(1):74-84.
19. The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma [Internet]. [cité 3 janv 2020]. Disponible sur: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC6075733/>
20. Mitchell TJ, Turajlic S, Rowan A, Nicol D, Farmery JHR, O'Brien T, et al. Timing the

Landmark Events in the Evolution of Clear Cell Renal Cell Cancer: TRACERx Renal. *Cell*. 19 avr 2018;173(3):611-623.e17.

21. Richard S, Gardie B, Couvé S, Gad S. Von Hippel–Lindau: How a rare disease illuminates cancer biology. *Seminars in Cancer Biology*. 1 févr 2013;23(1):26-37.

22. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. févr 2006;30(2):141-53.

23. Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, Schröck E, Ried T, Cremer T, et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol*. août 1994;145(2):356-64.

24. Skala SL, Dhanasekaran SM, Mehra R. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome (HLRCC): A Contemporary Review and Practical Discussion of the Differential Diagnosis for HLRCC-Associated Renal Cell Carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. oct 2018;142(10):1202-15.

25. Bertolotto C, Lesueur F, Bressac de Paillerets B. MITF : une clé génétique du mélanome et du carcinome rénal ? *Med Sci (Paris)*. mars 2012;28(3):258-61.

26. Klatte T, Streubel B, Wrba F, Remzi M, Krammer B, de Martino M, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol*. mai 2012;137(5):761-8.

27. Tsuda M, Davis IJ, Argani P, Shukla N, McGill GG, Nagai M, et al. TFE3 Fusions Activate MET Signaling by Transcriptional Up-regulation, Defining Another Class of Tumors as Candidates for Therapeutic MET Inhibition. *Cancer Res*. 1 févr 2007;67(3):919-29.

28. Inamura K. Translocation Renal Cell Carcinoma: An Update on Clinicopathological and Molecular Features. *Cancers (Basel)*. 29 août 2017;9(9).

29. Argani P, Reuter VE, Zhang L, Sung Y-S, Ning Y, Epstein JI, et al. TFEB-amplified Renal Cell Carcinomas: An Aggressive Molecular Subset Demonstrating Variable Melanocytic Marker Expression and Morphologic Heterogeneity. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(11):1484-95.

30. Gill AJ, Hes O, Papatomas T, Šedivcová M, Tan PH, Agaimy A, et al. Succinate

Dehydrogenase (SDH)-deficient Renal Carcinoma: A Morphologically Distinct Entity. *The American Journal of Surgical Pathology*. déc 2014;38(12):1588-602.

31. Aghamir SMK, Heshmat R, Ebrahimi M, Ketabchi SE, Parichehreh Dizaji S, Khatami F. The Impact Of Succinate Dehydrogenase Gene (SDH) Mutations In Renal Cell Carcinoma (RCC): A Systematic Review. *Onco Targets Ther*. 2019;12:7929-40.

32. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Review. *European Urology*. oct 2011;60(4):644-61.

33. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters: *The American Journal of Surgical Pathology*. oct 2013;37(10):1490-504.

34. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, éditeurs. *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017. p. 199.

35. Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, Tickoo SK, Kundu S, Katz D, et al. Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *J Urol*. mai 2009;181(5):2033-6.

36. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 1 juill 2008;113(1):78-83.

37. Bratslavsky G, Linehan WM. Long-term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma. *Nat Rev Urol*. mai 2010;7(5):267-75.

38. Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. mai 2020;21(5):268-83.

39. Hurst JH. William Kaelin, Peter Ratcliffe, and Gregg Semenza receive the 2016 Albert Lasker Basic Medical Research Award. *J Clin Invest*. 2 nov 2016;126(10):3628-38.

40. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumor growth and progression. *Nat Rev Cancer*. 15 déc 2011;12(1):9-22.

41. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and

guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. mai 2015;17(5):405.

42. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 9 mars 2017;3:17009.

43. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Progrès en Urologie*. nov 2018;28:R5-33.

44. Cho H, Kaelin WG. Targeting HIF2 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1 janv 2016;81:113-21.

45. Courtney KD, Ma Y, Diaz de Leon A, Christie A, Xie Z, Woolford L, et al. HIF-2 Complex Dissociation, Target Inhibition, and Acquired Resistance with PT2385, a First-in-Class HIF-2 Inhibitor, in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2020;26(4):793-803.

46. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 14 juin 2003;361(9374):2059-67.

47. Ong KR, Woodward ER, Killick P, Lim C, Macdonald F, Maher ER. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. févr 2007;28(2):143-9.

48. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol*. oct 1998;160(4):1248-54.

49. Joly D, Méjean A, Corréas J-M, Timsit M-O, Verkarre V, Deveaux S, et al. Progress in nephron sparing therapy for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *J Urol*. juin 2011;185(6):2056-60.

50. Poulsen M, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard M. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clinical Genetics*. janv 2010;77(1):49-59.

51. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *European Journal of Cancer*. janv 1994;30(13):1987-90.

52. Oudard S, Elaidi R, Brizard M, Rest CL, Caillet V, Deveaux S, et al. Sunitinib for the treatment of benign and malignant neoplasms from von Hippel-Lindau disease: A single-arm, prospective phase II clinical study from the PREDIR group. *Oncotarget*. 11 nov 2016;7(51):85306-17.
53. Hoffman MA, Ohh M, Yang H, Klco JM, Ivan M, Kaelin Jr WG. von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. *Hum Mol Genet*. 1 mai 2001;10(10):1019-27.
54. Rathmell WK, Hickey MM, Bezman NA, Chmielecki CA, Carraway NC, Simon MC. In vitro and in vivo models analyzing von Hippel-Lindau disease-specific mutations. *Cancer Res*. 1 déc 2004;64(23):8595-603.
55. Toro JR, Wei M-H, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *Journal of Medical Genetics*. 30 janv 2008;45(6):321-31.
56. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, Glenn GM, Toro JR, Merino MJ, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet*. juin 2005;76(6):1023-33.
57. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*. déc 1977;113(12):1674-7.
58. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell*. août 2002;2(2):157-64.
59. Lingaas F. A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog. *Human Molecular Genetics*. 30 sept 2003;12(23):3043-53.
60. Gardie B, Remenieras A, Kattygnarath D, Bombléd J, Lefèvre S, Perrier-Trudova V, et al. Novel FH mutations in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and patients with isolated type 2 papillary renal cell carcinoma. *J Med Genet*. avr 2011;48(4):226-34.

61. Tomlinson IPM, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EEM, Kelsell D, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* avr 2002;30(4):406-10.
62. Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, Chung Y-L, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: Novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell.* août 2005;8(2):143-53.
63. Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet.* mars 2016;89(3):285-94.
64. Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature.* 27 janv 2011;469(7331):539-42.
65. Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, Leng N, Pavía-Jiménez A, Wang S, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 10 juin 2012;44(7):751-9.
66. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, de Lichy M, Bille K, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* déc 2011;480(7375):94-8.
67. Xie L, Zhang Y, Wu C-L. Microphthalmia family of transcription factors associated renal cell carcinoma. *Asian J Urol.* oct 2019;6(4):312-20.
68. Andrews KA, Ascher DB, Pires DEV, Barnes DR, Vialard L, Casey RT, et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. *J Med Genet.* 2018;55(6):384-94.
69. Andrews K, Ascher D, Pires D. Correction: Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in the succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC, and SDHD. *J Med Genet.* janv 2019;56(1):50-2.
70. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate Dehydrogenase B Gene Mutations Predict Survival in Patients with Malignant Pheochromocytomas or Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* oct 2007;92(10):3822-8.

71. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet.* mars 1986;29(3):222-33.
72. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* avr 2013;50(4):255-63.
73. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet.* mai 1997;16(1):68-73.
74. Cohen AJ, Li FP, Berg S, Marchetto DJ, Tsai S, Jacobs SC, et al. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med.* 13 sept 1979;301(11):592-5.
75. van Kessel AG, Wijnhoven H, Bodmer D, Eleveld M, Kiemeney L, Mulders P, et al. Renal Cell Cancer: Chromosome 3 Translocations as Risk Factors. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 7 juill 1999;91(13):1159-60.
76. Benusiglio PR, Couvé S, Gilbert-Dussardier B, Deveaux S, Le Jeune H, Da Costa M, et al. A germline mutation in PBRM1 predisposes to renal cell carcinoma. *J Med Genet.* juin 2015;52(6):426-30.
77. Gao W, Li W, Xiao T, Liu XS, Kaelin WG. Inactivation of the PBRM1 tumor suppressor gene amplifies the HIF-response in VHL^{-/-} clear cell renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 31 janv 2017;114(5):1027-32.
78. Jafri M, Wake NC, Ascher DB, Pires DEV, Gentle D, Morris MR, et al. Germline Mutations in the CDKN2B Tumor Suppressor Gene Predispose to Renal Cell Carcinoma. *Cancer Discov.* juill 2015;5(7):723-9.
79. Roussel MF. The INK4 family of cell cycle inhibitors in cancer. *Oncogene.* 20 sept 1999;18(38):5311-7.
80. Nicholson HE, Tariq Z, Housden BE, Jennings RB, Stransky LA, Perrimon N, et al. HIF-independent synthetic lethality between CDK4/6 inhibition and VHL loss across species. *Sci Signal.* 01 2019;12(601).

81. Guo J, Tretiakova MS, Troxell ML, Osunkoya AO, Fadare O, Sangoi AR, et al. Tuberos Sclerosis–associated Renal Cell Carcinoma: A Clinicopathologic Study of 57 Separate Carcinomas in 18 Patients. *The American Journal of Surgical Pathology*. nov 2014;38(11):1457–1467.
82. Hernandez KG, Ezzat S, Morel CF, Swallow C, Otremba M, Dickson BC, et al. Familial pheochromocytoma and renal cell carcinoma syndrome: TMEM127 as a novel candidate gene for the association. *Virchows Arch*. juin 2015;466(6):727-32.
83. Casey RT, Warren AY, Martin JE, Challis BG, Rattenberry E, Whitworth J, et al. Clinical and Molecular Features of Renal and Pheochromocytoma/Paraganglioma Tumor Association Syndrome (RAPTAS): Case Series and Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2017;102(11):4013-22.
84. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. *JCO*. 20 juill 2015;33(21):2345-52.
85. Purdue MP, Johansson M, Zelenika D, Toro JR, Scelo G, Moore LE, et al. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet*. janv 2011;43(1):60-5.
86. Schödel J, Bardella C, Sciesielski LK, Brown JM, Pugh CW, Buckle V, et al. Common genetic variants at the 11q13.3 renal cancer susceptibility locus influence binding of HIF to an enhancer of cyclin D1 expression. *Nat Genet*. 11 mars 2012;44(4):420-5, S1-2.
87. Wu X, Scelo G, Purdue MP, Rothman N, Johansson M, Ye Y, et al. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. *Hum Mol Genet*. 15 janv 2012;21(2):456-62.
88. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Farmer GE, Lamiell JM, et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature*. 17 mars 1988;332(6161):268-9.
89. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 28 mai 1993;260(5112):1317-20.
90. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al.

Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. Progrès en Urologie [Internet]. nov 2018 [cité 23 nov 2019];28(12):S3-31. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S116670871830558X>

91. Reaume MN, Graham GE, Tomiak E, Kamel-Reid S, Jewett MAS, Bjarnason GA, et al. Canadian guideline on genetic screening for hereditary renal cell cancers. *Can Urol Assoc J*. oct 2013;7(9-10):319-23.

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

93. Verkarre V, Morini A, Denize T, Ferlicot S, Richard S. Les cancers du rein héréditaires vus par le pathologiste en 2020. *Annales de Pathologie*. 1 avr 2020;40(2):148-67.

94. Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, Pilarski R, Stautberg M, Davidorf FH, et al. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-Carrying Families Worldwide. *J Natl Cancer Inst*. 4 déc 2018;110(12):1328-41.

95. Christensen MB, Wadt K, Jensen UB, Lautrup CK, Bojesen A, Krogh LN, et al. Exploring the hereditary background of renal cancer in Denmark. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0215725.

96. Coughlin EM, Christensen E, Kunz PL, Krishnamoorthy KS, Walker V, Dennis NR, et al. Molecular Analysis and Prenatal Diagnosis of Human Fumarase Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1 avr 1998;63(4):254-62.

97. Whitworth J, Smith PS, Martin J-E, West H, Luchetti A, Rodger F, et al. Comprehensive Cancer-Predisposition Gene Testing in an Adult Multiple Primary Tumor Series Shows a Broad Range of Deleterious Variants and Atypical Tumor Phenotypes. *Am J Hum Genet*. 5 juill 2018;103(1):3-18.

98. Vocke CD, Yang Y, Pavlovich CP, Schmidt LS, Nickerson ML, Torres-Cabala CA, et al. High frequency of somatic frameshift BHD gene mutations in Birt-Hogg-Dubé-associated renal tumors. *J Natl Cancer Inst*. 15 juin 2005;97(12):931-5.

99. Stratton KL, Alanee S, Glogowski EA, Schrader KA, Rau-Murthy R, Klein R, et al. Outcome of genetic evaluation of patients with kidney cancer referred for suspected hereditary cancer syndromes. *Urol Oncol*. mai 2016;34(5):238.e1-7.

100. Kokorovic A, Thomas A, Serrano-Lomelin J, Ferguson M, Rendon RA. Clinical predictors of a positive test result in patients undergoing genetic evaluation for a hereditary kidney cancer syndrome. *CUAJ* [Internet]. 1 nov 2019 [cité 23 mai 2020];14(8). Disponible sur: <https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/6264>
101. Carlo MI, Mukherjee S, Mandelker D, Vijai J, Kemel Y, Zhang L, et al. Prevalence of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 01 2018;4(9):1228-35.
102. Truong H, Hegarty SE, Gomella LG, Kelly WK, Trabulsi EJ, Lallas CD, et al. Prevalence and Characteristics of Patients with Suspected Inherited Renal Cell Cancer: Application of the ACMG/NSGC Genetic Referral Guidelines to Patient Cohorts. *J Genet Couns*. juin 2017;26(3):548-55.
103. Diederichs S, Bartsch L, Berkmann JC, Fröse K, Heitmann J, Hoppe C, et al. The dark matter of the cancer genome: aberrations in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations. *EMBO Mol Med*. mai 2016;8(5):442-57.

VII. Annexes

Genre	Age au diagnostic	Histologie	T	N	M	Uni ou multifocal	Composante sarcomatoïde	Tabac (PA)	Antécédents personnels	Cancer rénal au 3 ^{ème} degré	Antécédents familiaux	Cancers familiaux	Taille de la tumeur (cm)	Côté	FURHMAN	BAP1	TFE3	SDHB	PTEN	3p25.3	TFE3	Caryotype	Gènes étudiés	Technique	Laboratoire	Résultats
H	40	cRCC	1a	0	0	U		15	N	N	N	Prostate - Père - 85a - i	2	D	2	-			+	-		VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F	30	p1RCC	1a	0	0	U		0	NA	N	N	Sein - Tante mat - 34a - i	3,5	D	2	-		-				MET	1	Sanger	Curie	N
H	34	p1RCC	1a	0	0	U		0	NA	N	N	T cérébrale - Cousin mat - 35a - i Poumon - GM mat - - i Sein - Tante mat - 60a - i	1,8	D	2	+				-		VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H	37	cRCC	1a	0	0	U		0	N	N	N	Côlon - Oncle pat - 65a - i Foie - GP mat - 59a - i	1,3	G	2	-						VHL, SDHB	2	Sanger	Lyon	N
H	66	p2RCC	3a	0	1	U		0	O	N	N	Colon - Mère - 87a - i	15,5	D	2							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
F	9	oRCC	1a	0	0	U		0	N	N	N	Ovaires embryonnaires - Mère - 16a - i	1	D		-						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H	60	cRCC	3a	0	0	M		0	N	N	N	Cerveau - G père pat - 76a - i	3,4	D	2							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F	49	cRCC	1b	0	0	U	0,05	30	N	N	N	Prostate - Oncle pat - 70a - i Mélanome - Oncle mat - 70a - i Poumon - G père mat - 50a - i	6,5	G	4	+	-					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H	41	cRCC	1a	0	0	M		2	N	N	N	Estomac - G père mat - 79a - i Œsophage - G mère mat - 59a - i Côlon - Père - 85a - i Prostate - Père 87a - i	2	D	2							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F	47	p2RCC	1a	0	0	U		0	O	O	O	Rein Sein - Cousine mat - 35a - i Sein - GM mat - 70a - i	2,1	G	3							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	P
H	31	cRCC	1b	0	0	M		0	O	N	N	Isolé	5,5	G	2							VHL	1	Sanger	Lyon	P
H	27	cRCC	1a	0	0	U		0	O	N	N	Isolé	4,5	D	2							VHL	1	Sanger	Lyon	P
F	41	p2RCC	4a	1	1	U		10	N	N	N	Sein - Sœur - 38a - p Poumon - Frère - 43a - p Thyroïde - Mère - 50a - i	11,4	D	3							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H	47	cRCC	2a	0	0	U	0,2	0	N	N	N	Poumon - Tante mat - 56a - i Poumon - G Père mat - 78a - i	8	G	4	-						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H	37	cRCC	3a	0	1	U	0,05	2	N	N	N	Isolé	4,1	D	4	-						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N

F 41	chRCC	2a	0	0	U	0	O	N	N	Utérus - GM mat - 70a - i	8	G	3						FLCN	1	Sanger	Lyon	N
H 69	cRCC	1a	0	0	M	20	O	O		Rein - Frère - - i Prostate - Frères - - x2 Sein - Sœurs -55+45 - -x2 Pancréas - frère - 58a - i Prostate - Père - 70a - i Thyroïde - Fille - 45a - i Thyroïde - Petite fille - 20a - i	3,5	G	3						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 45	cRCC	1a	0	0	U	12	N	N	N	Isolé	4	G	1									Lyon	N
H 46	cRCC	1a	0	0	U	0	N	N	N	Estomac - G père pat - 69a - i	3,5	D	2						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 31	cRCC	1a	0	0	U	12	N	N	N	CCR - Oncle pat - - i	1,5	G	2						VHL	1	Sanger	Lyon	N
H 51	cRCC	3a	0	0	U	0	N	N	N	Côlon - Mère - 65a - i Côlon - GM mat - - i	6,5	D	2						VHL	1	Sanger	Lyon	N
H 39	cRCC	1b	0	0	U	20	N	O	O	Rein - Cousin mat - 45a - i	6	G	3						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 41	cRCC	1b	0	0	U	20	N	N	N	Glioblastome - Mère - 48a - i Prostate - G père pat - 85a - i	5	D	2	+	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 49	cRCC	1a	0	0	M	15	N	N	N	Colon - Père - 60a - i	3	G	2				46,XY		VHL	1	Sanger	Lyon	N
H 41	cRCC	3a	0	0	U	0,05	10	N	N	Foie - Oncle pat - - i	7	D	4	-					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F 43	p2RCC	4a	0	1	U	0	N	O	O	Cousin germain pat - Rein - 53a - i Tante pat - Dig - - i Grand père mat - Dig - - i	10	D	4	-					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 46	cRCC	3a	0	0	U	0,5	24	N	O	Rein cRCC bilat - Frère - 51a - p Rein cRCC IV- Mère - 66a - p Pancréas - Père - - i	9	G	4	+	-		46XY		VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F 39	cRCC	1a	0	0	U	20	O	N	O	Mélanome - Père - 71a - i Poumon - Oncle - 48a - i Mélanome + Ksis - Tante - 67+48a - i	3,9	G	2						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
F 34	cRCC	1a	0	0	U	0	N	O	O	Rein - G père mat - 71a - i Rein - G mère mat - 80a - i ORL - Oncle pat - 40a - i	2,1	D	1,5						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 69	p2RCC	1b	0	0	U	30	O	N	O	Rectum - Fille - 39a - p Hodgkin - Fille - 28a - p Rectum - Oncle mat - 53a - i Utérus - Tante mat - 60a - i	4,2	G	3						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 29	cRCC	1a	0	0	U	0	N	N	N	Isolé	2,5	G	2						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 27	sdhRCC	1b	0	0	U	0	N	O	O	ChRCC - Père - 38a - p p1RCC - Oncle mat - 53a - i	6,5	D	2	+	-	-			FH, SDHx, TMEM127, VHL	4	Panel	HEGP -	P
H 39	cRCC	3a	0	0	U	0	N	N	N	Isolé	5	G	3						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
F 69	cRCC	3a	0	0	U	0	O	O		Rein - Père - 69a - i Rein - Oncle pat - 96a - i	2,5	G	3						VHL, FLNC	2	Sanger	Lyon	N

F 71	p1RCC	1a	0	0	U	0	NA	O	O	Mélanome de l'uvée - mère - 83a - i Rein - Oncle mat - 75a - i Rein - Cousin mat - 70a - i Surrénales - GM mat - 42a - i Poumon - Frère - 65a - i Sein - Cousine mat - 56a - i	2,5	G	3	+						46,XX	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 45	p1RCC	1a	0	0	U	0	NA	N	N	Isolé	1,6	G	3							MET	1	Sanger	Curie	N	
H 48	cRCC	1b	0	0	U	0	N	N	N	Sein - Mère - 63ans - i Foie - Oncle mat - 68ans - i Foie - Cousin pat - 52ans - i	7,3	G								VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N	
F 64	cRCC	1a	0	0	M	0		N	N	Côlon - Mère - 77 - i Utérus - Tante mat - - i	1,5	G	1							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N	
F 31	cRCC							O												VHL	1	Sanger	Lyon	P	
H 28	cRCC	1a	0	0	U	0	N	O	O	Rein - Tante pat - 50a - i Sein - GM mat - >80a - i Leucémie - GP pat - 50a - i	2	G	2							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N	
H 35	cRCC	1a	0	0	U	10	N	N	N	Peau - GP mat - 80a - i Côlon - GM pat - 75a - i Prostate - GP pat - 75a - i	1,5	G	2							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N	
H 45	cRCC	3a	0	0	U	15	N	N	N	ADK Pancréas - Père - 68a - p Pancréas - GM mat - 91a - i	3,5	D	2							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N	
H 27	cRCC	1b			M	20	N	N	N	Sein -Tante mat - 50a - i Vessie - GM mat - 80a - i Prostate GP pat - 80a - i	6	G	2							VHL, SDHB	2	Sanger	Lyon	N	
H 35	p1RCC	1b	0	0	U		NA	N	N	Sein CCI II RH1H20 - Mère - 57a - p Sein - GM Mat - 35a - i Colon - GM pat - 75a - i	5	G	1							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N	
F 47	chRCC	1a	0	0	U	0	N	N	N	Sein CCI II RH1H20 - Soeur - 55a - p Sein bi CCI II+III Rh+Her2+ - Soeur - 41+48a - p Prostate - Oncle mat - - i Estomac - Oncle mat - - i ORL - GP pat - 40a - i Leucémie - GM pat - 75a - i	5	D	2								VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F 40	chRCC	2b	0	0	U	7	N	N	N	Estomac - GM mat - 80a - i	19,5	G		+	-	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N	
H 25	cRCC	1a	0	0	U	0	N	O	O	Rein - Tante mat - 57a - i T cérébrale - GP mat - 30a - i Thyroïde -Tante mat - 50a - i	35	G	2							VHL	1	Sanger	Lyon	P	
F 21	cRCC	1a	0	0	U	0	N	N	N	Prostate - GP mat - 72a - i	3	G								VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N	
H 27	cRCC	1a	0	0	U		N	N	N	Poumon - GP pat - 77a Peau - Gm mat - 74a	2	G	2							VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N	
F 49	cRCC	1a	0	0	U	0		N	N	Côlon - Père - 68a - i Endomètre - Tante pat - 77a - i Côlon - Tante mat - 60a - i Sein - Tante mat - - i	3,5	D	3							VHL	1	Sanger	Lyon	N	
H 27	cRCC	1a	0	0	U	0	N	N	N	Pancréas - Oncle jumeau père - 70a - i	3	G	3		+					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N	

H 40	cRCC	3a	0	0	U		0	N	N	N	Poumon - GP mat - 60a - i	3,5	G	3					VHL	1	Sanger	Lyon	N
H 41	cRCC	3a	0	0	U	0,05	10	O	O	O	Sein - Mère - 65a - i Surrénale - Mère	5	D	4	-	+			VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	Lyon	P
F 27	cRCC	1b	0	0	U		0	N	N	N	Prostate - Oncle mat - 59a - i ORL - Oncle mat - 40a - i Poumon - Oncle mat - 51a - i Côlon - GP mat - 68a - i	4	G						VHL	1	Sanger	Lyon	N
H 52	cRCC	3a	0	0	M	0,05	0	N	N	N	Sein - Tante mat - 80a - i Pancréas - Gm mat - 71a - i	8	G	4	-	+	+		VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 72	cRCC	3a	0	0	M		40	N	N	N	Isolé	2	D	2					VHL, FLNC	2	Sanger	Lyon	N
H 24	p2RCC	1a	0	0	U		0	N	N	N	Poumon - Père - 50a - i Sein - GM pat - 51a - i	3,5	G		-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 53	cRCC	1b	0	0	U		0	N	O	O	Rein - Cousin pat - 43a - i Prostate - Père - 80a - i Sein - Sœur - 30a - i	5,5	G	3					VHL, FLNC	2	Sanger	Lyon	N
H 69	cRCC	3a	0	0	U		15	O	O	O	Rein - Frère - 75a - i Sein - Sœur - 64a - i Ovaire - Mère - 57a - i Rein - Fils - 47a - p Sein - Fille 55a - i	5,5	G	3				46,XY	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F 38	chRCC	2a	0	0	U		0	N	N	N	Pancréas - GM mat - 86a - i	8,5	D	2					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 49	cRCC	1a	0	0	U	0	0	N	O	O	Rein - GM pat - 65a - i Rein - Père - 81a - i Rein - Frère - 45a - p Sein - Tante - 36a - i	3	D	2	-	-			VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	P
H 46	cRCC	3a	0	0	U	0,1	20	O	N	N	Sein - GM Mat - 82a - i Œsophage - GP Pat - 76a - i	8,5	G	4					VHL	1	Sanger	Lyon	N
H 37	cRCC	1a	0	0	U		15	N	N	N	Isolé	3	D	1	+				VHL, SDHB	2	Sanger	Lyon	N
H 36	cRCC	2b	0	0	U		17	N	N	N	Isolé	7	G		-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 34	cRCC	1b	0	0	U		20	N	N	N	Isolé	6	G	4					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 39	cRCC	2a	0	0	U		15	N	N	N	Ovaires - GM pat - 70a - i Côlon - GP pat - 70a - i	7,5	D	2	-		+	-	VHL	1	Sanger	Lyon	N
F 33	p2RCC	3a	1	1	U		0	O	N	N	Testicule - Père - 44a - i Sein - Mère - 50a - i Sein - GM pat - - i Mélanome - Cousine pat - - i	4,5	D	3	-				FH, MITF	2	Sanger	Roussy - Rouleau	P
H 41	cRCC	3b	1	1	M	0,15	15	N	N	N	Myelome - Mère - - i Sein - Tante mat - - i Foie - Oncle mat - - i	15	D	4	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	P
H 72	cRCC	1b	0	0	U		5	N	N	N	Schwanome - Petit fils - 16a - p Pancréas - Père - 79a - i	4,2	D	2					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 38	cRCC	1b	0	0	U		0	N	N	O	Poumon - GP mat - 48a - i Poumon - GP mat - 61a - i	6	D	2	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 63	cRCC	3a	0	0	U		0	O	N	N	? - Mère - 58a - i	10,5	D	3					VHL	1	Sanger	Lyon	P

F 42	cRCC	3a	0	0	U		0	N	N	N	Isolé	9	G	4	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 48	cRCC	3a	0	0	U	0,5	0	N	N	N	Myelome - Père - 73a - i Poumon - Tante mat - 69a - i	10	G	4	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 25	MiTRCC	2a	0	1	M		0	N	N	N	Isolé	6	D		+		+		VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F 29	cRCC	3b	0	0	U		0	N	N	N	Isolé	6	D	2	-				VHL	1	Sanger	Lyon	N
H 70	p2RCC	3a	0	0	U	0,5	0		N	N	Pancréas - Père - 48a - i	7	D	4	+	-			VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
F 74	p1RCC	1a	0	0	U		0	NA	O	O	Rein - Frère - 40a - i Rein - Soeur - 50a - i pRCC - Sœur - 79a - i	2,5	G						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	P
H 33	cRCC	1a	0	0	U		10	N	N	N	Sein - GM Pat - 70a - i Vessie - Oncle pat - 47a - i Poumon - Oncle mat - 63a - i	2,5	D	3					VHL, P53	2	Sanger	Lyon	N
F 44	cRCC	3a	0	0	U		0	N	N	O	Poumon - Sœur - 42a - i Poumon - Tante mat - 58a - i Pancréas - Cousine mat - 46a - i Poumon - Tante mat - 57a - i Poumon - GP mat - 57a - i Sein - GM pat - 79a - i Prostate - Cousin pat - 47a - i	3,5	G	3					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 41	cRCC	1a	0	0	U			N	N	O	O	Rein - GP pat - 61a - i Rein - Cousin - 47a - p	3,5	D	2			46 XY	PTEN	1	Sanger	Bergo	N
H 41	cRCC	1b	0	0	U		1	N	N	N	Foie - Père - 69a - i Vessie - Oncle mat - 95a - i Poumon - Oncle mat - 65a - i ORL - Oncle mat - 75a - i Estomac - GP pat - 70a - i	6	G	1					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F 80	cRCC	1b	0	0	M				O	O	p2RCC - Fils - 50a - i Colon - Mère - - i	5,2	D	3					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 21	p2RCC	3a	0	0	U			N	N	N	Sein - Tante pat - 47a - i Sein - Tante mat - 55a - i	6	G	3	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 32	p1RCC	1a	0	0	U			NA	N	N	Isolé	2,2	G	2	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
F 28	cRCC	1a	0	0	U		0		N	O	Colon - Oncle mat - 28a - i Mélanome - Père - 45a - i	3,5	G	2	-				VHL	1	Sanger	- Lyon	N
H 40	cRCC				U		0	O	N	N	Isolé		G					46,XY	VHL	1	Sanger	- Lyon	P
H 42	cRCC	3a	0	0	U	0,1	35	N	O	O	Rein - Mère - 66a - i Pancréas - Oncle mat - 75a - i	9	D	4	-	-		46,XY	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 71	cRCC	1a	0	0	U		0	N	O	O	cRCC B - Frère - 50a - i Poumon - Père - 64a - i Poumon - Frère - 75 ans		D	2	+	+		46,XY	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	IGR	N
H 47	cRCC	3b	0	0	U		0	N	N	N	Prostate - Frère - 62a - p GIST - Mère - 82a - p	8	D	3					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 43	chRCC	2a	0	0	U			O	O	O	Adk côlon - Mère - 68a - i p1RCC - Fils - 25a - i	6,5	D	2					FLCN	1	Sanger	Lyon	P
F 56	p2RCC	3a	0	0	U			N	N	N	Isolé	12,5	G	3					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N

H 44	cRCC	1a	0	0	U	0	O	N	N	Sein B - Mère - 47+54 - i Prostate - T cérébrale - 68a - i Pancréas - Cousine mat - 44a - i	3,5	G	3	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 48	cRCC	1b	0	0	U	0	O	N	N	Isolé	3	G	2					VHL	1	Sanger	Lyon	N
H 42	cRCC	1b	0	0	U	0,1	20	N	N	Isolé	6,5	D	4	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 41	cRCC	1a	0	0	U	0	O	N	N	Isolé	2	G	2					VHL	1	Sanger	Lyon	N
H 39	cRCC	1a	0	0	U	5	N	N	N	Sein - GM mat - 62a - i	1,2	D	2	+			-	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 35	cRCC	3b	0	1	U	0	N	N	N	Isolé	11,2	D	4	+			-	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 47	chRCC	2a	0	0	U	5	N	N	N	Isolé		D	2					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	Lyon	N
H 49	chRCC	3a	0	0	M	15	N	N	N	Isolé	5	G	4	+			-	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F 38	cRCC	1a	0	0	U	0,05	15	N	N	Isolé	2,8	D	4	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	Lyon	N
H 44	cRCC	2b	0	0	U	20	N	N	N	Vessie - Père - 67a - i Prostate - Oncle mat - 78a - i	11	D	1	-				VHL	1	Sanger	Lyon	N
F 64	p2RCC	4a	0	0	U	0	O	N	N	Isolé	3	G						VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	Lyon	P
F 45	cRCC	1b	0	0	U	10	N	N	N	Estomac - GP mat - 75a - i T cutané méta - GM pat - - i	4,5	G	3					VHL	1	Sanger	Lyon	N
F 36	cRCC	1a	0	0	M	0	N	O	O	Rein- Sœur - 47a - p Rein oRCCbilat - Mère - 34+46a - p ADK Poumon - Sœur 1 - 43a - p ADK Poumon - Sœur - 47a - p Côlon - père - 54a - p	2,4	D	2	-			46,XX	VHL, FLNC	2	Sanger	Lyon	P
F 27	chRCC	2a	0	0	U	0	N	N	N	Mélanome - GP mat - 44a - i ORL - GM pat - 77a - i	10	G	2	+			-	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	Lyon	N
H 42	cRCC	1b	0	0	U	30	N	N	N	Poumon - Père - 60a - i Sein - GM mat - - i	6	D	2	+			-	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
H 41	p2RCC	1b	1	0	U	0,05	0	N	O	Rein - GM pat - 88a - i Sein bilat - GM pat - 64a+74a - i Sein - GM mat - 43a - i	4,5	G	4	+			-	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	Lyon	N
H 49	cRCC	2a	0	0	U	0,2	26	O	O	Rein - GP mat - 72a - i Testicule - Frère - 27a - i Thyroïde - Frère - 57a - i Sein cousine pat - 53a - i Sein - Tante mat - 52a - i	9	G	4					VHL, FLCN, MET, FH, SDHB, BAP1, MITF	7	Panel	Lyon	N
H 44	cRCC	3a	0	0	U	0	N	N	N	Isolé		D	2	-			- 46,XY	VHL, FLNC	2	Sanger	Lyon	N
F 20	chRCC	2a	0	0	U	0	N	N	N	Thyroïde - GM pat - 53a - i Polypes adénoma - GM pat - 55a - i	10	D	2				-	PTEN, FLNC	2	Sanger	Lyon	N
H 32	cRCC	3a	0	0	U	0	N	N	N	Isolé	1,9	D	3				- 46,XY	VHL, SDHB	2	Sanger	Lyon	N
H 38	cRCC	3a	0	0	U	20	N	N	N	Vessie - Oncle pat - - i Côlon - Oncle pat - 65a - i Côlon - Tante pat - 36a - i	8	G	2	-				VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F 13	MiTRCC	1a	0	0	U	0	N	N	N	Sein - Tante pat - 26a - i Poumon - GP mat - 72a - i	3,6	D	3	15			+	VHL, FLCN, MET, FH, SDHB	5	Panel	Lyon	N
F 65	p1RCC	1b	0	0	U	0	NA	N	N	Warthin - Oncle mats - 40+50 - i x2 Côlon - GM pat - 70a - i	5	G	2					MET	1	Sanger	Curie	N

Le cancer du rein héréditaire, synthèse d'une consultation d'oncogénétique mise en place au CHU de Bordeaux

Le carcinome rénal est dans 3% des cas lié à l'existence d'un syndrome génétique dont le diagnostic est d'intérêt clinique pour le patient mais aussi sa famille. Seule la recherche de variants dans les gènes de prédisposition permet d'en affirmer l'existence. Cette analyse est proposée au CHU de Bordeaux, par l'intermédiaire d'une consultation d'oncogénétique et depuis 2013 par une consultation spécifique organisée au sein du service d'urologie. D'abord ciblée sur un gène, elle est depuis 2017 réalisée par séquençage de nouvelle génération de panels regroupant les gènes connus dans une même analyse

Cette étude a pour objectif principal d'évaluer les critères de sélection d'orientation des patients atteints de carcinomes rénaux à une consultation d'oncogénétique. Entre 2012 et 2019, 142 patients atteints de carcinomes rénaux ont bénéficié d'une recherche de prédisposition héréditaire au cancer du rein dans notre service. Pour 19 d'entre eux (13%), un syndrome génétique a pu être diagnostiqué. Leurs données médicales personnelles et familiales ont été comparées à celles des 123 autres patients. L'objectif secondaire était d'évaluer la performance diagnostique apportée par le séquençage de panels de gènes comparé à l'approche ciblée.

Les antécédents familiaux de cancer du rein ($p < 0.01$), les antécédents personnels évocateurs d'un syndrome ($p < 0.001$), sont significativement associés à une plus forte positivité du test génétique. L'utilisation de panel de gènes est associée à un meilleur rendement du test pour les carcinomes à cellules claires ($p = 0.03$)

Ainsi les critères qui permettent de cibler les patients en consultation actuels sont basés sur l'âge de survenue, le caractère multifocal ou la présence d'antécédent de cancer du rein au 1er degré. Ils sont pertinents mais devraient être élargis à la recherche d'antécédents personnels évocateurs et d'antécédents familiaux de cancer du même spectre.

Hereditary renal cancer syndromes, set up of an oncogenetics consultation in Bordeaux CHU

Hereditary kidney carcinoma syndromes account for 3% of all cases of kidney carcinomas. Stakes of this diagnosis are for patient but also its family. The research of genetic variants allows to objectify their presence. This analysis is provided by Bordeaux public hospital with specialized oncogenetics consultations. Single gene Sanger sequencing have been replaced since 2017 by panels of genes with next generation sequencing.

This study aims to assess guidelines to refer patients with renal carcinomas to oncogenetics consultations. From 2012 to 2019, 142 patients with renal carcinomas were tested in Bordeaux to search hereditary predispositions. 19 (13%) had a positive test result, their personal and familial medical datas and histories were compared to those of the 123 other patients. We also weighted the performance of next generation sequencing to Sanger in this indication.

Positive family history of kidney cancer ($p < 0.01$), personal history suggestive for a syndrome ($p < 0.001$) and family history of cancers of the same spectrum before 50 ($p = 0.05$) were significantly associated with a higher probability of positive test. In our results, next generation sequencing has better performance for clear cell carcinomas ($p = 0.03$).

Patients are referred according to age at onset, multifocal nature of tumors or first-degree history of kidney cancers, but personal and familial should also be taken into account before referring such patients.

Discipline: Génétique Médicale

Mots-clés : Rein, Cancer, Oncogénétique, von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dubé, Léiomyomatose, Carcinome rénal

UFR DES SCIENCES MEDICALES, 146 rue Léo Saignat CS 61292, 33076 Bordeaux CEDEX