



**HAL**  
open science

# Corrélations génotype-phénotype dans la maladie de von Hippel-Lindau : vers un suivi adapté au profil génétique ? Étude rétrospective d'une cohorte de 55 patients suivis au CHRU de Montpellier

Sarah Fodil-Cherif

## ► To cite this version:

Sarah Fodil-Cherif. Corrélations génotype-phénotype dans la maladie de von Hippel-Lindau : vers un suivi adapté au profil génétique ? Étude rétrospective d'une cohorte de 55 patients suivis au CHRU de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03212479

**HAL Id: dumas-03212479**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03212479>**

Submitted on 29 Apr 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Sarah FODIL-CHERIF**

le 12 Octobre 2020

**Corrélations génotype-phénotype dans la maladie de von Hippel-  
Lindau : vers un suivi adapté au profil génétique ?**

Étude rétrospective d'une cohorte de 55 patients  
suivis au CHRU de Montpellier

Directrice de thèse : Docteur Isabelle RAINGEARD

**JURY**

Président	Professeur Éric RENARD
Assesseurs	Professeur Éric ASSENAT Professeur Pascal PUJOL Docteur Isabelle RAINGEARD
Membre invité	Docteur Isabelle COUPIER

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Sarah FODIL-CHERIF**

le 12 Octobre 2020

**Corrélations génotype-phénotype dans la maladie de von Hippel-  
Lindau : vers un suivi adapté au profil génétique ?**

Étude rétrospective d'une cohorte de 55 patients  
suivis au CHRU de Montpellier

Directrice de thèse : Docteur Isabelle RAINGEARD

**JURY**

Président	Professeur Éric RENARD
Assesseurs	Professeur Éric ASSENAT Professeur Pascal PUJOL Docteur Isabelle RAINGEARD
Membre invité	Docteur Isabelle COUPIER

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÉ Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	



### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

#### **PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile



KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

##### **2<sup>ème</sup> classe :**

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

LAMBERT Philippe

##### **2<sup>ème</sup> classe :**

AMOUYAL Michel



### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

### Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

#### **MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

JEZIORSKI Éric

Pédiatrie

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytologie pathologiques

### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

#### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

#### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

### Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

## REMERCIEMENTS

---

Chers maîtres, chers membres du jury, chers collègues, chers parents et amis,

Dans les conditions si particulières qui caractérisent cette soutenance, déçue de ne pouvoir célébrer dignement ce passage avec chacun d'entre vous et bien que je comprenne et approuve la nécessaire distance, permettez que je prenne ici la place et le temps de remercier toutes celles et ceux qui m'ont accompagnée au long du parcours, et qui ont fait que ce jour arrive enfin.

### *Aux membres du jury de thèse*

#### **Au Professeur Eric Renard, Président du Jury**

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre service. Vos riches enseignements et votre bienveillante rigueur m'inspirent la plus sincère reconnaissance. Merci de me faire découvrir un peu plus chaque jour cette belle discipline qu'est l'Endocrinologie-Diabétologie. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de ma plus sincère considération.

#### **Au Professeur Eric Assenat**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Votre dynamisme, votre pédagogie et la bienveillance dont vous faites preuve à mon égard depuis mes toutes premières excursions en Oncologie Médicale, sont des motivations supplémentaires pour continuer à explorer les différents aspects de votre belle spécialité. J'espère honorer la confiance que vous m'accordez en m'accueillant prochainement au sein de votre service. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

#### **Au Professeur Pascal Pujol**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Vous m'avez accueillie en Oncogénétique avec tant d'enthousiasme et de générosité, que j'espère de tout cœur honorer vos enseignements dans ce travail fortement inspiré par mon passage dans votre service. Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma sincère gratitude.

### **Au Docteur Isabelle Coupier**

Je te remercie d'avoir apporté à ce travail ton expertise de généticienne. Merci pour tes conseils, pour ton aide et ta confiance depuis les premiers instants où le sujet a été évoqué. Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Sois assurée de mon plus sincère respect.

### **Au Docteur Isabelle Raingeard, Directrice de Thèse**

Ces quelques lignes ne suffiront pas à résumer toute la gratitude et la reconnaissance que j'éprouve à ton égard, chère Isabelle. Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Merci de partager ton expérience et ton expertise avec moi. Merci pour les conseils et enseignements que tu m'as apportés au cours des dernières années, et plus particulièrement au cours du semestre qui s'achève. Au-delà des qualités professionnelles et humaines qui te caractérisent, la patience et la bienveillance dont tu as toujours fait preuve à mon égard sont un honneur, un bonheur et une motivation de chaque instant. J'espère très sincèrement être digne de la confiance que tu m'accordes.

### ***Dans la préparation de ce travail***

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères au **Docteur Marie-Christine Picot** et à mon co-interne **Karim Bouchdoug**, pour leur aide précieuse et leurs conseils avisés dans la réalisation des analyses statistiques de ce projet. Mille mercis pour l'efficacité et la compréhension dont vous avez fait preuve lorsque je suis arrivée, en plein été, avec un calendrier qui relevait du défi.

*Aux équipes des différents services qui m'ont accueillie au cours de mon Internat*

**Au Docteur Jean-François Thuan et à toute l'équipe d'Endocrinologie-Diabétologie du CH de Narbonne :** aux Docteurs Hélène Bonnaure, Isabelle Faugeron, Andréa Iosup et Nathalie Vigier-Simorre, à ma Johanna et à l'ensemble de l'équipe paramédicale. Votre accueil, votre gentillesse, vos conseils et enseignements ont été un cocon dans lequel j'ai pu faire mes premiers pas de médecin, de la manière la plus sereine et sécurisée qui soit. J'ai bien conscience de la chance que j'ai eue en arrivant dans vos murs. Pour tout cela et pour bien plus encore, soyez assurés de ma reconnaissance éternelle.

**Au Professeur Antoine Avignon.** Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre service. Je vous remercie notamment de m'avoir enseigné la rigueur clinique et méthodologique qui vous sont chères. Soyez assuré de mon plus profond respect.

**Au Professeur Ariane Sultan.** Je te remercie pour tes enseignements. Ton dynamisme, ton cran et ta détermination forcent d'autant plus le respect qu'ils s'accompagnent de grandes qualités cliniques et humaines. Sois assurée de mon plus sincère respect.

**Au Docteur Anne-Marie Guedj et à toute l'équipe des Maladies Métaboliques et Endocriniennes du CHU de Nîmes.** Aux Docteurs Véronique Taillard, Valéria Cosma, Nathalie Jourdan, Olivier Gilly, Rosine Guintrand, Ingrid Julier et Léonore Zagdoun. Mille mercis pour votre accueil, merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci pour la grande bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard. J'ai adoré apprendre et travailler à vos côtés. Soyez assurés de ma plus sincère reconnaissance.

**Au Professeur Moranne et à l'ensemble de l'équipe de Néphrologie du CHU de Nîmes.** Merci de m'avoir tant appris. J'espérais que ce semestre m'élargisse les épaules, ce fut chose faite. Merci pour votre accueil et vos enseignements.

**Au Professeur David Azria et à toute l'équipe de Radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Montpellier.** J'ai adoré apprendre et découvrir à vos côtés. Merci pour votre accueil généreux et pour vos enseignements.

**A l'ensemble de l'équipe d'Oncogénétique du Professeur Pujol au CHU Arnaud De Villeneuve :** Karen, Virginie, Chloé, Tatiana, Corine, Alexandra, Florence et les autres, vous êtes l'âme de ce service. Cela a été une joie et un honneur de travailler et d'apprendre à vos côtés.

**Au Docteur Eric Baudin et à l'ensemble de l'équipe d'Onco-Endocrinologie de l'Institut Gustave Roussy.** Merci de m'avoir accueillie au sein de votre service. Ce fut un honneur de travailler et d'apprendre à vos côtés, j'espère avoir été digne de la confiance que vous m'avez accordée. Merci au Docteur Julien Hadoux : ta pédagogie, ton intelligence, ton enthousiasme et ton empathie font de toi l'un de ces chefs qui motivent et donnent envie de se surpasser. Merci au Docteur Livia Lamartina, pour ta bonne humeur communicative et tes bons conseils toujours judicieux, qu'il s'agisse de thyroïde ou de gastronomie italienne. Merci à toute l'équipe du 8<sup>ème</sup> étage : à ma chère Ana, à Aurélie, à Laurence, Francine, Romane, Anne-Marie, Nolwenn, Sarah, Solène, Joyce, Desta, Pierre et tous les autres. Votre sérieux, votre efficacité et votre bonne humeur m'ont sauvée plus d'une fois, soyez assurés de ma plus sincère reconnaissance et de mon éternelle sympathie.

**A l'ensemble de l'équipe d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition du CHU Lapeyronie à Montpellier.** J'ai été ravie de vous rencontrer et de travailler avec vous il y a 4 ans, c'est avec encore plus de plaisir que je vous ai retrouvés cette année. Je remercie l'ensemble des infirmier(e)s, aides-soignant(e)s et diététiciennes jaunes et verts confondus : Anne-Lise, Manon, Anne-Sophie, Laetitia, Fabiola, Jean-Marc et tous les autres. Merci à Valérie, Julie, Florence, Audrey pour votre disponibilité et votre aide tout au long de ces semestres. Merci à Michèle, pour ton efficacité sans pareille et à Mireille, chère voisinettes, jamais avare de sel ou de consultations diet.



### ***A tous mes co-internes et amis rencontrés ces dernières années***

**A toute la clique des Narbonnais** bien sûr : quel semestre à vos côtés, on les voudrait tous comme ça. Merci pour les déjeuners au soleil, pour les soirées, les randos, les plages, les cinés et pour tout le reste : Sichan (DJ en chef), Nico, Julie B et Julie Boubourre, Mahaut, Solène, Laure notre cheffe, Lisa, Stan, Meryl, François, JB, Sarah, Caroline B, à mes rhumatologues préférées Marie (je n'oublie pas notre challenge en cours, j'attends ton retour de pied ferme) et Aurélie (Narbonnaises décalées mais convaincues), à ma chère Marinette avec qui j'ai eu la joie de retravailler tout un semestre. Même si les occasions sont rares, j'ai toujours autant de plaisir à vous retrouver. Merci pour tout.

**A mes co-internes d'Endocrinologie à Montpellier et Nîmes** : Zoé, Julien, Claudia, Lucien, Erika, Marion, Charlotte. Merci pour votre sympathie et pour les bons moments que l'on a partagés.

**A mes chers co-internes de Néphrologie**. A Alice, aux jumelles maléfiques, plus jumelles que maléfiques, on ne se voit pas assez mais le temps joue en notre faveur, on va y remédier. A Simon, Ludo et à ma Cécilure, j'ai adoré travailler avec vous, vous avez rendu ce semestre plus qu'agréable malgré les plannings de garde à cinq et toutes nos aventures. Je vous dois une reconnaissance éternelle.

**Aux co-internes de Radiothérapie**. A Julien et Elodie, merci pour vos conseils avisés, votre accueil sans pareil et votre bonne humeur au quotidien. Merci à mon petit Nico qui a bien grandi depuis, on aura tellement ri et appris ensemble, l'un de mes meilleurs semestres à coup sûr. Merci Benjamin. De l'accueil et des mini-cours de radiothérapie en MA1, aux cafés-piscine, fous rires et envolés lyriques d'un été, et à l'indispensable soutien dans les moments plus compliqués, quand mon « éternel optimisme » comme tu l'appelles, a été mis à rude épreuve. Merci d'avoir été là, le meilleur est à venir d'après l'oracle. Aux amies rencontrées à Valdo, Barbara, Elodie, Angélique ; pensée toute particulière pour ma Laulau dont la gentillesse n'a d'égale que l'énergie, pour ma petite Flo et pour Marithé. Merci à la dream team de la MA1, comme dirait Nico : vous nous avez régalez ! J'ai adoré vivre, rire et travailler à vos côtés.

**Aux co-internes de Génétique** : à Mélanie (passion tourisme et joies de la couture, on a une ou deux sessions de retard pour faire chauffer la Pfaff), à Valentin, Kevin, Marion, Caroline, Mylène et à toute l'équipe des généticiens, Vincent, Jean-Baptiste, Mounia, Bronia et les autres.

Votre accueil chaleureux et tous vos bons conseils ont été indispensables à la totale débutante que j'étais en arrivant. Je vous dois une gratitude et une reconnaissance éternelles.

Aux internes de l'IGR. Merci à **Louisa, à Deborah, à Alice** et à celles et ceux qui ont compensé par leur agréable présence.

**Aux copines de promo** : à Fanny, Jeannette, Alexia, Cécile et Valentine, à nos premiers pas ensemble dans la discipline, aux bons moments que l'on a partagés.

**Aux Internes d'Endocrinologie de Montpellier**, merci à Jean-Baptiste, Thierry, Alexandra, Camille, Carole-Anne, Anne-Claire et aux plus jeunes avec qui j'ai toujours plaisir à travailler.

**A Manon et Justine**, vous qui avez subi mes états d'âmes, l'été sandwich entre Paris, thèse et COVID, je ne sais pas par quelle force vous êtes encore là, mais sachez que votre patience, votre zenitude et les conversations brico-jardin ont été d'une grande aide, vous avez toute ma gratitude.

**A Marie-Alix**. Si le fait de partager cette épreuve en même temps nous a certainement rapprochées, ton efficacité et ta sympathie font de toi une co-interne comme on les aime. J'espère que l'on aura vite l'occasion de se recroiser, à Reims, Montpellier ou ailleurs.

**A mes co-internes devenues cheffes**. A Lucie : je suis ravie de te savoir en forme et bien installée à Carcassonne, j'espère que l'on aura quand même le plaisir de se croiser bientôt. A Perrine : tu as filé avant que je ne revienne, mais je te souhaite de tout cœur de te plaire sur la Côte d'Azur et au plaisir de te revoir quand tu seras de passage dans la région.

**A mes jeunes cheffes et chefs**, qui m'ont tant appris et inspirée : les Docteurs Emilie Morcrette (la gentillesse et la générosité faites patronne) ; Flora Fassio qui, la première, m'a prouvé qu'Endocrinologie et Cancérologie pouvaient coexister, malgré les nombreux visages qui se sont déformés à l'évocation de cette idée saugrenue ; Louis-Marie Vernier ; Elodie Verbeke ; aux trois mousquetaires de la Radiothérapie, Alexis Lenglet, Xavier Druet et Sylvain Demontoy ; à Constance Wells (aux chocolats blésois) ; à Laetitia Zerkowski, Charlotte Condomines, Emmanuelle Gall et Justine Guérin.

*Aux chercheurs de l'IGMM et aux amis du Master*

**Au Docteur Marc Piechaczyk et aux membres de l'équipe Oncogénèse et Immunothérapie de l'IGMM.** Merci de la confiance que tu m'as accordée en m'acceptant au sein de ton équipe de recherche. **Au Docteur Isabelle Jariel :** je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pendant cette année recherche, merci de m'avoir fait confiance. Merci pour ta gentillesse, ta patience, pour ta bienveillance et tout ce que j'ai eu plaisir à apprendre à tes côtés. Merci également aux Docteurs Guillaume Bossis et Mireia Pelegrin. Merci à tous pour votre accueil, pour vos conseils et enseignements. Soyez assurés de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

**Aux membres et amis du labo MPL,** à ma Fabienne, royale en toute circonstance, à Emilie, Mathias (et à Chloé, belle route à Heidelberg), à ma Clara, à Rosy, Ludovic et Mehuli, à Frédérique et Denis. Merci de m'avoir insufflé votre passion de la recherche. J'ai tellement appris à vos côtés, toujours dans la joie et la bonne humeur, cette année avec vous a été une respiration. Aux amis de l'IGM, Amani, Jacinthe, Baraah, Adham, Mehdi, Tina, Océane et tous les autres.

**A Laurène et Guillaume.** Vivre cette expérience avec vous a été un réel plaisir, regards croisés sur l'hôpital, la recherche et la vie, n'ayons pas peur des mots. Le retour à la fac n'a pas été si évident que nous l'aurions prédit, pourtant on l'a fait et on n'a rien regretté. Au plaisir de vous côtoyer encore longtemps du côté clinique, les amis.

### *Aux bonnes fées de mon Internat, par ordre d'apparition*

**A Orianne Villard.** Tu as été mon premier contact avec Montpellier, un commentaire défavorable de ta part et l'histoire aurait été toute autre. Merci de m'avoir accueillie et rassurée à mon arrivée dans cette ville au charme si particulier. Tu es un modèle de motivation et d'enthousiasme médical et scientifique. Merci pour tous tes conseils, pour ta gentillesse et ta sympathie de chaque instant.

**A Julie Chenut.** Notre amitié fait partie de ces évidences que l'on n'explique pas. Depuis notre rencontre à la descente du train un dimanche de novembre 2015, on en aura vécu des aventures. Quelques déménagements plus tard, après les dizaines de gardes, les centaines d'heures de travail, les plages, les voyages, les ciné-sushis, les tempêtes et les désillusions parfois, nous y voilà. Nous avons survécu à notre Internat, un monde de possibilités s'offre à nous. Merci d'avoir parcouru ce chemin avec moi. Si je suis bien triste de te voir repartir, je sais que c'est pour le meilleur. Profite bien de cette nouvelle vie en Haute-Saône et on se retrouve à ton prochain passage dans le sud.

**A Caroline Aguilhon.** Comme on le dit souvent en riant (mais je le pense sincèrement), tu m'as tout appris (ou presque). L'histoire a commencé en premier semestre : « Comment on adapte une insuline ? », « Est-ce que je lui mets du Doliprane ? T'es sûre ? Ça craint rien ? ». Elle continue à Montpellier sur la dernière ligne droite, avec l'impression de ne s'être jamais quittées : « Ta thèse, c'est bien là que tu l'as imprimée ? », « La bio, tu la reconrôles à 3 mois ? T'es sûre ? Ça craint rien ? ». L'endoc, les vannes de qualité approximative (et alors!), les chansons qui collent à la tête, un goût prononcé pour le cynisme et l'humour noir, le prêt à porter en ligne et les jolies chaussures, les Mini Cooper, le bureau (ta bonté te perdra), la liste de nos passions communes et des choses que l'on partage est déjà bien longue, et elle continue de s'allonger. Te savoir dans les parages est un réel plaisir du quotidien, que j'espère voir durer fort fort longtemps. Merci pour tout, vraiment.

**A Siham Boubenider.** En choisissant de venir à Montpellier, je n'imaginai pas à quel point cela serait l'occasion de retrouver une amie d'enfance. Qu'ils sont loin les Monopoly en écoutant Kyo. Ces quelques années qui nous ont permis de nous retrouver ont été un réel plaisir. J'espère que ta nouvelle vie canadienne te plaît. Merci pour les moments de folie que l'on a passé du côté de Nîmes. Merci pour ton accueil à bras ouverts, merci de m'avoir fait découvrir cette belle région. Je continue à explorer et à ton retour, promis, c'est moi qui guide. Mille mercis à **Fathila et Samir**, pour votre bienveillance, votre gentillesse, votre générosité et votre présence rassurante à mes côtés. Merci de me faire l'honneur d'assister à ma soutenance de thèse.

**A Carole Corsini.** Ta gentillesse, ta générosité, ton sens de la pédagogie, ta détermination et ton goût du travail bien fait imposent le plus grand respect et font de toi une patronne comme on en rêve. Nos passions communes pour la danse et la recherche d'appartement aidant, je suis ravie de pouvoir te compter parmi mes amies. Je te souhaite le meilleur dans cette nouvelle vie qui commence pour toi et que tu as tellement méritée. Merci pour ta bienveillance et ton enthousiasme.

**A Camille Lemey.** Qui eut cru, il y a un an ou deux, que l'on deviendrait si proches. Du studio de danse aux rayons de Mondial Tissus il n'y a qu'un pas, que nous avons allègrement franchi. L'histoire ne s'arrête évidemment pas là, ta gentillesse, ta bienveillance, ton soutien, ont été d'une grande aide. Tout comme les pauses déjeuner au café George, les sessions shopping du centre-ville, les échanges de bouquins, j'en passe et des meilleures. A nos prochaines lubies, aux aventures à venir et aux nouveaux chapitres que l'on écrira. Merci pour ta présence rassurante et réconfortante.

**A Elise Mathy :** à une patronne en titane, une amie au cœur d'or, une coach de feu ultra-motivante, toujours inspirante, les mots ne suffiront pas à décrire la reconnaissance et la sympathie que j'éprouve à ton égard. L'expérience fut traumatisante à bien des égards mais ô combien formatrice, et comme toujours c'est dans l'adversité que l'on crée les liens les plus solides. No pain no gain, c'est toi qui l'as dit. De beaux projets, de grands sourires, des heures de sport. Le meilleur est à venir, entre mer et montagne. Merci pour ton optimisme, ton intelligence pour l'enthousiasme dont tu sais faire preuve en toute circonstance.

### *A mes amis, d'hier ou de toujours*

A ma garde rapprochée, aux amies avec qui l'on a tellement tout vécu, que l'éloignement ne fait que nous rapprocher. **A Hélène, à Pauline et Zineb.** Parce qu'on y a mis les pieds ensemble et que les choses commencent à se clarifier. Parce que vous manquez follement à mon quotidien, mais que l'adage se vérifie : c'est comme si on ne s'était jamais quittées. Le temps aidant, j'ai bon espoir que l'on puisse enfin se voir plus souvent. Recevez ici le témoignage de ma plus profonde reconnaissance et de toute ma gratitude. Les douze années qui viennent de s'écouler n'auraient certainement pas eu la même saveur sans vous.

**A Adélaïde et Natacha.** Depuis le Studio Danse, à nos premiers pas en P1 et à votre installation en cabinet ou à l'hôpital, j'ai été ravie de partager un bout de chemin avec vous. Nos retrouvailles sont toujours un grand plaisir, des glaces sur les terrasses d'Uzès, aux chocolats chauds de Noël à Blois. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance de toujours.

**Aux amies de la danse,** sobrement autoproclamées Dancing Queens, Hélène, Claire, Lily, Léa, Carole, Marie, Eglantine, Maura, Cécile, Carole, Catherine, Stéphanie. Vous m'avez grandement manqué tout au long de cette année. Vivement la réouverture des studios et celle des restaurants. A notre cheffe d'orchestre, Coralie Maillard : c'est un euphémisme de dire que je t'ai cherchée pendant 10 ans. Une main de fer dans un gant de velours. Ta rigueur, ta passion et ton sens de la pédagogie sont un exemple pour chacune d'entre nous

**Aux amis croisés tout au long du chemin,** de Gien à Montpellier en passant par Blois, Tours, Paris et le Languedoc : à Charlotte F et Guillaume D ; à Adeline P (que j'ai été ravie de retrouver en endoc), à Sandra O ; à Bérénice, Clémence, Tristan et Yves-Olivier ; à Etienne, Florian et Perrine ; à Elodie C, toi qui m'as accueillie à bras ouverts quand j'ai débarqué de ma campagne, et que j'ai toujours plaisir à revoir ; à ma Louise, à Mathilde et Marie-Charline ; à Yanis, on se suit de loin, un jour on se recroisera ; à Mélodie et Pauline (aux moments EFESUP); à Anne-Lise Tourgueniev et à tous ceux que je ne cite pas mais qui ont forcément compté.

## *A ma famille*

**À mes grands-parents**, à Mamami et Mamanou qui me manquent beaucoup. **A mes oncles** et tantes, à mes cousins et cousines, à Nadir, Lila, Inès, Amira, Mehdi, Yasmine, Sofiane, à Imane et à tous les autres. A l'Algérie, à l'enfance, aux bons moments que l'on a passés et ceux à venir. Parce que l'on n'est rien sans racines.

**A Sonia, ma sœur.** Aussi différentes que le jour et la nuit, nous sommes pourtant plus complémentaires que deux pièces d'un même puzzle, mes défauts sont tes qualités, ta présence m'est indispensable. Merci pour ton indéfectible soutien, merci pour les voyages, le shopping, les désaccords et les grands débats. Désolée pour les Barbies, mais vraiment, c'était trop pour moi. Merci de m'apporter ce souffle de légèreté qui me fait parfois défaut.

**A Adel, mon frère.** Dans la préparation de ce travail, je te remercie pour ton aide, pour ta curiosité contagieuse et ton soutien. Sans ta participation, le recueil des 700 patients aurait nécessité bien plus que deux jours, et vu les délais, j'aurais sincèrement réfléchi à faire différemment. Ce travail n'aurait sans doute pas été le même. Merci d'être là et de me faire rire comme personne. La simplicité et l'évidence de notre complicité ne sont plus à prouver. Même si tu sais que tu peux compter sur mon inconditionnel soutien, n'oublie jamais que tu as la force et l'intelligence nécessaires pour déplacer des montagnes.

**A mes parents que j'aime.** Cette conclusion, c'est aussi la vôtre. Je sais combien vous êtes fiers aujourd'hui. Cette route longue et sinueuse, vous la parcourez avec moi depuis le début sans jamais vous plaindre. Quelques mots ne sauraient résumer l'immensité de ma reconnaissance et de ma gratitude. Merci pour votre indéfectible soutien, pour votre aide et vos encouragements. Merci de m'avoir portée, supportée et protégée depuis la première seconde. Merci de m'avoir donné la chance d'arriver jusque-là.





# SOMMAIRE

---

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>16</b>
---------------------------	-----------

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>31</b>
-------------------------------	-----------

<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>32</b>
---------------------------------	-----------

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>33</b>
-------------------------------------	-----------

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

<b>1.</b>	<b>LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU .....</b>	<b>1</b>
1.1.	UN BRIN D’HISTOIRE .....	1
1.2.	ÉPIDEMIOLOGIE .....	3
1.3.	PRESENTATION CLINIQUE .....	3
	Pheochromocytomes et paragangliomes.....	3
	Kystes et carcinomes rénaux .....	4
	Hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central.....	5
	Tumeurs et kystes pancréatiques .....	6
	Tumeurs du sac endolymphatique de l’oreille interne.....	7
	Adénomes papillaires kystiques de l’épididyme et du ligament large.....	8
1.4.	DIAGNOSTIC.....	9
1.5.	RECOMMANDATIONS DE SURVEILLANCE CLINIQUE .....	10
	Recommandations françaises (PREDIR / VHL France).....	10
	Ailleurs dans le monde .....	11
<b>2.</b>	<b>FONDEMENTS MOLECULAIRES DE LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU .....</b>	<b>13</b>
2.1.	LE GENE <i>VHL</i> .....	13
	Description du gène et processus de mutation.....	13
	Mosaïcisme somatique.....	14
2.2.	LA PROTEINE VHL.....	15
	Régulation de la dégradation de HIF.....	15
	Isoformes de pVHL .....	16
	Domaines d’organisation de la protéine pVHL .....	18
	Types de mutation.....	19

<b>3.</b>	<b>CORRELATIONS GENOTYPE – PHENOTYPE DANS LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU</b>	<b>20</b>
	Classification VHL .....	20
	Corrélations entre phénotype et domaine pVHL muté .....	21
<b>4.</b>	<b>OBJECTIFS DE L’ETUDE.....</b>	<b>23</b>
<b><u>PATIENTS &amp; METHODES.....</u></b>		<b><u>24</u></b>
<b>1.</b>	<b>PATIENTS .....</b>	<b>24</b>
<b>2.</b>	<b>RECUEIL DE DONNEES .....</b>	<b>24</b>
<b>3.</b>	<b>METHODES DE REVUE DE LA LITTERATURE.....</b>	<b>25</b>
<b>4.</b>	<b>RECUEIL DE DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>25</b>
<b>5.</b>	<b>ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>26</b>
<b><u>RESULTATS .....</u></b>		<b><u>27</u></b>
<b>1.</b>	<b>DESCRIPTION DE LA POPULATION.....</b>	<b>27</b>
1.1.	DEMOGRAPHIE ET CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS .....	27
1.2.	CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES DES PATIENTS.....	29
1.3.	CARACTERISTIQUES PHENOTYPIQUES DE LA POPULATION.....	31
1.4.	ANALYSE DES DONNEES DE SUIVI.....	32
<b>2.</b>	<b>CORRELATIONS GENOTYPE-PHENOTYPE DANS LA COHORTE MONTPELLIERAINE.....</b>	<b>33</b>
2.1.	CORRELATIONS ENTRE TYPE DE MUTATION ET PHENOTYPE.....	33
2.2.	CORRELATIONS ENTRE MUTATION CONSTITUTIONNELLE DE L’ADN ET PHENOTYPE.....	34
2.3.	CORRELATIONS ENTRE EXON MUTE ET PHENOTYPE .....	37
2.4.	CORRELATIONS ENTRE CODON MUTE ET PHENOTYPE .....	38
2.5.	CORRELATIONS ENTRE SURFACE PROTEIQUE MUTE ET PHENOTYPE .....	39
2.6.	PROFIL GENOTYPIQUE SELON LE PHENOTYPE VHL.....	40
<b>3.</b>	<b>CORRELATIONS GENOTYPE/PHENOTYPE DANS UNE COHORTE BIBLIOGRAPHIQUE ...</b>	<b>47</b>
3.1.	DESCRIPTION DE LA COHORTE BIBLIOGRAPHIQUE .....	47
3.2.	RISQUE DE SURVENUE DES DIFFERENTES ATTEINTES SELON LE GENOTYPE.....	49
	Risque de survenue de phéochromocytomes/paragangliomes selon le génotype.....	49
	Risque de survenue de cancer/kyste rénal selon le génotype .....	52
	Risque de survenue des hémangioblastomes de rétine selon le génotype .....	55
	Risque de survenue de hémangioblastome du SNC selon le génotype .....	56
	Risque de survenue de TNE/kyste pancréatique selon le génotype.....	59
<b><u>DISCUSSION .....</u></b>		<b><u>62</u></b>

Effet du type de mutation .....	66
Mutations constitutionnelles et ethnies.....	66
Intérêt des corrélations génotype/phénotype selon les atteintes .....	68
Recommandations de suivi.....	71
Validité interne de l'étude .....	72
Conclusion .....	74

**BIBLIOGRAPHIE..... 75**

**ANNEXES..... 82**

**CERTIFICAT DE CONFORMITÉ..... 85**

**SERMENT ..... 86**

**RESUME ..... 87**

## LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure 1. Profil génétique des patients porteurs de phéochromocytomes/paragangliomes</b>	<b>.41</b>
<b>Figure 2. Profil génétique des patients porteurs de carcinomes/kystes rénaux.....</b>	<b>43</b>
<b>Figure 3. Profil génétique des patients porteurs d'hémangioblastomes de rétine .....</b>	<b>44</b>
<b>Figure 4. Profil génétique des patients porteurs d'hémangioblastomes du SNC .....</b>	<b>45</b>
<b>Figure 5. Profil génétique des patients porteurs de TNE/kystes du pancréas .....</b>	<b>46</b>
<b>Figure 6. Mutations du gène VHL étudiées dans la cohorte .....</b>	<b>48</b>
<b>Figure 7. Fréquence de survenue de phéochromocytome/paragangliome selon le génotype VHL .....</b>	<b>49</b>
<b>Figure 8. Génotypes associés à une augmentation du risque de PPG .....</b>	<b>51</b>
<b>Figure 9. Fréquence de survenue des atteintes rénales de selon le génotype VHL .....</b>	<b>52</b>
<b>Figure 10. Génotypes VHL associés à une augmentation du risque d'atteintes rénales .....</b>	<b>54</b>
<b>Figure 11. Fréquence de survenue des hémangioblastomes du SNC selon le génotype VHL .....</b>	<b>56</b>
<b>Figure 12. Génotypes associés à une augmentation du risque d'hémangioblastomes du SNC .....</b>	<b>58</b>
<b>Figure 13. Fréquence de survenue des atteintes pancréatiques selon le génotype VHL .....</b>	<b>59</b>
<b>Figure 14. Génotypes associés à un risque augmenté de TNE/kystes pancréatiques.....</b>	<b>61</b>
<b>Figure 15. Risque de survenue de phéochromocytomes/paragangliomes selon le génotype VHL .....</b>	<b>63</b>
<b>Figure 16. Risque de survenue de carcinomes/kystes rénaux selon le génotype VHL.....</b>	<b>63</b>
<b>Figure 17. Risque de survenue d'hémangioblastomes du SNC selon le génotype VHL .....</b>	<b>64</b>
<b>Figure 18. Risque de survenue de TNE/kystes pancréatiques selon le génotype VHL .....</b>	<b>65</b>

## LISTE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1. Caractéristiques générales de la population</b> .....	27
<b>Tableau 2. Age au diagnostic et à l'apparition de la maladie selon l'indication du test génétique</b> .....	28
<b>Tableau 3. Caractéristiques génotypiques de la cohorte</b> .....	29
<b>Tableau 4. Caractéristiques phénotypiques de la cohorte</b> .....	31
<b>Tableau 5. Examens complémentaires de surveillance et rythme de réalisation chez les patients de la cohorte</b> .....	32
<b>Tableau 6. Corrélations entre type de mutation et phénotype</b> .....	33
<b>Tableau 7. Corrélations entre mutation constitutionnelle et phénotype</b> .....	34
<b>Tableau 8. Corrélations entre exon muté et phénotype</b> .....	37
<b>Tableau 9. Corrélations entre codon muté et phénotype</b> .....	38
<b>Tableau 10. Corrélations entre surface mutée et phénotype</b> .....	39
<b>Tableau 11. Distribution des phéochromocytomes/paragangliomes selon le génotype VHL</b> .....	49
<b>Tableau 12. Distribution des atteintes rénales selon le génotype VHL</b> .....	53
<b>Tableau 13. Distribution des hémangioblastomes de la rétine selon le génotype VHL</b> .....	55
<b>Tableau 14. Distribution des hémangioblastomes du SNC selon le génotype VHL</b> .....	57
<b>Tableau 15. Distribution des atteintes pancréatiques selon le génotype VHL</b> .....	60
<b>Tableau supplémentaire 16. Références des publications utilisées dans la cohorte bibliographique et répartition des patients selon leurs génotypes et phénotypes décrits</b> .....	82

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

**Complexe VCB:** pVHL – Elongin C – Elongin B

**Complexe VCB-CR:** pVHL – Elongin C – Elongin B – Cullin 2 – RBX1

**EPO:** érythropoïétine

**HIF:** Hypoxia Inducible Factor

**IRM :** Imagerie par Résonance Magnétique

**Kystes P:** kystes pancréatiques

**NGS:** Next Generation Sequencing

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**PanNET:** tumeurs neuroendocrines du pancréas

**PDGFβ:** platelet derived growth factor β polypeptide

**PPG:** phéochromocytomes/paragangliomes

**PREDIR:** PREDIpositions aux tumeurs du Rein (Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte)

**SNC:** système nerveux central

**TDM:** tomodensitométrie

**TEP:** tomographie par émission de positons

**TGFα-β :** transforming growth factor α-β

**TNE :** tumeur neuroendocrine

**TSEL:** tumeur du sac endolymphatique

**VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor

**VHL:** gène VHL

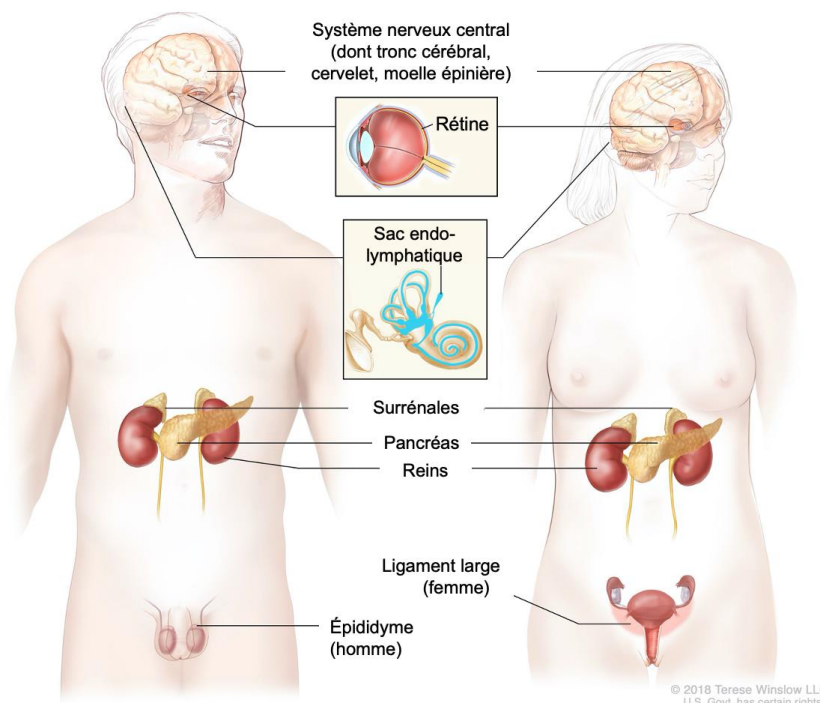
**VHL :** maladie de von Hippel-Lindau

**pVHL :** protéine VHL

# INTRODUCTION

## 1. La maladie de von Hippel-Lindau

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) est un syndrome héréditaire prédisposant au développement de tumeurs richement vascularisées bénignes ou malignes. Elle affecte souvent les surrénales, les reins, le système nerveux central (SNC), la rétine et le pancréas ; l'oreille interne et les organes génitaux sont plus rarement atteints. Cette maladie est due à une mutation germinale du gène *VHL*, suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 3 (3p25–26)<sup>1</sup> et se transmet de manière autosomique dominante : les porteurs de mutations ont un risque de 50 % de transmettre la mutation à chacun de leurs enfants.



### Organes affectés par la maladie de von Hippel Lindau

d'après NIH. US National Cancer Institute.

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/von-hippel-lindau-disease>

### 1.1. Un brin d'Histoire

A partir de 1864, plusieurs ophtalmologues décrivent des lésions angiomeuses rétiniennes à l'origine de cécité, parfois associées à des lésions cérébelleuses ou constatées au sein d'une même fratrie<sup>2</sup>. C'est en 1904 qu'**Arthur von Hippel**, ophtalmologue allemand, affirme le caractère familial de ces hémangioblastomes rétiniens<sup>3</sup>.

Plus tard, en étudiant 40 patients dont 24 issus de la littérature, **Arvid Lindau** constate que leurs kystes et tumeurs se trouvent dans la moelle épinière et qu'ils s'associent à des hémangioblastomes rétiens et tumeurs viscérales. Il propose le terme d'**angiomatose du système nerveux central** <sup>4</sup>.

À partir de 1964, **Melmon et Rosen** utilisent le terme de « maladie de von Hippel-Lindau » pour décrire cette affection héréditaire à pénétrance variable, associant des hémangioblastomes rétiens (tumeurs de von Hippel) et cérébelleux (tumeurs de Lindau) <sup>5</sup>. La liste des atteintes a été secondairement élargie aux tumeurs viscérales <sup>6,7</sup>.

L'avènement du scanner et de l'échographie ont grandement simplifié l'identification des membres atteints d'une même famille dans les années 1970-1980 <sup>8-12</sup>, avant que l'IRM ne devienne un élément clé du dépistage cérébelleux et de la moelle épinière.

Dans les années 1980, des translocations chromosomiques sont identifiées dans le bras court du chromosome 3, sur le tissu tumoral de malades porteurs de carcinomes rénaux familiaux sans hérédité VHL identifiée <sup>13-15</sup>. Le gène *VHL* a été définitivement identifié en 1993, en position **3p25-26** sur le chromosome 3 <sup>1</sup>.



Localisation du gène *VHL*, région 3p25-26, bras court du chromosome 3  
(*The VHL Handbook 2015* ; Illustration Karen Barnes, Stansbury Ronsaville Wood, Inc., pour Howard Hughes Medical Institute, publié dans *Blazing a Genetic Trail*, 1991)

En 1995, Iliopoulos affirme le rôle **suppresseur de tumeur** de la protéine VHL (pVHL). La réintroduction d'une protéine pVHL sauvage dans une lignée cellulaire de carcinome rénal à cellules claires VHL-négative, ne montre aucun effet sur la croissance cellulaire *in vitro*. La pVHL sauvage inhibe en revanche la capacité à former des tumeurs chez la souris et rétablit la capacité des cellules à sortir du cycle cellulaire <sup>16</sup>.

Parallèlement, des études biochimiques montrent l'existence d'un complexe tertiaire associant pVHL aux Elongin B et C (complexe VCB) <sup>17</sup> et Iwai démontre en 1999 que le complexe



VCB-CR (pVHL – Elongin C – Elongin B – Cullin 2 – RBX1) a un rôle d'**ubiquitine ligase E3**, crucial dans la régulation de HIF<sup>18</sup>.

## 1.2. Épidémiologie

La maladie de von Hippel-Lindau touche un enfant sur 36 000 à 45 000 naissances vivantes et se transmet de manière autosomique dominante ; sa prévalence est estimée à une personne sur 38 000 à 91 000<sup>19,20</sup>. Elle a une expression variable et une pénétrance incomplète, âge-dépendante<sup>19,21,22</sup>. Les premières manifestations cliniques peuvent apparaître dans l'enfance, à l'adolescence ou à l'âge adulte, mais sont en moyenne constatées vers l'âge de 26 ans<sup>19</sup>.

## 1.3. Présentation clinique

La maladie de von Hippel-Lindau se manifeste par diverses lésions, comprenant des phéochromocytomes et paragangliomes, des lésions rénales bénignes ou cancéreuses, des hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central (SNC), des cystadénomes séreux et tumeurs neuroendocrines du pancréas, des tumeurs du sac endolymphatique (TSEL), et des cystadénomes papillaires de l'épididyme ou du ligament large<sup>5,19,20,23</sup>.

		Age moyen (écart-type) d'apparition en années	Fréquence chez les patients (%)
<i>Lésions du système nerveux central</i>			
Hémangioblastome de rétine	(Ong et al., 2007; Webster et al., 1998; Wong et al., 2008a)	25–37 (9–84)	15–73%
Tumeur sac endolymphatique	(Butman et al., 2007; Choo et al., 2004; Manski et al., 1997)	22–40 (11–63)	3–16%
Hémangioblastome cérébelleux	(Maher et al., 1990a, b; Ong et al., 2007; Poulsen et al., 2010)	29–30 (13–61)	35–79%
Hémangioblastome tronc cérébral	(Filling-Katz et al., 1991; Poulsen et al., 2010; Wanebo et al., 2003)	25–38 (16–60)	4–22%
Hémangioblastome de la ME	(Maher et al., 1990b; Ong et al., 2007; Poulsen et al., 2010)	33–34 (8–60)	7–53%
Hémangioblastome supratentorial	(Maddock et al., 1996; Peyre et al., 2010; Poulsen et al., 2010)	20–29 (14–48)	1–7%
<i>Lésions viscérales</i>			
Carcinome cell. rénales	(Maher et al., 1990a, b; Ong et al., 2007)	40–45 (20–69)	30–70%
Kyste rénal	(Maddock et al., 1996; Poulsen et al., 2010)	34–39 (12–64)	60%
Phéochromocytome	(Binderup et al., 2013; Lonser et al., 2003a; Walther et al., 1999)	20–29 (5–62)	16%
Tumeur neuroendocrine du pancréas	(Charlesworth et al., 2012; Hough et al., 1994; Igarashi et al., 2014)	32–38 (16–68)	15–56%
Kyste pancréas	(Charlesworth et al., 2012; Hough et al., 1994; Igarashi et al., 2014)	29–37 (12–63)	21–72%
Cystadénome épидидymaire	(Gruber et al., 1980; Lonser et al., 2003a)	24 (10–37)	25%

Age d'apparition et fréquence des lésions associées à la maladie de von Hippel-Lindau  
d'après Chittiboina et al., 2015<sup>20</sup>

## Phéochromocytomes et paragangliomes

Le phéochromocytome est une tumeur surrenalienne et le paragangliome une tumeur extra-surrenalienne, partageant la même histologie selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017. Leur incidence est d'environ 0,6 cas pour 100 000 personnes-années. Ils

apparaissent généralement dans la deuxième décennie de la vie (âge moyen 18-20 ans) et sont rarement malins (1-5%)<sup>20,24</sup>.

Ces lésions sont fréquentes dans la maladie de von Hippel Lindau et peuvent apparaître de façon très **précoce** dans la petite enfance<sup>25-27</sup>. Les phéochromocytomes sont souvent **multiples** et **non sécrétants**<sup>28-34</sup>. Les paragangliomes présents dans la région carotidienne, jugulaire et les tissus péri-aortiques sont rares dans la maladie de VHL.

Les phéochromocytomes de la maladie de VHL produisent un excès de noradrénaline et peuvent rester longtemps **asymptomatiques**, ou entraîner une hypertension artérielle (paroxystique ou chronique), des céphalées, sueurs, palpitations, une tachycardie, une pâleur ou des nausées<sup>7,35</sup>. Ils peuvent être à l'origine de **crises hypertensives** chez les enfants de moins de 10 ans.

Le traitement de référence des phéochromocytomes symptomatiques est l'ablation chirurgicale après blocage alpha-adrénergique approprié<sup>36</sup>. Il est essentiel de suivre les protocoles établis pour supprimer la production de catécholamines dans la période préopératoire et de maintenir une surveillance postopératoire adaptée pendant plusieurs semaines.

### **Kystes et carcinomes rénaux**

On retrouve des kystes rénaux multiples et/ou carcinomes rénaux chez environ deux tiers des patients VHL. Les carcinomes rénaux (CCR) sont souvent **multifocaux et bilatéraux**. Ils peuvent survenir simultanément aux kystes ou de novo à partir d'un parenchyme rénal sain. Bien que les kystes rénaux puissent être bénins, il peut s'agir de **lésions de pré-malignité** : en effet une composante solide, dans un kyste rénal d'apparence bénigne, contient presque toujours des cellules cancéreuses<sup>37</sup>.

Les cancers rénaux de la maladie de VHL sont majoritairement des **carcinomes à cellules claires** et surviennent rarement avant l'âge de 20 ans<sup>7,19,38</sup>.

Leur cinétique de croissance a été décrite dans une série de 64 patients porteurs de maladie de VHL, présentant au total 96 tumeurs rénales (54 patients traités, 10 patients sous surveillance active). Le taux de croissance moyen des tumeurs était de 4,4 mm/an (écart-type 3,2, médiane 4,1 mm/an) et le temps moyen de doublement du volume était de 25,7 mois (ET 20,2, médiane 22,2 mois)<sup>39</sup>.

Les tumeurs rénales solides de moins de **3 cm** de diamètre ont généralement un faible potentiel métastatique et peuvent être surveillées en toute sécurité tant qu'elles restent stables<sup>40-43</sup>. Les techniques d'épargne néphronique, en particulier la cryoablation et la radiofréquence, doivent être prioritaires chaque fois que possible et peuvent permettre l'éradication de multiples petites tumeurs tout en minimisant les conséquences sur le tissu rénal sain. La **néphrectomie partielle** semble aussi efficace que la néphrectomie totale pour le stade précoce du carcinome rénal, et les néphrectomies partielles répétées peuvent être possibles chez des patients soigneusement sélectionnés pour préserver le parenchyme rénal et éviter la dialyse<sup>44</sup>. Le taux de récurrence carcinomateuse après chirurgie rénale est d'environ 30% à cinq ans et 85% à dix ans<sup>44</sup>.

### Hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central

Les hémangioblastomes sont les lésions les plus fréquentes de la maladie de von Hippel-Lindau, touchant 60 à 84% des patients. On les retrouve essentiellement dans le cervelet, la moelle épinière et la rétine<sup>7,45</sup>.

Les **hémangioblastomes du SNC** sont des tumeurs bénignes bien circonscrites, richement vascularisées, qui n'entraînent pas d'envahissement local ou métastatique. Ils peuvent être à l'origine de symptômes hémorragiques ou d'un effet de masse sur les structures adjacentes. Contrairement aux hémangioblastomes sporadiques, isolés et tardifs, ceux de la maladie de VHL sont plutôt **infra-tentoriels, multiples et précoces**<sup>46</sup>.

En 2003, l'étude de 160 patients porteurs de maladie de VHL, présentant au total 655 hémangioblastomes distincts, retrouvait 51 % de lésions dans la moelle épinière, 38 % dans le cervelet, 10 % dans le tronc cérébral et 2 % de lésions supra-tentorielles<sup>45</sup>.

En 2014, le suivi de 225 patients VHL porteurs de 1921 hémangioblastomes du SNC, a montré une stabilité en taille de 51 % des lésions. Parmi les 49 % restants, 72 % ont connu une croissance progressive mais irrégulière, 6 % une croissance linéaire et 22 % une croissance exponentielle. La **croissance imprévisible** des hémangioblastomes impose donc une surveillance continue du SNC dans la maladie de von Hippel-Lindau<sup>47</sup>. La surveillance et le traitement doivent être adaptés au nombre et à la vitesse de progression des lésions.

Les hémangioblastomes du SNC n'étant pas toujours progressifs et du fait de leur caractère souvent multiple ou récidivant, leur prise en charge doit **limiter les interventions chirurgicales**

et tenir compte de la morbidité du traitement <sup>45-48</sup>. Les petites lésions asymptomatiques peuvent bénéficier d'une surveillance active. La radiothérapie conventionnelle fractionnée ou stéréotaxique peut jouer un rôle dans le traitement des lésions difficilement accessibles par voie chirurgicale <sup>49,50</sup> mais n'est pas recommandée en première intention <sup>50</sup> : lorsqu'un traitement est nécessaire, la chirurgie reste considérée comme traitement de référence <sup>51</sup>.

Les **hémangioblastomes rétiens** sont souvent la manifestation la plus précoce de la maladie<sup>52</sup>. Ils sont histologiquement similaires aux hémangioblastomes du SNC et se trouvent généralement dans la rétine périphérique et/ou juxtapapillaire. Dans la maladie de von Hippel Lindau, ils sont souvent **précoces, multifocaux et bilatéraux**<sup>53,54</sup>, comparés aux lésions sporadiques. La perte visuelle est généralement causée par une exsudation de la tumeur provoquant un œdème rétinien ou par des effets de traction à l'origine de stries et de distorsions rétiniennes <sup>52</sup>. Les hémorragies parfois associées peuvent également entraîner un décollement de rétine ou un glaucome, voire une perte de vision.

La photocoagulation au laser et la cryothérapie sont les traitements privilégiés car efficaces dans plus de 70 % des cas, généralement sans récurrence<sup>55</sup>. La thérapie photodynamique ou la radiothérapie par faisceau externe peuvent également être envisagées en deuxième intention <sup>56</sup>.

### Tumeurs et kystes pancréatiques

La maladie de von Hippel-Lindau s'associe à différents types de lésions pancréatiques. Dans une étude multicentrique portant sur 158 patients issus de 94 familles, 77 % présentaient des lésions pancréatiques, dont 70% de kystes, 9% de cystadénomes séreux et 9% de tumeurs neuroendocrines <sup>57</sup>. Dans une autre série de 633 patients atteints de VHL, des tumeurs neuroendocrines ont été identifiées chez 108 d'entre eux (17 %) <sup>58</sup>.

Jusqu'à 72 % des patients examinés présentent des kystes pancréatiques à l'autopsie <sup>59</sup>. Les kystes sont souvent **multiples** (84 %) et **asymptomatiques** (94%). Les cystadénomes séreux sont des lésions multiloculaires du pancréas, généralement bénignes et asymptomatiques. Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (PanNET) sont présentes chez 15 à 56 % des patients VHL selon les études <sup>20,59</sup> ; elles peuvent devenir malignes et métastaser chez 8 % des patients <sup>58</sup>.

Les kystes et cystadénomes peuvent être totalement asymptomatiques, entraîner des déficits exocrine ou endocrine en remplaçant le tissu pancréatique sain, ou être à l'origine de compressions intestinales ou des voies biliaires symptomatiques <sup>58,60,61</sup>.

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas peuvent entraîner un syndrome fonctionnel par sécrétion de VIP, d'insuline etc.<sup>57</sup>, mais la plupart se développent lentement et restent longtemps asymptomatiques. Beaucoup de ces lésions sont diagnostiquées de manière **fortuite** lors de la surveillance du VHL<sup>58</sup>.

La transformation maligne ou l'apparition de **métastases** sont de mauvais pronostic (survie moyenne de 1 à 3 ans)<sup>62</sup>, les métastases hépatiques étant plus fréquentes. Dans une série de 108 patients atteints de tumeurs neuroendocrines, neuf (8 %) présentaient une maladie métastatique<sup>58</sup>. Une taille tumorale supérieure à **3 cm** et un temps de doublement inférieur à 500 jours ont été décrits comme facteurs de mauvais pronostic<sup>58,59</sup>.

Si le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas est prioritairement chirurgical dans la maladie de von Hippel-Lindau, la résection est généralement réservée aux lésions de plus de 3 cm de diamètre situées dans le corps ou la queue du pancréas, ou plus de 2 cm dans la tête du pancréas<sup>58,63</sup>. Les petites lésions asymptomatiques peuvent être surveillées par imagerie à intervalles d'un an.

### Tumeurs du sac endolymphatique de l'oreille interne

Les tumeurs du sac endolymphatique sont des lésions très vasculaires qui se développent dans la partie postérieure de l'os temporal. Elles se manifestent cliniquement par une **perte d'audition**, des **acouphènes**, des **vertiges** et plus rarement, par une faiblesse des muscles faciaux<sup>64-67</sup>. Leur incidence est d'environ 15 % dans la maladie de VHL<sup>68-70</sup>.

Trois mécanismes ont été décrits pour expliquer les symptômes associés aux tumeurs du sac endolymphatique<sup>67</sup> :

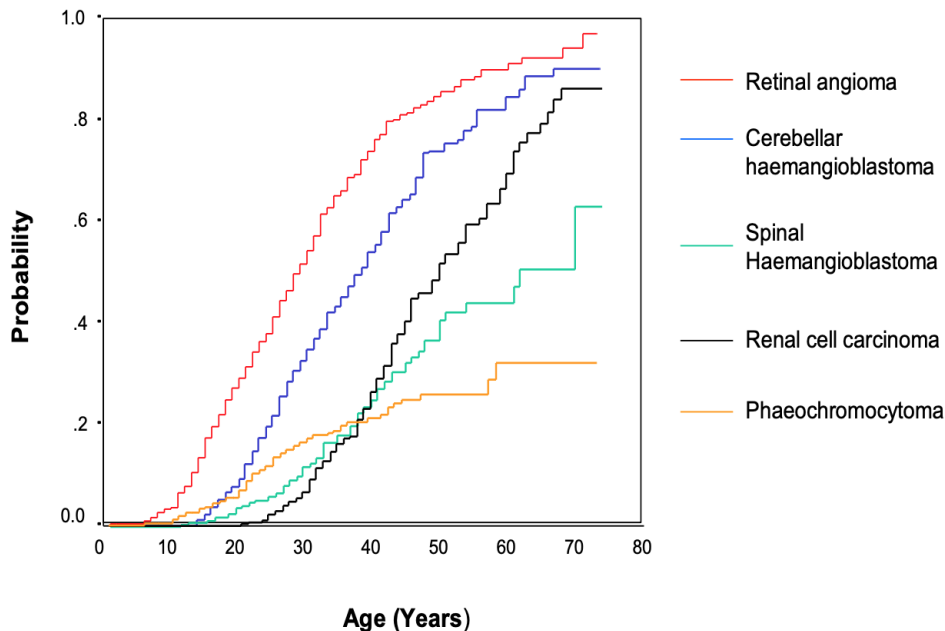
- envahissement de la capsule otique entraînant la destruction du labyrinthe membraneux et la perturbation du flux endolymphatique
- perte auditive brutale et irréversible sur hémorragie intra-labyrinthique
- perte auditive progressive avec acouphènes et vertiges, sur blocage de la résorption liquidienne du sac endolymphatique (hydrops).

Le traitement des tumeurs du sac endolymphatique est principalement chirurgical<sup>71-73</sup>. La radiothérapie stéréotaxique peut jouer un rôle dans les maladies récidivantes<sup>74</sup>. Les implants cochléaires peuvent être une option pour les patients présentant une perte auditive secondaires à l'apparition de tumeurs bilatérales<sup>75</sup>.

## Adénomes papillaires kystiques de l'épididyme et du ligament large

Dans la maladie de VHL, on retrouve des cystadénomes papillaires de l'épididyme chez l'homme et du ligament large chez la femme <sup>76</sup>.

Les kystes épидидymaires uniques sont courants dans la population générale et ne devraient pas faire suspecter une maladie de VHL en l'absence d'autres atteintes caractéristiques. A l'inverse, les **cystadénomes papillaires bilatéraux** sont presque **pathognomoniques** de la maladie de VHL<sup>7,77</sup>. Les cystadénomes papillaires du ligament large sont asymptomatiques chez la plupart des patientes, leur incidence réelle est donc inconnue <sup>78,79</sup> ; ils entraînent parfois des douleurs, dyspareunies ou ménorragies.



Age d'apparition des différentes lésions dans la maladie de von Hippel-Lindau

D'après Ong et al, 2007 <sup>22</sup>

## 1.4. Diagnostic

La maladie de von Hippel Lindau est **suspectée sur des critères cliniques et confirmée par la présence d'une mutation germinale du gène *VHL*** <sup>7,80</sup>.

Les manifestations caractéristiques prises en compte sont les hémangioblastomes (SNC et rétine), les tumeur du sac endolymphatique, le carcinome rénal, les phéochromocytomes/paragangliomes, les tumeurs neuroendocrines ou kystes pancréatiques multiples <sup>7,20,21,81</sup>.

Le diagnostic clinique est affirmé si le patient présente

- au moins deux hémangioblastomes du système nerveux central (dont rétine)
- au moins un hémangioblastome du système nerveux central et une autre manifestation caractéristique
- au moins une des manifestations caractéristiques ci-dessus et une mutation pathogène du gène *VHL* ou un membre de la famille au 1er degré porteur de maladie de von Hippel Lindau.

Le test génétique est généralement effectué par séquençage de l'ADN des lymphocytes du sang périphérique, par séquençage exonique basé sur des amorces ou par séquençage NGS (Next generation sequencing). La perte du nombre de copies du gène est évaluée par lecture des données du NGS <sup>82</sup> ou confirmée directement par micro-réseau chromosomique ciblé et/ou amplification MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)<sup>83</sup>. Devant une ou plusieurs lésions suspectes, les tests génétiques comprennent désormais des panels multigéniques incluant le gène *VHL* <sup>84</sup>.

Les patients suspects de maladie de *VHL* doivent être orientés vers des **centres spécialisés** pour évaluation, conseil génétique et diagnostic définitif, même en l'absence d'antécédents familiaux. Les centres agréés français sont énumérés sur le site web du réseau PREDIR (Prédispositions aux tumeurs du Rein) et de l'association **VHL France**. Les centres internationaux sont répertoriés sur le site de la **VHL Alliance** (approuvés pour les normes de soins développées par le conseil médical consultatif de la *VHL Alliance*).

## 1.5. Recommandations de surveillance clinique

### Recommandations françaises (PREDIR / VHL France)

Les recommandations de surveillance du Réseau PREDIR et de l'association VHL France ont été mises à jour en août 2018. Elles préconisent pour les patients asymptomatiques un suivi adapté en fonction de l'âge.

**A partir de 5 ans :** échographie abdominale, examen du fond d'œil dilaté et dosage des métanéphrines urinaires ou plasmatiques de façon annuelle ; audiogramme tous les 2 ans.

**A partir de 15 ans :** première IRM du SNC (encéphale et rachis) systématique, à renouveler tous les 2 ans en l'absence de lésion ou tous les ans en cas de lésions à surveiller, la fréquence pouvant être adaptée en fonction de la taille et du nombre de lésions et de l'avis neurochirurgical. Échographie abdominale, examen du fond d'œil dilaté, dosage des métanéphrines urinaires ou plasmatiques annuels ; audiogramme tous les 2 ans.

**A partir de 18 ans :** première IRM abdominale systématique puis alternance annuelle avec une échographie abdominale en l'absence de lésion. Si une ou des lésions sont détectées, la fréquence des IRM peut être annuelle ou à adapter en fonction de la taille et du nombre des lésions. Un scanner abdominal n'est recommandé qu'en cas de lésion à mieux caractériser ou en pré-chirurgical. L'IRM du SNC, le dosage des métanéphrines urinaires ou plasmatiques, l'examen du fond d'œil dilaté et l'audiogramme sont à poursuivre selon les recommandations précédentes.

L'échographie testiculaire n'est recommandée chez l'homme qu'en cas de symptômes. De même, l'échographie ou IRM pelviennes peuvent être nécessaires pour compléter les imageries abdominales précédentes en cas de symptômes ou lésion du ligament large de découverte fortuite.



## Ailleurs dans le monde

### Aux États-Unis

La VHL Alliance propose des recommandations de suivi **mises à jour en 2020** :

Surveillance Modality (Tumors being screened)	AGE <sup>1</sup>						Pregnancy <sup>11</sup>
	<5 years	Beginning at age 5y	Beginning at age 11y	Beginning at age 15y	Beginning at age 30y	Beginning at age 65y <sup>1</sup>	
History and Physical Examination <sup>2</sup>	Yearly from age 1 year	Yearly	Yearly	Yearly	Yearly	Yearly	Prior to conception <sup>11</sup>
Blood Pressure and Pulse (Pheochromocytomas/paragangliomas)	Yearly from age 2 years	Yearly	Yearly	Yearly	Yearly	Yearly	Prior to conception <sup>11</sup>
Dilated Eye Examination <sup>3</sup> (Retinal Hemangioblastomas)	Every 6-12 months, beginning before age 1 year	Every 6-12 months	Every 6-12 months	Every 6-12 months	Yearly	Yearly	Prior to conception, then Every 6-12 months <sup>11</sup>
Metanephrines <sup>4</sup> (Pheochromocytomas/paragangliomas)	—	Yearly	Yearly	Yearly	Yearly	Stop routine <sup>1</sup>	Prior to conception <sup>11</sup>
MRI Brain and Spine w/w/o Contrast <sup>5,6,7</sup> (CNS Hemangioblastomas)	—	—	Every 2 years <sup>8</sup>	Every 2 years <sup>8</sup>	Every 2 years <sup>8</sup>	Stop routine <sup>1</sup>	Prior to conception <sup>11</sup>
Audiogram (Endolymphatic sac tumors)	—	—	Every 2 years	Every 2 years	Every 2 years	Stop routine <sup>1</sup>	—
MRI Abdomen w/w/o Contrast <sup>5,6,7</sup> (Renal cell carcinomas, Pheochromocytomas/paragangliomas, Pancreatic neuroendocrine tumors/cysts)	—	—	—	Every 2 years <sup>9</sup>	Every 2 years <sup>9</sup>	Stop routine <sup>1</sup>	Prior to conception <sup>11</sup>
MRI Internal Auditory Canal <sup>10</sup> (Endolymphatic sac tumors)	—	—	—	Once	—	—	No specific changes

d'après <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/2020/07/Active-Surveillance-Guidelines-2020-2.pdf>

- Au-delà de 65 ans, pas de dépistage biologique et d'imagerie systématique des patients asymptomatiques, n'ayant jamais eu de manifestation spécifique de la maladie.
- Selon l'âge et les antécédents : examen neurologique, interrogatoire, tests auditifs et neurovestibulaires, symptômes visuels, recherche de signes associés à un excès de catécholamines (céphalées, palpitations, sueurs, hyperactivité, anxiété, polyurie, douleurs abdominales).
- Fond d'œil dilaté tous les 6 à 12 mois en fonction de la qualité de l'examen obtenu (en particulier chez un enfant). Selon la clinique, envisager un examen sous anesthésie chez les jeunes enfants pour lesquels un examen oculaire satisfaisant ne peut être obtenu.
- Métanéphrines plasmatiques (de préférence, car plus grande sensibilité) ou urinaires des 24 heures.
- IRM du SNC avec injection de gadolinium, pouvant être obtenue en même temps que l'IRM abdominale et effectuées sous anesthésie, en particulier chez les enfants.
- Selon les contre-indications, l'ordre de priorité d'imagerie suivant s'applique :
- IRM (avec et sans contraste) > IRM sans contraste > TDM (avec contraste > sans contraste) > Échographie (reins, surrénales et pancréas) > Écho-endoscopie (pancréas).
- En l'absence d'hémangioblastomes du SNC, surveillance tous les 2 ans. Si des hémangioblastomes sont présents et qu'il y a une augmentation taille ou des symptômes associés, les IRM doivent être effectuées chaque année ou plus.

- Si aucune lésion rénale n'est présente lors de l'examen initial, poursuivre la surveillance tous les deux ans. Si de petites tumeurs (< 3 cm) sont détectées, renouveler l'IRM tous les 3 à 6 mois pour déterminer la stabilité. Une fois que la stabilité a été déterminée sur 3 IRM consécutives, envisager d'étendre la surveillance (tous les 2 ans). Si la masse rénale est > 3 cm, envisager de consulter un urologue.
- IRM haute résolution (tranche de 1 mm d'épaisseur) du canal auditif interne après l'âge de 15 ans (une fois que les os temporaux sont matures), qui devrait être ajoutée à l'IRM du SNC réalisée entre 15 et 20 ans.
- Cette surveillance devrait idéalement être effectuée avant tout projet de grossesse. Les IRM effectuées pendant la grossesse doivent être sans contraste

## **En Europe**

Les recommandations de surveillance du **Danemark de 2013** sont résumées ci-dessous, et s'appliquent aux organes asymptomatiques <sup>81</sup>. Lorsqu'un organe est atteint, un programme de suivi spécifique est mis en place.

### De 0 à 4 ans

- Examen clinique annuel par un pédiatre
- Fond d'œil annuel en dilatation

### De 5 à 14 ans : idem et

- Métanéphrines et normétanéphrines plasmatiques annuelles
- Examen auditif annuel
- Une IRM du SNC et une échographie de l'abdomen (reins, glandes surrénales, pancréas, foie) idéalement entre 8 et 14 ans.

### A partir de 15 ans

- Fond d'œil annuel en dilatation
- Examen neurologique annuel (par un neurologue ou un neurochirurgien)
- Tous les deux ans : IRM du SNC, dont oreille interne
- IRM annuelle de l'abdomen (reins, glandes surrénales, pancréas, foie)
- Métanéphrines, normétanéphrines plasmatiques et chromogranine A annuelles
- Examen auditif annuel

Le protocole de surveillance des **Pays-Bas** comprend en **2019** <sup>85</sup> :

- IRM biannuelle du système nerveux central (y compris de la moelle épinière depuis 1991),
- consultation ophtalmologique annuelle
- imagerie annuelle de l'abdomen : depuis 1985, une échographie abdominale annuelle et depuis 2010, une IRM abdominale biannuelle et si nécessaire une échographie abdominale en alternance
- métanéphrines plasmatiques et/ou urinaires annuelles<sup>85</sup>

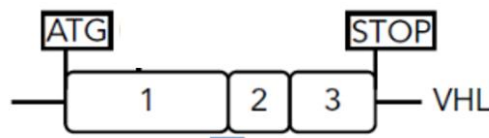
## 2. Fondements moléculaires de la maladie de von Hippel-Lindau

### 2.1. Le gène *VHL*

#### Description du gène et processus de mutation

La maladie de von Hippel-Lindau est une maladie **autosomique dominante**, généralement due à l'inactivation **héréditaire** d'un allèle du gène *VHL*, suppresseur de tumeur localisé en position 3p25-26 du chromosome 3<sup>1,16,20</sup>. Toutefois, jusqu'à 20 % des cas rapportés sont dus à des mutations **de novo** et n'ont aucun antécédent familial <sup>86</sup>.

Le gène *VHL* est très bien conservé d'une espèce à l'autre<sup>87</sup>. Il possède trois principaux exons, décrits il y a une trentaine d'années : **E1** situé à 340 pb du codon d'initiation ATG ; **E2** à 123 pb d'ATG ; et **E3** à 179 pb d'ATG, au niveau du codon STOP <sup>1</sup>.

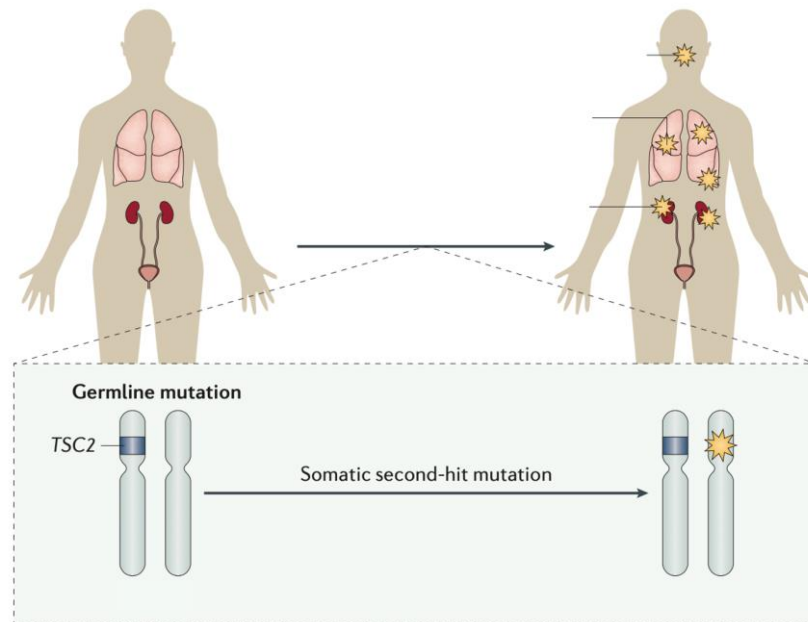


Représentation schématique du gène *VHL*, tel que décrit en 1993  
d'après Lenglet et al, 2018 <sup>88</sup>

Un nouvel **exon cryptique E1'** situé à 259 pb du codon d'initiation a été décrit en 2018 par Lenglet et al. <sup>88</sup>. L'étude d'une cohorte internationale multicentrique de 1167 patients dont le test génétique était considéré comme négatif, a permis de constater que les mutations de l'exon cryptique E1' contribuent à 1,32 % (1/76) des atteintes de la cohorte dite "VHL-like" (présentation clinique typique sans mutation retrouvée) et à 0,11 % (1/946) de la cohorte "paragangliome seul"<sup>89</sup>.

L'étude de l'âge d'apparition des hémangioblastomes cérébelleux et carcinomes rénaux chez des patients *VHL* <sup>90</sup> puis la mise en évidence d'une inactivation somatique dans le carcinome

rénal à cellules claires et autres tumeurs du spectre VHL, ont permis de confirmer un développement tumoral selon le « **two-hit model** » décrit par Knudson en 1971<sup>91</sup> : l'inactivation germinale du premier allèle d'un sujet malade est suivie d'une inactivation somatique du deuxième allèle, pouvant survenir tout au long de la vie d'un patient porteur de maladie de von Hippel-Lindau<sup>90,92-95</sup> sous l'influence de son environnement<sup>96</sup>.



« Two-hit model » de Knudson  
(ici représenté dans le cadre de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville)  
*modifié d'après Henske et al., 2016<sup>97</sup>*

### Mosaïcisme somatique

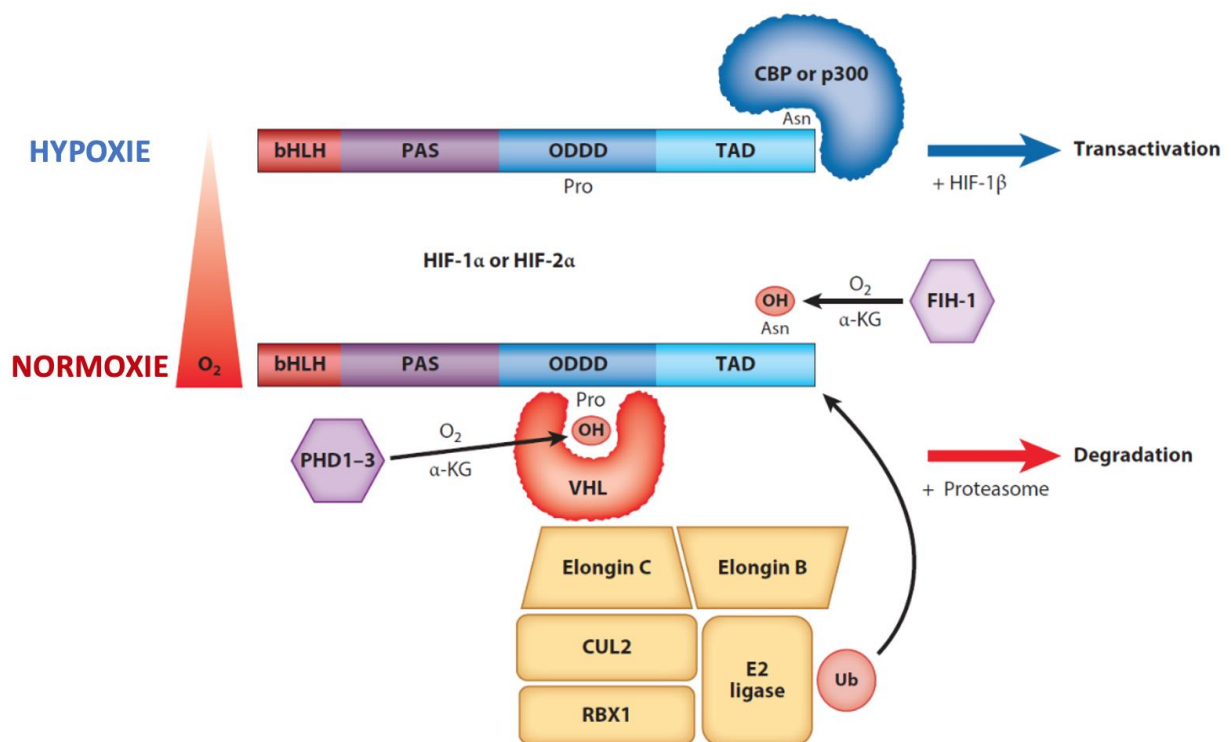
Avec la démocratisation des techniques de NGS (Next Generation Sequencing) dont la sensibilité est plus élevée, un certain nombre de cas considérés comme génétiquement négatifs se sont avérés être des mosaïques d'un variant pathogène connu du gène *VHL* (coexistence de cellules normales et mutées par survenue d'une mutation somatique pendant le développement embryonnaire). De faibles taux de mosaïcisme suffisent à donner une présentation clinique typique de la maladie de von Hippel-Lindau<sup>98-100</sup>.

Chez les patients atteints de mosaïcisme somatique, le risque pour la descendance dépend de l'atteinte ou non du tissu germinatif, bien que cela ne puisse pas être déterminé cliniquement. Les patients concernés doivent donc être informés du risque de transmission à la descendance pouvant aller jusqu'à 50%, et du fait que tout enfant atteint héritera de la mutation dans 100 % de ses cellules, avec des manifestations de la maladie potentiellement plus graves que son parent.

## 2.2. La protéine VHL


Le gène *VHL* code pour la protéine VHL (pVHL) qui agit dans le noyau ou le cytoplasme selon la densité cellulaire<sup>101,102</sup>. pVHL est impliquée dans **l'ubiquitinylation et la dégradation protéasomique** : elle agit comme sous-unité de recrutement des protéines cibles dans le complexe ubiquitine-ligase E3 et est impliquée dans la répression transcriptionnelle par recrutement de HIF (Hypoxia Inducible Factor). Au-delà de la maladie de von Hippel-Lindau, une perte de fonction de la protéine VHL a été mise en évidence dans différentes **tumeurs sporadiques** : hémangioblastomes cérébelleux, phéochromocytomes ou carcinome rénal à cellules claires<sup>16,35,46</sup>.

### Régulation de la dégradation de HIF



Régulation de la dégradation de HIF et transactivation par hydroxylation oxygène-dépendante, d'après Semenza et al, 2020<sup>103</sup>

En conditions normoxiques<sup>7,103,104</sup> :

- Deux résidus proline (Pro) sont hydroxylés dans le domaine ODDD (Oxygen Dependant Degradation Domain) de HIF1α ou HIF2α (  ) par les protéines **PHD1-3** (Prolyl Hydroxylase Domain), permettant la **liaison de pVHL à HIF**.
- pVHL **recrute un complexe protéine-ubiquitine ligase**, composé d'Elongin B et C, de Cullin 2 (Cul2), de Ring-box 1 (RBX1) et d'une E2 ligase.
- Ce complexe **ubiquitinye HIF-α** et entraîne sa **dégradation** par le protéasome.

- En parallèle, **FIH-1** (factor inhibiting HIF-1) hydroxyle un résidu asparagine (Asn) dans le domaine de transactivation (TAD) des sous-unités de HIF- $\alpha$ , ce qui bloque la liaison des protéines coactivatrices p300 et CBP (CREB binding protein).

En situation d'hypoxie <sup>7,103,104</sup>:

- L'activité catalytique des PHD et de FIH-1 est inhibée.
- Stabilisation et activation des sous-unités HIF- $\alpha$ , qui s'hétérodimérisent avec la sous-unité HIF-1 $\beta$  par interaction des domaines basiques hélice-boucle-hélice (bHLH) et PAS (Per-Arnt-Sim) pour former des protéines capables de se lier à l'ADN et d'activer la transcription.

De nombreux effets suppresseurs de tumeur de pVHL pourraient résulter de la dégradation de HIF. Dans des circonstances normales, HIF peut coordonner la réponse de la cellule à l'hypoxie. Par régulation transcriptionnelle, HIF augmente l'absorption du glucose et augmente l'expression de facteurs pro-angiogéniques, facteurs de croissance et pro-mitotiques, notamment PDGF $\beta$ , érythropoïétine, VEGF (dont le lien pourrait expliquer la nature hautement vasculaire des tumeurs associées à la maladie de von Hippel-Lindau) et TGF $\beta$  (puissant facteur mitotique) <sup>7,105</sup>.

Hormis les effets associés à la dégradation de HIF, pVHL est impliquée dans l'assemblage et la régulation de la matrice extracellulaire, la stabilisation des microtubules, la régulation de l'apoptose, le contrôle de la sénescence cellulaire et la régulation transcriptionnelle <sup>106</sup>. Les mécanismes exacts favorisant le développement tumoral indépendamment de HIF sont encore peu connus.

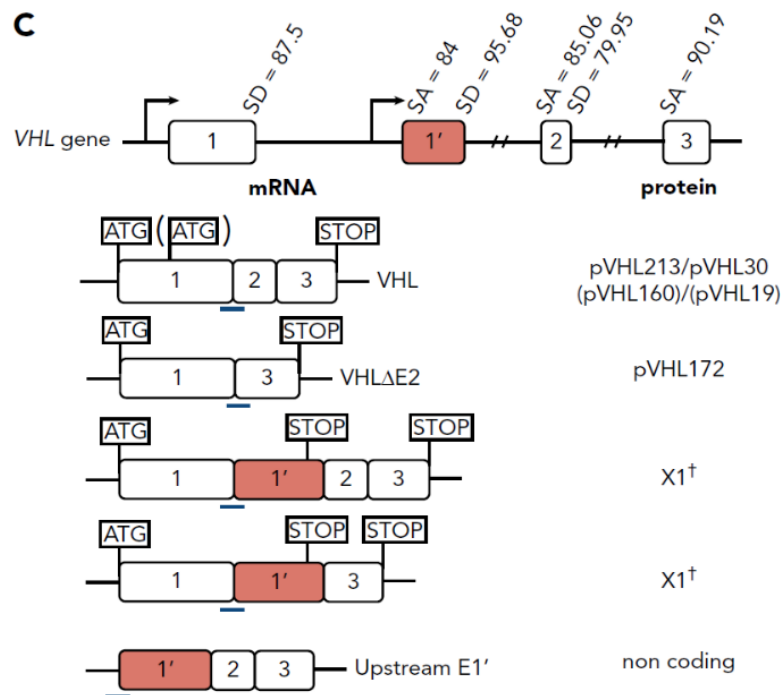
### Isoformes de pVHL

Selon l'épissage, les associations d'exons sont à l'origine de plusieurs isoformes de pVHL (pVHL-213, pVHL-160, pVHL-172 et pVHL-X1) <sup>88,106</sup>.

- 1) **pVHL-213 (aussi appelée pVHL-30)** comprenant 213 acides aminés, est l'isoforme la plus longue (30 kDa) et englobe les exons 1, 2 et 3 (E1E2E3). L'ARNm complet du gène *VHL* code pour cette isoforme.
- 2) **pVHL-160 (aussi appelée pVHL-19)** comprend 160 acides aminés, a une masse atomique de 19 kDa et est dépourvue d'exon 2 (E1E3). Elle donne une protéine plus courte en raison de l'initiation de la traduction à partir d'un site de départ interne <sup>107</sup>. Il lui manque un domaine de répétition d'acides pentamériques N-terminal de 53 AA.

Des essais précoces suggèrent que pVHL-213 et pVHL-160 ont des effets similaires et ont toutes deux une activité suppresseur de tumeur *in vivo*<sup>108</sup>. Les variants perte de fonction ayant un impact sur ces isoformes sont pathogènes ; aucun phénotype n'a été associé aux variants n'altérant que la forme longue<sup>100,109</sup>.

- 3) **pVHL-172** est issue de la traduction des exons E1E3, avec une expression généralement faible et une altération possible de la fonction suppresseur de tumeur par perturbation du domaine de liaison à HIF<sup>110,111</sup>.
- 4) **pVHL-X1**, dernière isoforme décrite, est une forme épissée de pVHL contenant un exon cryptique. Les isoformes contenant E1 épissée avec E1' peuvent théoriquement coder une protéine appelée X1 de 193 acides aminés (114 aa codés par E1, et 79 aa codés par E1')<sup>88</sup>.

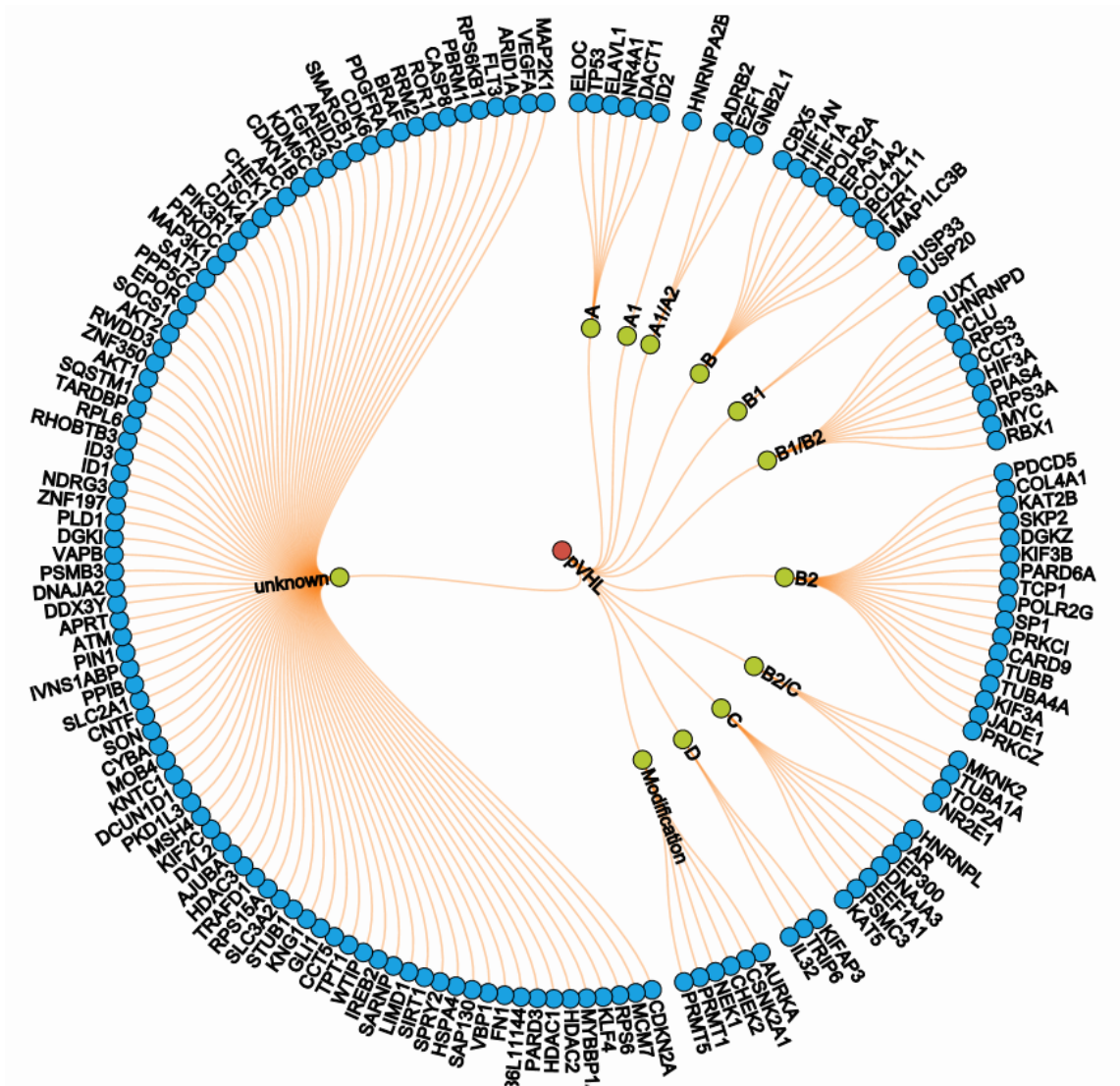


Représentation schématique du gène VHL avec ses exons et produits protéiques  
d'après Lenglet et al, 2018<sup>88</sup>



## Domaines d'organisation de la protéine pVHL

La protéine pVHL peut être sous-divisée en plusieurs domaines qui s'engagent dans des interactions exclusives avec différentes protéines et expliquent partiellement la plasticité de liaison de la protéine <sup>112</sup>.



Représentation de la protéine pVHL (rouge), de ses interfaces de liaison protéique (vert) et interactants connus (bleu)

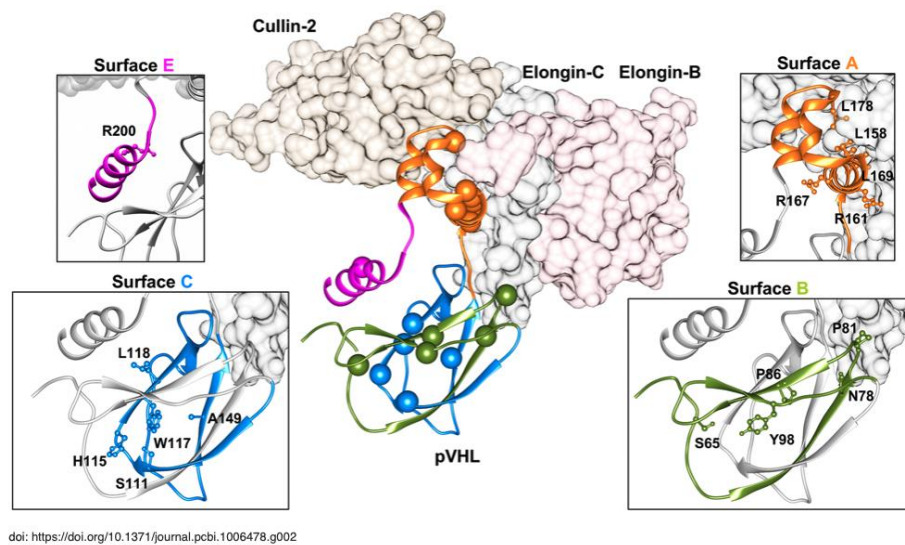
Figure tirée du site <http://vhldb.bio.unipd.it/mutations> <sup>109</sup>

Sur la base des structures 3D de pVHL disponibles, une équipe italienne a récemment proposé le modèle suivant <sup>109,113</sup> :

- l'interface A est importante pour la formation du complexe VCB
- l'interface B forme le site de liaison à HIF-1
- l'interface C participe à l'interaction avec cullin2



- l'interface D est définie par une queue N-terminale accessoire présente uniquement dans l'isoforme la plus longue pVHL-213



Surfaces de la protéine pVHL (orange, vert, bleu, rose) et leurs interactions protéiques  
d'après Minervini et al, 2019<sup>113</sup>

Il existe des « **hot spots** » de mutation sur la protéine pVHL<sup>113,114</sup>, dont la gravité clinique serait liée au domaine d'interaction concerné : les mutations localisées en N-terminal de la protéine sont considérées comme plutôt bénignes, les mutations affectant les domaines  $\alpha$  et  $\beta$  risquent plus fortement d'altérer la structure protéique ou d'en réduire la stabilité<sup>17</sup> (cf. **Figure 6**).

Il existe par ailleurs certains variants pathogènes localisés dans le **promoteur** du gène *VHL*<sup>100,115</sup>, et il a été démontré que des **variants introniques** et mutations synonymes de l'exon 2 pouvaient être à l'origine d'un épissage alternatif pathologique, à l'origine de maladie de von Hippel Lindau, de phéochromocytomes familiaux ou d'une érythrocytose<sup>88,116</sup>

### Types de mutation

Les mutations du gène *VHL* peuvent être classées en délétions/insertions, mutations faux-sens, non-sens et mutations par décalage du cadre de lecture (*frameshift*). Les mutations à l'origine d'une perte de fonction de la protéine se manifestent par une maladie de von Hippel Lindau dans sa forme classique.

Environ 56 % des mutations responsables de maladie de VHL sans phéochromocytome sont des microdélétions/insertions, des mutations non-sens ou des délétions<sup>117</sup>. En revanche, 96%

des mutations de la maladie de VHL avec phéochromocytome sont des mutations de type faux-sens <sup>117</sup>.

Certaines **mutations ponctuelles** produisent une protéine théoriquement fonctionnelle mais sont en réalité associées à des phéochromocytomes/paragangliomes<sup>118-120</sup>.

Les **mutations synonymes** sont communément appelées mutations silencieuses, car on ne s'attend pas à ce qu'elles modifient la fonction des protéines codées. Cependant, de plus en plus de preuves indiquent que ces événements ne sont pas anodins et peuvent contribuer activement aux cancers humains, souvent par modification de l'épissage pré-ARNm <sup>121-124</sup>. Une équipe américaine a notamment montré qu'une mutation VHL synonyme c.414A>G pouvait être à l'origine d'hémangioblastome rétinien pédiatrique en l'absence de phéochromocytome. La mutation c.414A>G se traduit par la mutation protéique p.Pro138Pro. La fonction de la protéine n'est pas complètement abolie, mais l'épissage alternatif (saut d'exon 2) entraîne une modification phénotypique<sup>110</sup>.

Certaines **mutations faux-sens bi-alléliques (homozygotes)** sont à l'origine d'une polycythémie congénitale : c'est le cas de la mutation constitutionnelle p.Arg200Trp dans la forme classique de polycythémie de Chuvash <sup>88</sup>

### 3. Corrélations génotype – phénotype dans la maladie de von Hippel-Lindau

#### Classification VHL

Une classification a été proposée, divisant la maladie de von Hippel-Lindau en type 1 ou type 2 selon la présence ou l'absence de phéochromocytome <sup>117</sup>. Le VHL de type 2 a plus tard été subdivisé en types 2A, 2B et 2C <sup>125</sup>.

- **VHL de type 1** : haut risque de développer des hémangioblastomes de la rétine et du SNC et carcinomes rénaux. On y retrouve rarement des phéochromocytomes.

Les mutations observées sont généralement des délétions d'exons, des variants tronqués ou mutations faux-sens déstabilisant la pVHL <sup>80,100,106,126</sup>.

- **Type 1A** : faible risque de phéochromocytome
- **Type 1B** : faible risque de phéochromocytome et de carcinome rénal

- **VHL de type 2** : risque élevé de développer un phéochromocytome/paragangliome. Les variants pathogènes les plus fréquemment observés sont des mutations faux-sens, souvent à la surface de la protéine pVHL<sup>80,100,106</sup>. Les mutations *VHL* de type 2 sont associées à une diminution de l'apoptose neuronale en réponse à une privation en facteurs de croissance<sup>127</sup>, mécanisme moléculaire favorisant la pathogénèse des phéochromocytomes.
  - o **Type 2A** : présence de phéochromocytome/paragangliome et faible risque de carcinome rénal.
  - o **Type 2B** : présence de phéochromocytome/paragangliome, d'hémangioblastomes et haut risque de carcinome rénal.
  - o **Type 2C** : phéochromocytomes/paragangliomes isolés, sans carcinome rénal ni hémangioblastomes.

Les mutations associées uniquement à des phéochromocytomes (type 2C) ne nuisent pas à la capacité de pVHL à réguler la stabilité des sous-unités HIF- $\alpha$ <sup>127</sup>.

VHL disease subtype	Clinical phenotype	Type of VHL mutation	HIF expression relative to wild type*
1	ccRCC; haemangioblastoma	Deletion, nonsense, frameshift and missense	↑↑↑
2A	Haemangioblastoma; phaeochromocytoma	Missense	↑
2B	ccRCC; haemangioblastoma; phaeochromocytoma	Missense	↑↑
2C	Phaeochromocytoma	Missense	Normal

ccRCC, clear-cell renal cell carcinoma; HIF, hypoxia-inducible factor; VHL, von Hippel–Lindau.  
 \*↑ indicates increased relative to wild type.

**Corrélations entre type de mutation et phénotype dans la maladie de von Hippel Lindau**  
*d'après Gossage, Eisen et Maher, 2015<sup>106</sup>*

### Corrélations entre phénotype et domaine pVHL muté

De nombreuses mutations du gène *VHL* affectent les régions impliquées dans la formation du complexe protéique<sup>113</sup>.

Une équipe italienne a créé la *VHL* database (<http://vhldb.bio.unipd.it/>), regroupant les données moléculaires génotypiques et phénotypiques disponibles dans la littérature<sup>109</sup>. L'analyse de cette base de données a permis de définir 5 domaines d'interaction de la protéine *VHL*, sélectivement impliqués dans les différentes fonctions et liaisons protéiques. Cette équipe a donc récemment publié une analyse *in silico* des associations éventuelles entre domaines de mutations,

interactions protéiques de la protéine VHL et conséquences phénotypiques <sup>113</sup>, cf. 2.2. La protéine VHL/Domains d'organisation de la protéine pVHL.

- 1) Les **surfaces B et C** forment ensemble le **domaine β** de la pVHL, comprenant le site de liaison à HIF-1α. La substitution de résidus des interfaces B et C semble donner des phénotypes similaires, avec des atteintes principalement rénales (cancer, kystes) <sup>113</sup>.
- 2) La **surface A** correspond au **domaine α** de pVHL, nécessaire au maintien de l'interaction avec Elongin-B et -C pour former le complexe VCB. Les mutations de surface A semblent associées à presque tout le spectre des phénotypes VHL <sup>113</sup>.
- 3) La **surface D** est une queue acide accessoire présente uniquement dans l'isoforme pVHL-213. Les mutations de surface D sont principalement associées aux maladies rénales (75,6 %). L'hémangioblastome cérébelleux (6,7 %) est le seul sous-type d'hémangioblastome décrit pour les mutations affectant cette interface. Cela suggère que pVHL-213 pourrait jouer un rôle cérébral spécifique n'ayant pas d'équivalent dans le tissu rétinien <sup>113</sup>.
- 4) Les **mutations C-terminales** sont principalement caractérisées par un syndrome rénal (40,7%) et des phéochromocytomes (18,5%). Les mutations associées aux manifestations non classiques de la maladie de VHL, telles que la polycythémie (14,8 %), le cancer colorectal (14,8 %) et les tumeur gliales (7,4 %) semblent principalement dériver de mutations de cette interface. La région C-terminale pourrait jouer un rôle fonctionnel dans d'autres fonctions pVHL indépendantes de HIF.

#### 4. Objectifs de l'étude

Bien que l'on commence à mieux appréhender les fondements moléculaires et les corrélations génotype-phénotype de la maladie de von Hippel-Lindau, ces connaissances ne sont pas ou peu utilisées en pratique clinique et n'ont actuellement aucun impact sur la prise en charge des patients concernés. Les recommandations de suivi et de prise en charge actuelles sont les mêmes pour tous les porteurs de mutations délétères, malades ou pré-symptomatiques, sans tenir compte de leur profil génétique.

Ce travail a pour objectifs :

1. de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur les corrélations génotype/phénotype dans la maladie de von Hippel-Lindau et de vérifier si ces données s'appliquent dans une cohorte rétrospective de 55 patients pris en charge au CHU de Montpellier, diagnostiqués entre Janvier 1984 et Décembre 2019.
2. d'évaluer nos pratiques de surveillance des patients malades ou pré-symptomatiques selon les recommandations de prise en charge actuelles.
3. de déterminer si en 2020, un suivi adapté au profil génétique de chaque patient est envisageable, si cela a un intérêt dans la prise en charge diagnostique, et de suggérer le cas échéant d'éventuelles adaptations de la surveillance clinique dans la maladie de von Hippel-Lindau.

## PATIENTS & METHODES

### 1. Patients

Nous avons mené une étude monocentrique, portant sur les patients pris en charge au CHU de Montpellier (centre de compétence du réseau national PREDIR) pour maladie de von Hippel-Lindau. Les données cliniques ont été extraites rétrospectivement des dossiers électroniques et écrits des patients. Elles ont été stockées dans une base de données anonyme avec codes uniques protégeant l'identité des patients.

Les critères d'inclusion comprenaient une histoire personnelle ou familiale de maladie de von Hippel Lindau ; un diagnostic positif de maladie de von Hippel-Lindau avec confirmation génétique ; une prise en charge à long terme au CHU de Montpellier ; une disponibilité des données de suivi (résultats des examens complémentaires). La date de diagnostic retenue correspondait à la date du premier prélèvement génétique disponible.

Les dossiers de 66 patients pris en charge au sein des services d'Endocrinologie, d'Oncogénétique et de Médecine Interne/HTA ont été étudiés. 55 patients pris en charge entre Janvier 1984 et Décembre 2019 ont été inclus.

Un patient était porteur de 2 mutations pathogènes du gène *VHL*. Les données de chacune de ces mutations ont été traitées de manière indépendante. Les données génétiques de 2 patients décédés en 2015 et 2019 n'étant plus disponibles, ils ont été exclus de l'étude. Les patients dont les données cliniques ou génétiques étaient incomplètes ont été exclus de l'étude.

### 2. Recueil de données

Pour chaque patient inclus, les données cliniques suivantes ont été recueillies : sexe ; date de naissance ; date de diagnostic génétique ; âge au diagnostic ; indication de l'analyse génétique (index/test ciblé) ; situation au diagnostic (malade/pré-symptomatique) ; première manifestation de la maladie ; délai d'apparition de la première manifestation après le diagnostic génétique (patients pré-symptomatiques) ; délai de diagnostic génétique après l'apparition de la première manifestation (cas index). La date des dernières nouvelles, le statut aux dernières nouvelles et la cause du décès étaient également consignés.

Les données génotypiques suivantes ont été collectées : type de mutation (faux-sens, délétion, non-sens) ; mutation constitutionnelle de l'ADN ; mutation protéique. Les surfaces

protéiques correspondant aux mutations constitutionnelles de la cohorte ont été répertoriées à partir des données du site <http://vhldb.bio.unipd.it>.

Le recueil de données phénotypiques comprenait la recherche de phéochromocytome ; paragangliome ; cancer/tumeur du rein ; kystes rénaux ; hémangioblastome de la rétine ; hémangioblastome de la moelle épinière ; hémangioblastome du cervelet ; tumeur du sac endolymphatique ; tumeur neuroendocrine du pancréas ; kystes du pancréas ; tumeur du cordon testiculaire.

Le recueil des données de suivi concernait les examens complémentaires prévus par les recommandations nationales PREDIR/VHL France et leur fréquence de réalisation, c'est-à-dire pour chaque patient, la réalisation et répétition ou non des échographies abdominales, des examens du fond d'œil, des dosages de métanéphrines (dosage plasmatique effectué en routine au CHU de Montpellier), des IRM du SNC et de l'abdomen, des TDM/IRM des rochers.

### 3. Méthodes de revue de la littérature

Les recherches ont été effectuées dans les bases de données PubMed et Google Scholar en utilisant les mot-clés von Hippel-Lindau (disease), combinés aux termes mutation germinale, génotype, phénotype, corrélation génotype-phénotype, revue, système nerveux central, hémangioblastome, tumeur neuroendocrine pancréatique, phéochromocytome, carcinome des cellules rénales. Seuls les articles de langue anglaise ou française ont été inclus.

Les articles publiés au cours des dix dernières années ont été analysés en priorité, mais nous avons également fait référence à des articles antérieurs à cette période. Les articles pertinents non identifiés par cette recherche ont également été référencés.

### 4. Recueil de données bibliographiques

Nous avons reconstitué une cohorte de 651 patients dont les données ont été publiées dans la littérature entre 1994 et 2020. Seuls les patients porteurs de mutations constitutionnelles de l'ADN retrouvées dans la cohorte montpelliéraine ont été inclus. Les mutations pour lesquelles moins de 2 patients supplémentaires étaient identifiés, ont été exclues de ces analyses. La liste détaillée des références bibliographiques utilisées est disponible en annexe (**Tableau supplémentaire 1**). Les patients du CHU de Montpellier décrits ci-dessus ont été intégrés à la cohorte bibliographique.

## 5. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées en collaboration avec l'Unité de Recherche Clinique et Épidémiologique du département de Recherche et Information Médicale du CHU de Montpellier. Les âges au diagnostic génétique et à la première manifestation clinique ont été comparés par tests de Wilcoxon-Mann-Whitney ou Student selon la pertinence. Des tests de Wilcoxon-Mann-Whitney, Fisher et Chi2 ont été utilisés selon l'effectif et le type de variable, pour rechercher des associations statistiques entre génotype et phénotype. La méthode de Baptista-Pike a été utilisée pour les calculs d'Odds Ratios. Les analyses statistiques ont été effectuées sur SAS statistical software (version 9.4; SAS Institute; Cary, NC) et Prism Graphpad, (version 8.4.3 macOS, GraphPad Software, San Diego, California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)).



## RESULTATS

### 1. Description de la population

#### 1.1. Démographie et caractéristiques cliniques des patients

Au total, 55 patients ont été inclus dans notre cohorte. Un patient était porteur de 2 mutations constitutionnelles du gène *VHL* dans les exons 2 et 3, chacune pouvant expliquer la symptomatologie clinique de von Hippel-Lindau ; les 2 mutations retrouvées ont été analysées de manière indépendante, d'où une population totale n = 56. Les caractéristiques générales de la population sont détaillées dans le **Tableau 1**.

La population étudiée comprenait 32 femmes (57,1%) et 24 hommes (42,9%). 33 patients (58,9%) ont été diagnostiqués à l'occasion d'un test ciblé (mutation identifiée dans la famille). 35 patients (62,5%) étaient malades au moment du diagnostic. Les manifestations cliniques initiales étaient le plus souvent des phéochromocytomes/paragangliomes (25 patients ; 44,6%) ou des hémangioblastomes (14 patients ; 25%). Après le diagnostic d'une première manifestation clinique, la confirmation génétique était en moyenne établie après 5,79 ans ( $\pm$  10,40). A l'inverse, lorsqu'une mutation constitutionnelle familiale était identifiée chez des patients pré-symptomatiques, la première manifestation clinique apparaissait en moyenne après 4,93 ans ( $\pm$  6,63). 21 patients (37,5%) sont restés pré-symptomatiques pendant toute la période de suivi. Au sein de la cohorte, 5 patients sont décédés, dont 2 en contexte de progression de la maladie de von Hippel-Lindau (TNE pancréas et carcinome rénal).

*Tableau 1. Caractéristiques générales de la population*

	<b>Population totale*</b> <b>n = 56</b>
<b>Sexe</b>	
Femme	32 (57,1)
Homme	24 (42,9)
<b>Indication du diagnostic</b>	
Test Ciblé	33 (58,9)
Index	23 (41,1)
<b>Situation au diagnostic</b>	
Malade	35 (62,5)
Pré-symptomatique	21 (37,5)
<b>Manifestation clinique initiale</b>	
Phéochromocytome/Paragangliome	25 (44,6)
Cancer du rein	4 (7,1)
Hémangioblastome	14 (25,0)
Autre	2 (3,6)
Pré-symptomatique	11 (19,6)

<b>Délai de diagnostic génétique après apparition de 1<sup>ère</sup> manifestation clinique, ans (n = 45)</b>		
Moyenne (± ET)		5,79 (± 10,40)
<b>Délai d'apparition de la 1<sup>ère</sup> manifestation clinique chez les patients pré-symptomatiques, ans (n = 10)</b>		
Moyenne (± ET)		4,93 (± 6,63)
<b>Statut aux dernières nouvelles</b>		
Vivant sans maladie		12 (21,4)
Vivant malade		39 (69,6)
Décédé		5 (8,9)
<b>Cause du décès (n = 5)</b>		
Progression de la maladie		2 (40,0)
Autre cause non cancéreuse		1 (20,0)
Inconnue		2 (40,0)

*\*Sauf mention contraire, toutes les valeurs sont notées sous la forme n (% de la population)*

L'âge moyen était de 31,57 ans (± 19,2) au moment du diagnostic génétique et 32,01 ans (± 17,0) lors de l'apparition de la première manifestation clinique (**Tableau 2**).

*Tableau 2. Age au diagnostic et à l'apparition de la maladie selon l'indication du test génétique*

	<b>Population totale</b>	<b>Test ciblé</b>	<b>Index</b>	<b>p</b>
<b>Age au diagnostic génétique, ans</b>	<b>n = 56</b>	<b>n=33</b>	<b>n=23</b>	<b>&lt;0,01</b>
Moyenne (± ET)	31,57 (± 19,20)	25,33 (± 18,65)	40,52(± 16,54)	
Médiane (IQR)	28.82 (31-45)	20.56 (28-13)	40.18 (28-40)	
<b>Age à la 1<sup>ère</sup> manifestation clinique, ans</b>	<b>n = 45</b>	<b>n = 22</b>	<b>n = 23</b>	<b>0,06</b>
Moyenne (± ET)	32,01 (± 17,00)	27,13 (± 15,77)	36,68 (± 17,15)	
Médiane (IQR)	29.92 (23-57)	23.79 (21-42)	37.31 (21-88)	

## 1.2. Caractéristiques moléculaires des patients

Les caractéristiques génotypiques des patients de la cohorte sont résumées dans le **Tableau 3**. Au total, 19 mutations constitutionnelles différentes ont été identifiées dans notre cohorte : 9 patients étaient porteurs de délétions du gène *VHL* (16,1%) ; 45 avaient une mutation faux-sens (80,4%) ; 2 avaient une mutation non-sens (3,6%). 4 patients (7,3%) étaient porteurs de grandes délétions (exons 1, 2 et 3). Les mutations concernaient les surfaces protéiques A (n = 30 ; 54,5%), B (n = 13 ; 23,6%), C (n = 11 ; 20%) et E (n = 1 ; 1,8%). Mis à part les délétions à l'origine d'une protéine incomplète ou absente, 16 mutations protéiques différentes ont été identifiées dans notre cohorte (faux-sens, apparition précoce de codon STOP ou décalage du cadre de lecture [frameshift]). 13 mutations de codons différentes ont été identifiées dans notre cohorte.

*Tableau 3. Caractéristiques génotypiques de la cohorte*

	<b>Population totale*</b> <b>n = 56</b>
<b>Type de mutation</b>	
Délétion	9 (16,1)
Faux-sens	45 (80,4)
Non-sens	2 (3,6)
<b>Position de la mutation constitutionnelle</b>	
1-?_340+?del	2 (3,6)
1-?_642+?del	4 (7,1)
217 C>T	1 (1,8)
256 C>T	1 (1,8)
292 T>C	4 (7,1)
293 A>G	6 (10,7)
335 A>G	2 (3,6)
337 C>T	1 (1,8)
351 G>C	1 (1,8)
376 G>A	1 (1,8)
393 C>A	3 (5,4)
407 T>G	1 (1,8)
449_456del	2 (3,6)
467 A>G	10 (17,9)
499 C>T	3 (5,36)
500 G>A	11 (19,6)
509 T>G	1 (1,8)
574 C>T	1 (1,8)
« délétion de 2 pb dans le codon 204 »	1 (1,8)

*Tableau 3 (suite). Caractéristiques génotypiques de la cohorte*

<b>Exon muté</b>	<b>(n = 56)</b>
Exon 1	17 (30,3)
Exon 2	8 (14,3)
Exon 3	26 (46,4)
Exons 1, 2 et 3	4 (7,1)
<b>Surface protéique mutée</b>	<b>(n = 55)</b>
A	30 (54,5)
B	13 (23,6)
C	11 (20,0)
E	1 (1,8)
<b>Mutation protéique</b>	<b>(n = 49)</b>
Gln73*	1 (2)
Pro86Ser	1 (2)
Tyr98Cys	6 (12,2)
Tyr98His	4 (8,2)
Tyr112Cys	2 (4,1)
Arg113*	1 (2)
Trp117Cys	1 (2)
Asp126Asn	1 (2)
Asn131Lys	3 (6,1)
Phe136Cys	1 (2)
Asn150Thrfs*21	2 (4,1)
Tyr156Cys	10 (20,4)
Arg167Gln	11 (22,4)
Arg167Trp	3 (6,1)
Val170Gly	1 (2)
Pro192Ser	1 (2)
<b>Codon muté</b>	<b>(n = 49)</b>
112	2 (4,1)
113	1 (2)
117	1 (2)
126	1 (2)
131	3 (6,1)
136	1 (2)
156	10 (20,4)
167	14 (28,6)
170	1 (2)
192	1 (2)
73	1 (2)
86	1 (2)
98	10 (20,4)
« Décalage du cadre de lecture »	2 (4,1)

*\*Toutes les valeurs sont notées sous la forme n (% de la population)*

### 1.3. Caractéristiques phénotypiques de la population

La répartition des atteintes d'organes des sujets étudiés sont détaillées dans le **Tableau 4A**. Dans notre cohorte, 30 patients (53,6%) étaient porteurs de phéochromocytomes et/ou paragangliomes ; 27 patients (48,2%) avaient des kystes et/ou carcinomes rénaux ; 33 patients (58,9%) étaient porteurs d'hémangioblastomes (rétine et/ou SNC) ; 24 patients (42,9%) avaient une atteinte pancréatique (**Tableau 4B**).

#### Tableau 4. Caractéristiques phénotypiques de la cohorte

A. Distribution des différentes atteintes chez les patients de la cohorte. B. Distribution des groupes d'atteintes phénotypiques chez les patients de la cohorte.

A.	Population totale* n = 56
<b>Phéochromocytome</b>	
Unilatéral	11 (19,6)
Bilatéral	18 (32,1)
<b>Paragangliome</b>	7 (12,5)
<b>Carcinome rénal</b>	14 (25)
<b>Kystes rénaux</b>	21 (37,5)
<b>Hémangioblastome de la rétine</b>	15 (26,8)
<b>Hémangioblastome de la moelle épinière</b>	22 (39,3)
<b>Hémangioblastome cérébelleux</b>	23 (41,1)
<b>Tumeur du sac endolymphatique</b>	2 (3,6)
<b>Tumeur neuroendocrine du pancréas</b>	12 (21,4)
<b>Kystes pancréatiques</b>	13 (23,2)
<b>Tumeur du cordon testiculaire</b>	2 (3,6)

*\*Toutes les valeurs sont notées sous la forme n (% de la population atteinte/population totale)*

B.	Population totale* n = 56
<b>Phéochromocytome / Paragangliome</b>	30 (53,6)
<b>Carcinome rénal / Kystes rénaux</b>	27 (48,2)
<b>Hémangioblastomes de la rétine ou du SNC</b>	33 (58,9)
<b>TNE / kystes pancréas</b>	24 (42,9)

*\*Toutes les valeurs sont notées sous la forme n (% de la population atteinte/ population totale)*

#### 1.4. Analyse des données de suivi

Parmi les 10 patients (18,2%) ayant bénéficié d'une échographie abdominale, l'examen a été répété annuellement pour 9 d'entre eux (90%). 7 de ces patients étaient âgés de moins de 15 ans au moment du diagnostic (échographie abdominale annuelle recommandée). 51 patients (92,7%) ont bénéficié d'un examen du fond d'œil, dont 78,4% de manière annuelle. Parmi les 51 patients (92,7%) ayant bénéficié d'un dosage des métanéphrines plasmatiques, 72,5% ont eu un dosage annuel. L'IRM du SNC et de l'abdomen recommandées pour les patients âgés de plus de 15 ans ont été respectivement réalisées pour 45 (81,8%) et 44 (80%) patients (**Tableau 5**).

**Tableau 5. Examens complémentaires de surveillance et rythme de réalisation chez les patients de la cohorte**

	<b>Population totale*</b> <b>n = 56</b>
<b>Échographie abdominale</b>	10 (18,2)
<b>Échographie remplacée par IRM ou TDM</b>	41 (74,5)
dont Échographie annuelle	9 (90)
<b>Fond d'œil</b>	51 (92,7)
dont Fond d'œil annuel	40 (78,4)
<b>Métanéphrines plasmatiques</b>	51 (92,7)
dont Dosage annuel des métanéphrines plasmatiques	37 (72,5)
<b>IRM SNC</b>	45 (81,8)
dont IRM annuelle	25 (55,5)
IRM tous les 2 ans	6 (13,3)
<b>IRM abdominale</b>	44 (80)
dont IRM annuelle	24 (54,5)
<b>TDM rochers</b>	34 (61,8)

*\*Toutes les valeurs sont notées sous la forme n (% de la population totale) ou n (% de la population ayant réalisé l'examen) lorsqu'il s'agit d'analyser sa fréquence de réalisation.*

## 2. Corrélations génotype-phénotype dans la cohorte montpelliéraine

### 2.1. Corrélations entre type de mutation et phénotype

Le **Tableau 6** résume la distribution des différentes atteintes (**6A**) et groupes d'atteintes (**6B**) selon le type de mutation *VHL* (faux-sens, non-sens, délétion). La distribution des phéochromocytomes/paragangliomes ( $p < 0,01$ ), des lésions rénales ( $p = 0,03$ ) et des atteintes pancréatiques ( $p = 0,04$ ) étaient significativement différentes selon le type de mutation en cause (**Tableau 6B**).

**Tableau 6. Corrélations entre type de mutation et phénotype**  
A. Analyse par atteinte. B. Analyse par groupes d'atteintes phénotypiques.

<b>A.</b>	<i>Population totale</i> <i>n = 56</i>	<b>Délétion</b> <i>n = 9</i>	<b>Faux-sens</b> <i>n = 45</i>	<b>Non-sens</b> <i>n = 2</i>	<i>p</i>
<b>Phéochromocytome</b>					<b>0,02</b>
Unilatéral	<i>n = 11</i>	1 (9,1)	10 (90,9)	-	
Bilatéral	<i>n = 18</i>	-	18 (100)	-	
<b>Paragangliome</b>	<i>n = 7</i>	-	7 (100)	-	<i>ns</i>
<b>Carcinome rénal</b>	<i>n = 14</i>	5 (35,7)	9 (64,3)	-	<i>ns</i>
<b>Kystes rénaux</b>	<i>n = 21</i>	5 (23,8)	14 (66,7)	2 (9,5)	<b>0,05</b>
<b>Hémangioblastome rétine</b>	<i>n = 15</i>	-	13 (86,7)	2 (13,3)	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Hémangioblastome ME</b>	<i>n = 22</i>	6 (27,3)	15 (68,2)	1 (4,5)	<i>ns</i>
<b>Hémangioblastome cérébelleux</b>	<i>n = 23</i>	6 (26,1)	15 (65,2)	2 (8,7)	<b>0,04</b>
<b>TNE pancréas</b>	<i>n = 12</i>	1 (8,3)	11 (91,7)	-	<i>ns</i>
<b>Kystes pancréatiques</b>	<i>n = 13</i>	7 (53,8)	6 (46,2)	-	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Tumeur sac endolymphatique</b>	<i>n = 2</i>	1 (50)	1 (50)	-	<i>ns</i>
<b>Tumeur du cordon testiculaire</b>	<i>n = 2</i>	1 (50)	-	1 (50)	<b>0,01</b>

<b>B.</b>	<i>Population totale</i> <i>n = 56</i>	<b>Délétion</b> <i>n = 9</i>	<b>Faux-sens</b> <i>n = 45</i>	<b>Non-sens</b> <i>n = 2</i>	<i>p</i>
<b>Phéochromocytome Paragangliome</b>	<i>n = 30</i>	1 (3,3)	29 (96,7)	-	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Carcinome rénal Kystes rénaux</b>	<i>n = 27</i>	7 (25,9)	18 (66,7)	2 (7,4)	<b>0,03</b>
<b>Hémangioblastomes rétine et SNC</b>	<i>n = 33</i>	6 (18,2)	25 (75,8)	2 (6,1)	<i>ns</i>
<b>TNE/kystes pancréas</b>	<i>n = 24</i>	7 (29,2)	17 (70,8)	-	<b>0,04</b>

\*Tous les résultats sont présentés sous la forme *n* (% de la population) ; *ns* = non significatif.

## 2.2. Corrélations entre mutation constitutionnelle de l'ADN et phénotype

Le **Tableau 7** résume la distribution des différentes atteintes (**7A**) et groupes d'atteintes (**7B**) selon la mutation constitutionnelle de l'ADN en cause pour chaque patient. La distribution des carcinomes rénaux ( $p = 0,03$ ), des hémangioblastomes de rétine et de moelle épinière ( $p = 0,03$ ), des hémangioblastomes cérébelleux ( $p < 0,01$ ), des tumeurs neuroendocrines ( $p = 0,03$ ) et kystes pancréatiques ( $p < 0,01$ ) étaient significativement différentes selon les nucléotides ou régions du gène *VHL* mutés (**Figure 7A**).

**Tableau 7. Corrélations entre mutation constitutionnelle et phénotype**

A. Analyse par atteinte phénotypique. B. Analyse par groupes d'atteintes phénotypiques.

A.	Pop. totale	Phéochromocytome		Paragg.	Carc. rénal	Kystes rénaux	HBr
		<i>ns</i>		<i>ns</i>	<i>p = 0,03</i>	<i>ns</i>	<i>p = 0,03</i>
	<i>n = 56</i>	Unilat. <i>n = 11</i>	Bilat. <i>n = 18</i>	<i>n = 7</i>	<i>n = 14</i>	<i>n = 15</i>	<i>n = 22</i>
1-?_340+?del	<i>n = 2</i>	-	-	-	1 (7,1)	-	1 (4,5)
1-?_642+?del	<i>n = 4</i>	1 (9,1)	-	-	3 (21,4)	-	4 (18,2)
217 C>T	<i>n = 1</i>	-	-	-	-	1 (6,7)	1 (4,5)
256 C>T	<i>n = 1</i>	-	-	-	1 (7,1)	-	-
292 T>C	<i>n = 4</i>	-	3 (16,7)	-	1 (7,1)	1 (6,7)	-
293 A>G	<i>n = 6</i>	3 (27,3)	2 (11,1)	3 (42,9)	-	1 (6,7)	3 (13,6)
335 A>G	<i>n = 2</i>	1 (9,1)	-	-	-	-	-
337 C>T	<i>n = 1</i>	-	-	-	-	1 (6,7)	-
351 G>C	<i>n = 1</i>	-	-	-	1 (7,1)	-	-
376 G>A	<i>n = 1</i>	1 (9,1)	-	1 (14,3)	-	-	-
393 C>A	<i>n = 3</i>	-	2 (11,1)	-	-	1 (6,7)	1 (4,5)
407 T>G	<i>n = 1</i>	-	-	-	-	1 (6,7)	-
449_456del	<i>n = 2</i>	-	-	-	1 (7,1)	-	-
467 A>G	<i>n = 10</i>	1 (9,1)	4 (22,2)	1 (14,3)	-	-	2 (9,1)
499 C>T	<i>n = 3</i>	-	2 (11,1)	-	2 (14,3)	2 (13,3)	3 (13,6)
500 G>A	<i>n = 11</i>	3 (27,3)	4 (22,2)	1 (14,3)	4 (28,6)	6 (40)	6 (27,3)
509 T>G	<i>n = 1</i>	-	1 (5,6)	-	-	1 (6,7)	-
574 C>T	<i>n = 1</i>	1 (9,1)	-	1 (14,3)	-	-	-
« délétion 2 pb dans codon 204 »	<i>n = 1</i>	-	-	-	-	-	1 (4,5)



**Tableau 7 (suite). Corrélations entre mutation constitutionnelle et phénotype**

<b>A (suite).</b>	<b>Pop. totale</b>	<b>HB ME</b>	<b>HBc</b>	<b>TNE pancréas</b>	<b>Kystes pancréas</b>	<b>TC testic</b>	<b>TSEL</b>
		<i>p = 0,03</i>	<i>p &lt; 0,01</i>	<i>p = 0,03</i>	<i>p &lt; 0,01</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>
	<i>n = 56</i>	<i>n=23</i>	<i>n=12</i>	<i>n=13</i>	<i>n=2</i>	<i>n=2</i>	<i>n=21</i>
<b>1-?_340+?del</b>	<i>n = 2</i>	1 (4,4)	-	1 (7,7)	-	-	1 (4,8)
<b>1-?_642+?del</b>	<i>n = 4</i>	4 (17,4)	-	4 (30,8)	1 (50)	-	2 (9,5)
<b>217 C&gt;T</b>	<i>n = 1</i>	1 (4,4)	-	-	-	-	1 (4,8)
<b>256 C&gt;T</b>	<i>n = 1</i>	1 (4,4)	-	1 (7,7)	-	-	-
<b>292 T&gt;C</b>	<i>n = 4</i>	-	1 (8,3)	-	-	-	1 (4,8)
<b>293 A&gt;G</b>	<i>n = 6</i>	3 (13,0)	-	1 (7,7)	-	1 (50)	1 (4,8)
<b>335 A&gt;G</b>	<i>n = 2</i>	-	-	-	-	-	1 (4,8)
<b>337 C&gt;T</b>	<i>n = 1</i>	1 (4,4)	-	-	1 (50)	-	1 (4,8)
<b>351 G&gt;C</b>	<i>n = 1</i>	1 (4,4)	-	1 (7,7)	-	-	1 (4,8)
<b>376 G&gt;A</b>	<i>n = 1</i>	-	-	-	-	-	1 (4,8)
<b>393 C&gt;A</b>	<i>n = 3</i>	2 (8,7)	2 (16,7)	-	-	-	1 (4,8)
<b>407 T&gt;G</b>	<i>n = 1</i>	-	1 (8,3)	-	-	-	-
<b>449_456del</b>	<i>n = 2</i>	-	-	1 (7,7)	-	1 (50)	1 (4,8)
<b>467 A&gt;G</b>	<i>n = 10</i>	-	-	-	-	-	2 (9,5)
<b>499 C&gt;T</b>	<i>n = 3</i>	3 (13,0)	2 (16,7)	1 (7,7)	-	-	2 (9,5)
<b>500 G&gt;A</b>	<i>n = 11</i>	4 (17,4)	4 (33,3)	2 (15,4)	-	-	3 (14,3)
<b>509 T&gt;G</b>	<i>n = 1</i>	1 (4,4)	1 (8,3)	-	-	-	-
<b>574 C&gt;T</b>	<i>n = 1</i>	-	-	-	-	-	1 (4,8)
<b>« délétion 2 pb dans codon 204 »</b>	<i>n = 1</i>	1 (4,4)	1 (8,3)	1 (7,7)	-	-	1 (4,8)

Tous les résultats sont présentés sous la forme *n* (% de la population) ; *ns* = non significatif. Paragg : paragangliome ; Carc. Rénal : carcinome rénal ; HB : hémangioblastome ; HBr : rétine ; HB ME : moelle épinière ; HBc : cérébelleux ; TNE pan : tumeur neuroendocrine pancréas ; TC testic : tumeur du cordon testiculaire ; TSEL : tumeur du sac endolymphatique.

L'analyse des groupes phénotypiques montre une distribution des hémangioblastomes ( $p < 0,01$ ) et TNE/kystes pancréatiques ( $p < 0,01$ ) significativement différente selon la mutation constitutionnelle dans notre cohorte (**Tableau 7B**).

**Tableau 7 (suite). Corrélations entre mutation constitutionnelle et phénotype**

<b>B.</b>	<i>Pop. totale</i>	Phéochro. Paragang.	Carcinome rénal Kystes rénaux	HB rétine et SNC	TNE /kystes pancréas
		<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>p &lt; 0,01</i>	<i>p &lt; 0,01</i>
	<i>n = 56</i>	<i>n=30</i>	<i>n=27</i>	<i>n=33</i>	<i>n=24</i>
<b>1-?_340+?del</b>	<i>n = 2</i>	-	1 (3,7)	1 (3,0)	1 (4,2)
<b>1-?_642+?del</b>	<i>n = 4</i>	1 (3,3)	4 (14,8)	4 (12,1)	4 (16,7)
<b>217 C&gt;T</b>	<i>n = 1</i>	-	1 (3,7)	1 (3)	-
<b>256 C&gt;T</b>	<i>n = 1</i>	-	1 (3,7)	1 (3)	1 (4,2)
<b>292 T&gt;C</b>	<i>n = 4</i>	3 (10)	1 (3,7)	1 (3)	1 (4,2)
<b>293 A&gt;G</b>	<i>n = 6</i>	5 (16,7)	1 (3,7)	4 (12,1)	1 (4,2)
<b>335 A&gt;G</b>	<i>n = 2</i>	1 (3,3)	1 (3,7)	-	-
<b>337 C&gt;T</b>	<i>n = 1</i>	-	1 (3,7)	1 (3)	-
<b>351 G&gt;C</b>	<i>n = 1</i>	-	1 (3,7)	1 (3)	1 (4,2)
<b>376 G&gt;A</b>	<i>n = 1</i>	1 (3,3)	1 (3,7)	-	-
<b>393 C&gt;A</b>	<i>n = 3</i>	2 (6,7)	1 (3,7)	2 (6,1)	2 (8,3)
<b>407 T&gt;G</b>	<i>n = 1</i>	-	-	1 (3)	1 (4,2)
<b>449_456del</b>	<i>n = 2</i>	-	1 (3,7)	-	1 (4,2)
<b>467 A&gt;G</b>	<i>n = 10</i>	6 (20)	2 (7,4)	2 (6,1)	-
<b>499 C&gt;T</b>	<i>n = 3</i>	2 (6,7)	2 (7,4)	3 (9,1)	3 (12,5)
<b>500 G&gt;A</b>	<i>n = 11</i>	7 (23,3)	6 (22,2)	9 (27,3)	6 (25)
<b>509 T&gt;G</b>	<i>n = 1</i>	1 (3,3)	-	1 (3)	1 (4,2)
<b>574 C&gt;T</b>	<i>n = 1</i>	1 (3,3)	1 (3,7)	-	-
<b>« délétion 2 pb dans codon 204 »</b>	<i>n = 1</i>	-	1 (3,7)	1 (3)	1 (4,2)

Tous les résultats sont présentés sous la forme *n* (% de la population) ; *ns* = non significatif. Paragg : paragangliome ; Carc. Rénal : carcinome rénal ; HB : hémangioblastome ; HBr : rétine ; HB ME : moelle épinière ; HBc : cérébelleux ; TNE pan : tumeur neuroendocrine pancréas ; TC testic : tumeur du cordon testiculaire ; TSEL : tumeur du sac endolymphatique

### 2.3. Corrélations entre exon muté et phénotype

Dans notre cohorte, seuls les hémangioblastomes de la moelle épinière ( $p = 0,03$ ) et les lésions pancréatiques, TNE et kystes confondus ( $p = 0,03$ ) montraient une distribution significativement différente selon l'exon muté (**Tableau 8A et B**).

**Tableau 8. Corrélations entre exon muté et phénotype**

A. Analyse par atteinte. B. Analyse par groupes d'atteintes phénotypiques.

<b>A.</b>	<i>Population totale</i> <i>n = 55</i>	<b>Exon 1</b> <i>n = 17</i>	<b>Exon 2</b> <i>n = 8</i>	<b>Exon 3</b> <i>n = 26</i>	<b>Exons 1, 2 et 3</b> <i>n = 4</i>	<i>p</i>
<b>Phéochromocytome</b>						<i>ns</i>
Unilatéral	<i>n = 11</i>	4 (36,4)	1 (9,1)	5 (45,5)	1 (9,1)	
Bilatéral	<i>n = 18</i>	5 (27,8)	2 (11,1)	11 (61,1)	-	
<b>Paragangliome</b>	<i>n = 7</i>	3 (42,9)	1 (14,3)	3 (42,9)	-	<i>ns</i>
<b>Carcinome rénal</b>	<i>n = 14</i>	3 (21,4)	2 (14,3)	6 (42,9)	3 (21,4)	<i>ns</i>
<b>Kystes rénaux</b>	<i>n = 21</i>	6 (28,6)	4 (19)	8 (38,1)	2 (9,5)	<i>ns</i>
<b>HB rétine</b>	<i>n = 15</i>	3 (20)	2 (13,3)	10 (66,7)	-	<i>ns</i>
<b>HB ME</b>	<i>n = 21</i>	6 (28,6)	1 (4,8)	10 (47,6)	4 (19)	<b>0,03</b>
<b>HB cérébelleux</b>	<i>n = 22</i>	6 (27,3)	3 (13,6)	9 (40,9)	4 (18,2)	<i>ns</i>
<b>TNE pancréas</b>	<i>n = 11</i>	1 (9,1)	3 (27,3)	7 (63,6)	-	<i>ns</i>
<b>Kystes pancréas</b>	<i>n = 12</i>	4 (33,3)	2 (16,7)	2 (16,7)	4 (33,3)	<b>&lt; 0,01</b>
<b>TSEL</b>	<i>n = 2</i>	1 (50)	1 (50)	-	-	<i>ns</i>
<b>TC testic</b>	<i>n = 2</i>	-	-	1 (50)	1 (50)	<i>ns</i>

<b>B.</b>	<i>Population totale</i> <i>n = 55</i>	<b>Exon 1</b> <i>n = 17</i>	<b>Exon 2</b> <i>n = 8</i>	<b>Exon 3</b> <i>n = 26</i>	<b>Exons 1, 2 et 3</b> <i>n = 4</i>	<i>p</i>
<b>Phéochromocytome</b>	<i>n = 30</i>	9 (30)	3 (10)	17	1 (3,3)	<i>ns</i>
<b>Paragangliome</b>				(56,7)		
<b>Carcinome rénal</b>	<i>n = 26</i>	7 (26,9)	4 (15,4)	11	4 (15,4)	<i>ns</i>
<b>Kystes rénaux</b>				(42,3)		
<b>Hémangioblastomes rétine et SNC</b>	<i>n = 32</i>	9 (28,1)	4 (12,5)	15	4 (12,5)	<i>ns</i>
				(46,9)		
<b>TNE/kystes pancréas</b>	<i>n = 23</i>	5 (21,7)	5 (21,7)	9 (39,1)	4 (17,4)	<b>0,03</b>

\*Tous les résultats sont présentés sous la forme  $n$  (% de la population) ; *ns* = non significatif. HB : hémangioblastome ; HB ME : moelle épinière ; TC testic : tumeur du cordon testiculaire ; TSEL : tumeur du sac endolymphatique.

## 2.4. Corrélations entre codon muté et phénotype

Les hémangioblastomes réiniens et cérébelleux ( $p = 0,03$ ) étaient distribués de manière significativement différente selon le codon muté (**Tableau 9A**). Les hémangioblastomes (rétine et SNC confondus) et les atteintes pancréatiques prises dans leur ensemble, montraient une distribution significativement différente ( $p < 0,01$ ) selon le codon muté (**Tableau 9B**).

**Tableau 9. Corrélations entre codon muté et phénotype**

A. Analyse par atteinte. B. Analyse par groupes d'atteintes phénotypiques.

<b>A.</b>	<b>112</b>	<b>113</b>	<b>117</b>	<b>126</b>	<b>131</b>	<b>136</b>	<b>156</b>	<b>167</b>	<b>170</b>	<b>192</b>	<b>73</b>	<b>86</b>	<b>98</b>	<b>fs</b>	<b>p</b>
<b>Phéo</b>															<i>ns</i>
Unilat n = 10	1 (10)	-	-	1 (10)	-	-	1 (10)	3 (30)	-	1 (10)	-	-	3 (30)	-	
Bilat n = 18	-	-	-	-	2 (11)	-	4 (22)	6 (33)	1 (6)	-	-	-	5 (28)	-	
<b>Paragg</b> n = 7	-	-	-	1 (14)	-	-	1 (14)	1 (14)	-	1 (14)	-	-	3 (43)	-	<i>ns</i>
<b>CCR</b> n = 10	-	-	1 (10)	-	-	-	-	6 (60)	-	-	-	1 (10)	1 (10)	1 (10)	<i>ns</i>
<b>kR</b> n = 17	1 (6)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	-	2 (12)	5 (29)	-	1 (6)	1 (6)	-	2 (12)	1 (6)	<i>ns</i>
<b>HB r</b> n = 15	-	1 (7)	-	-	1 (7)	1 (7)	-	8 (53)	1 (7)	-	1 (7)	-	2 (13)	-	<b>0,01</b>
<b>HB ME</b> n = 16	-	-	-	-	1 (6)	-	2 (13)	9 (56)	-	-	1 (6)	-	3 (19)	-	<i>ns</i>
<b>HB c</b> n = 17	-	1 (6)	1 (6)	-	2 (12)	-	-	7 (41)	1 (6)	-	1 (6)	1 (6)	3 (18)	-	<b>0,01</b>
<b>TSEL</b> n = 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (50)	1 (50)	<i>ns</i>
<b>TNE pan</b> n = 11	-	-	-	-	2 (18)	1 (9)	-	6 (55)	1 (9)	-	-	-	1 (9)	-	<i>ns</i>
<b>Kystes P</b> n = 7	-	-	1 (14)	-	-	-	-	3 (43)	-	-	-	1 (14)	1 (14)	1 (14)	<i>ns</i>
<b>TC testic</b> n = 1	-	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>ns</i>

**Tableau 9 (suite). Corrélations entre codon muté et phénotype**

<b>B.</b>	<b>112</b>	<b>113</b>	<b>117</b>	<b>126</b>	<b>131</b>	<b>136</b>	<b>156</b>	<b>167</b>	<b>170</b>	<b>192</b>	<b>73</b>	<b>86</b>	<b>98</b>	<b>fs</b>	<b>p</b>
<b>Phéo</b> <b>Paragg</b> n = 29	1 (3,4)	-	-	1 (3,4)	2 (6,9)	-	6 (20,7)	9 (31)	1 (3,4)	1 (3,4)	-	-	8 (27,6)	-	<i>ns</i>
<b>CCR</b> <b>kR</b> n = 21	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	-	2 (9,5)	8 (38,1)	-	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	2 (9,5)	1 (4,8)	<i>ns</i>
<b>HB</b> n = 27	-	1 (3,7)	1 (3,7)	-	2 (7,4)	1 (3,7)	2 (7,4)	12 (44,4)	1 (3,7)	-	1 (3,7)	1 (3,7)	5 (18,5)	-	<b>&lt;0,01</b>
<b>TNE</b> <b>pan</b> <b>Kystes P</b> n = 31	-	-	1 (3,2)	-	2 (6,5)	1 (3,2)	-	9 (29)	1 (3,2)	-	-	1 (3,2)	2 (6,5)	1 (3,2)	<b>&lt;0,01</b>

\*Tous les résultats sont présentés sous la forme n (% de la population) ; *ns* = non significatif. *Phéo* : phéochromocytome ; *Paragg* : paragangliome ; *CCR* : carcinome rénal ; *kR* : kystes rénaux ; *HB* : hémangioblastome ; *HBr* : rétine ; *HB ME* : moelle épinière ; *HBc* : cérébelleux ; *TNE pan* : tumeur neuroendocrine pancréas ; *Kystes P* : kystes pancréatiques ; *TC testic* : tumeur du cordon testiculaire ; *TSEL* : tumeur du sac endolymphatique ; *fs* : frameshift = décalage du cadre de lecture.

## 2.5. Corrélations entre surface protéique mutée et phénotype

Parmi nos patients, la distribution des atteintes phénotypiques ne montrait aucune différence selon la surface protéique mutée. L'ensemble des données de corrélations surface mutée/phénotype sont détaillées dans le **Tableau 10**.

**Tableau 10. Corrélations entre surface mutée et phénotype**

A. Analyse par atteinte. B. Analyse par groupes d'atteintes phénotypiques.

<b>A.</b>	<b>Population totale</b>	<b>Surface A</b>	<b>Surface B</b>	<b>Surface C</b>	<b>Surface E</b>	<b>p</b>
	<b>n = 55</b>	<b>n = 30</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 11</b>	<b>n = 1</b>	
<b>Phéochromocytome</b>						<i>ns</i>
Unilatéral	<b>n = 11</b>	5 (45,5)	3 (27,3)	2 (18,2)	1 (9,1)	
Bilatéral	<b>n = 18</b>	11 (61,1)	5 (27,8)	2 (11,1)	-	
<b>Paragangliome</b>	<b>n = 7</b>	2 (28,6)	3 (42,9)	1 (14,3)	1 (14,3)	<i>ns</i>
<b>Carcinome rénal</b>	<b>n = 14</b>	9 (64,3)	3 (21,4)	2 (14,3)	-	<i>ns</i>
<b>Kystes rénaux</b>	<b>n = 20</b>	9 (45)	4 (20)	6 (30)	1 (5)	<i>ns</i>
<b>HB rétine</b>	<b>n = 15</b>	9 (60)	3 (30)	3 (20)	-	<i>ns</i>
<b>HB ME</b>	<b>n = 21</b>	15 (71,4)	5 (23,8)	1 (4,8)	-	<i>ns</i>
<b>HB cérébelleux</b>	<b>n = 22</b>	12 (54,5)	6 (27,3)	4 (18,2)	-	<i>ns</i>
<b>TNE pancréas</b>	<b>n = 11</b>	7 (63,6)	1 (9,1)	3 (27,3)	-	<i>ns</i>
<b>Kystes P</b>	<b>n = 12</b>	7 (58,3)	3 (25)	2 (16,7)	-	<i>ns</i>
<b>TSEL</b>	<b>n = 2</b>	-	1 (50)	1 (50)	-	<i>ns</i>
<b>TC testiculaire</b>	<b>n = 2</b>	1 (50)	-	1 (50)	-	<i>ns</i>

<b>B.</b>	<i>Population totale</i>	<b>Surface A</b>	<b>Surface B</b>	<b>Surface C</b>	<b>Surface E</b>	<i>p</i>
	<i>n = 55</i>	<i>n = 30</i>	<i>n = 13</i>	<i>n = 11</i>	<i>n = 1</i>	
<b>Phéochromocytome Paragangliome</b>	<i>n = 30</i>	17 (56,7)	8 (26,7)	4 (4,3)	1 (3,3)	<i>ns</i>
<b>Carcinome rénal Kystes rénaux</b>	<i>n = 26</i>	14 (53,8)	5 (19,2)	6 (23,1)	1 (3,8)	<i>ns</i>
<b>Hémangioblastomes rétine et SNC</b>	<i>n = 32</i>	19 (59,4)	8 (25)	5 (15,6)	-	<i>ns</i>
<b>TNE pancréas Kystes P</b>	<i>n = 23</i>	14 (60,9)	4 (17,4)	5 (21,7)	-	<i>ns</i>

*\*Tous les résultats sont présentés sous la forme n (% de la population) ; ns = non significatif. HB : hémangioblastome ; HB ME : moelle épinière ; Kystes P : kystes pancréatiques ; TC testic : tumeur du cordon testiculaire ; TSEL : tumeur du sac endolymphatique.*

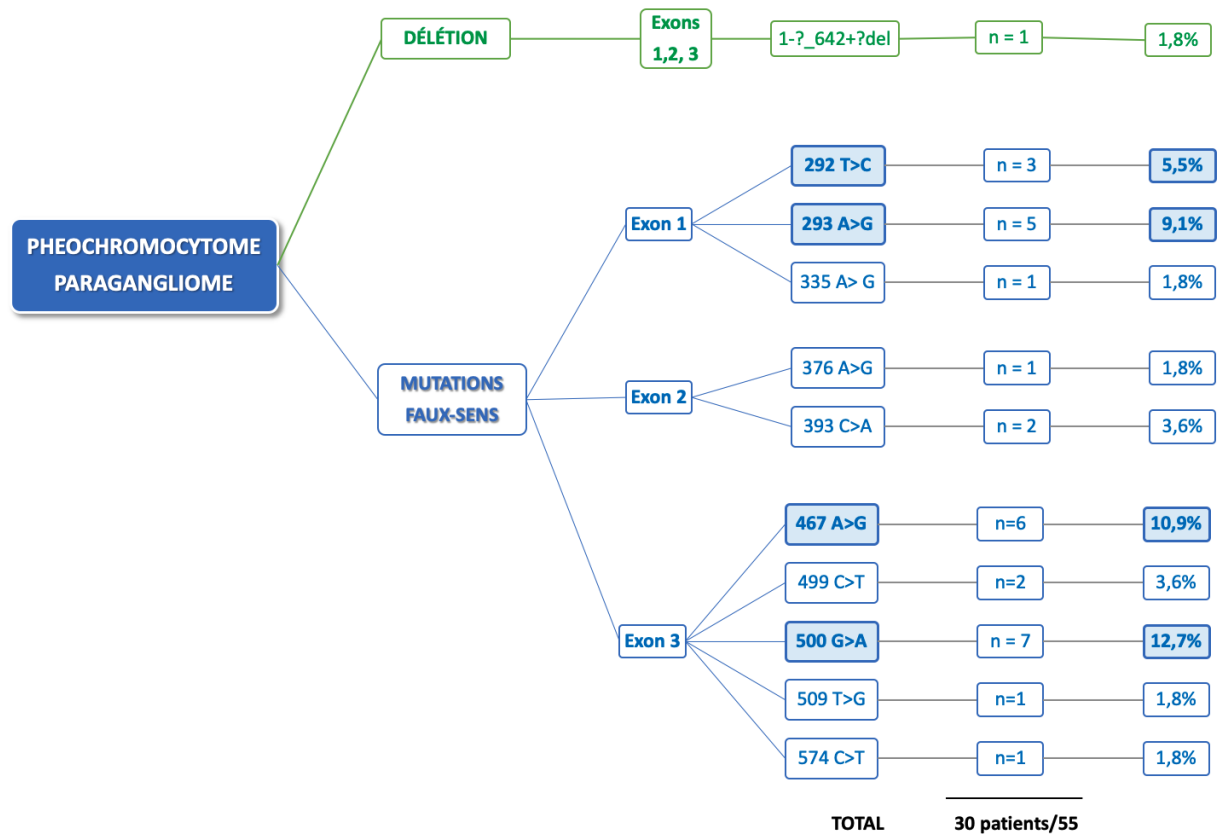
## 2.6. Profil génotypique selon le phénotype VHL

Nous avons pu établir le profil génétique associé à chaque type d'atteinte dans notre cohorte, en évaluant la fréquence de survenue de chaque mutation constitutionnelle chez les patients présentant des phéochromocytomes/paragangliomes (**Figure 1**), des carcinomes/kystes rénaux (**Figure 2**), des hémangioblastomes de rétine (**Figure 3**) et du SNC (**Figure 4**), ou des TNE/kystes pancréatiques (**Figure 5**).

Sur les 55 patients analysés, les patients porteurs de phéochromocytomes/paragangliomes étaient plus souvent porteurs de mutations de type faux-sens, et plus souvent au niveau de l'exon 1 ( $n = 9$  ; 16,4%) ou de l'exon 3 ( $n = 17$  ; 30,8%) (**Figure 1A**). Ils étaient plus souvent porteurs de mutations affectant les surfaces protéiques A ( $n = 16$ ; 32,6%) et B ( $n = 8$  ; 16,3%) (**Figure 1B**).

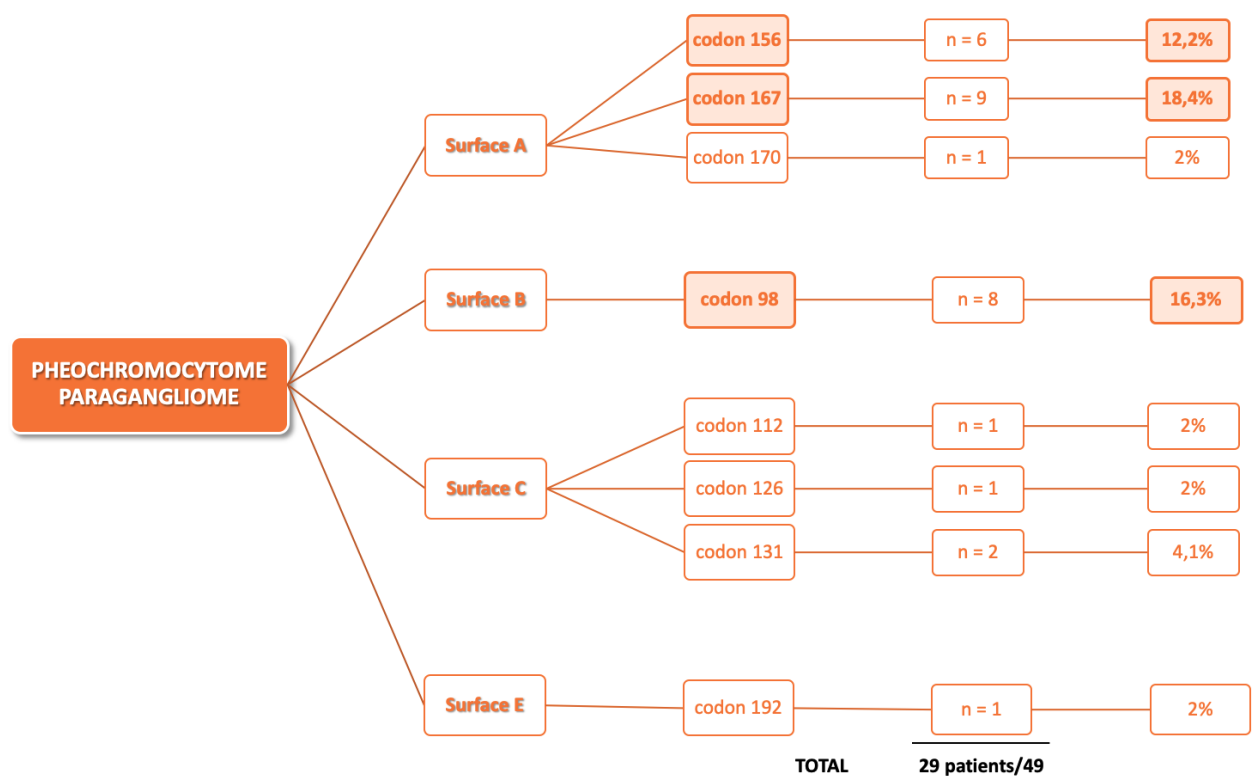
**Figure 1. Profil génétique des patients porteurs de phéochromocytomes/paragangliomes**

A. Mutations constitutionnelles de l'ADN



**Figure 1 (suite). Profil génétique des patients porteurs de phéochromocytomes/paragangliomes**

B. Mutations protéiques



Les grandes délétions (c.1-?\_642+?del) affectant les 3 exons de la pVHL étaient particulièrement fréquentes chez les patients porteurs d'atteintes rénales (n = 4 ; 7,3%), de même que la mutation constitutionnelle 500 G>A (n = 6 ; 10,9%) (**Figure 2A**). Les surfaces protéiques A (n = 10 ; 20,4%) et C (n = 6 ; 12%) étaient les plus fréquemment mutées chez ces patients dans notre cohorte (**Figure 2B**).

La survenue d'hémangioblastomes de la rétine était plus fréquemment liée à des mutations de l'exon 3 (n = 9 ; 16,3%) (**Figure 3A**), de la surface protéique A, ou du codon 167 (n = 8 ; 16,3%) (**Figure 3B**).

Chez les patients porteurs d'hémangioblastomes du SNC les mutations de type délétion (n=5 ; 9,1%) et les mutations faux-sens, essentiellement au niveau de l'exon 3 (n = 13 ; 23,6%) étaient les plus fréquentes (**Figure 4A**).

Chez les patients porteurs d'hémangioblastomes du SNC, les mutations affectaient plus souvent les surfaces protéiques A (dont codon 167 : n = 10 ; 20,4%) et B (n = 6 ; 12,2%) (**Figure 4B**).

Chez les patients porteurs de lésions pancréatiques, on retrouvait plus souvent des mutations de type délétion (n = 6 ; 10,9%) ou de mutations faux-sens, préférentiellement au niveau de l'exon 3 (n = 10 ; 18,2%) (**Figure 5A**). Le codon 167 était le plus souvent muté dans la séquence protéique (n = 9 ; 18,4%) (**Figure 5B**).



Figure 2. Profil génétique des patients porteurs de carcinomes/kystes rénaux

A. Mutations constitutionnelles de l'ADN

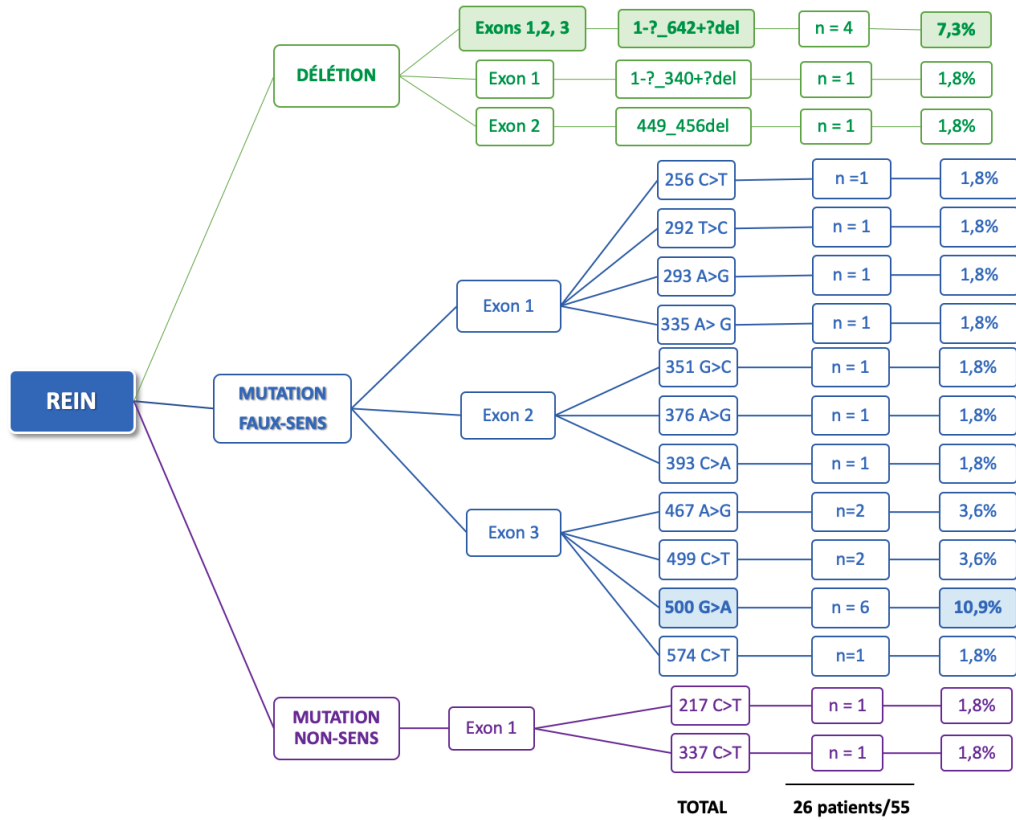


Figure 2 (suite). Profil génétique des patients porteurs de carcinomes/kystes rénaux

B. Mutations protéiques

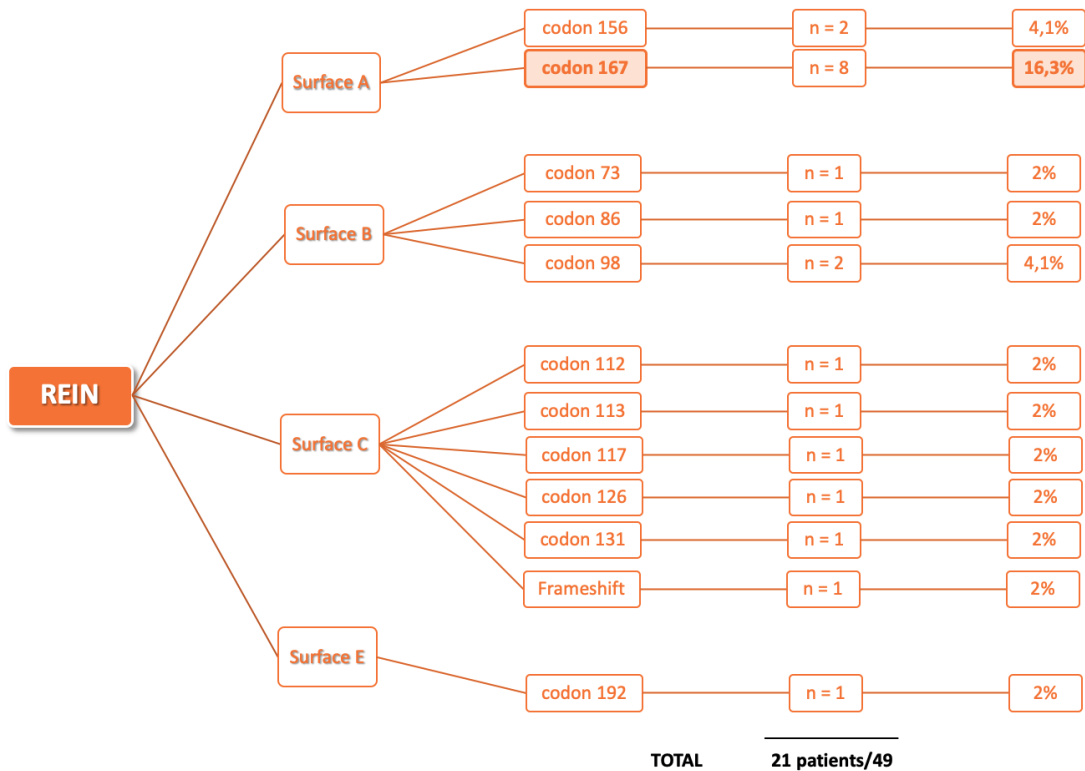


Figure 3. Profil génétique des patients porteurs d'hémangioblastomes de rétine

A. Mutations constitutionnelles de l'ADN

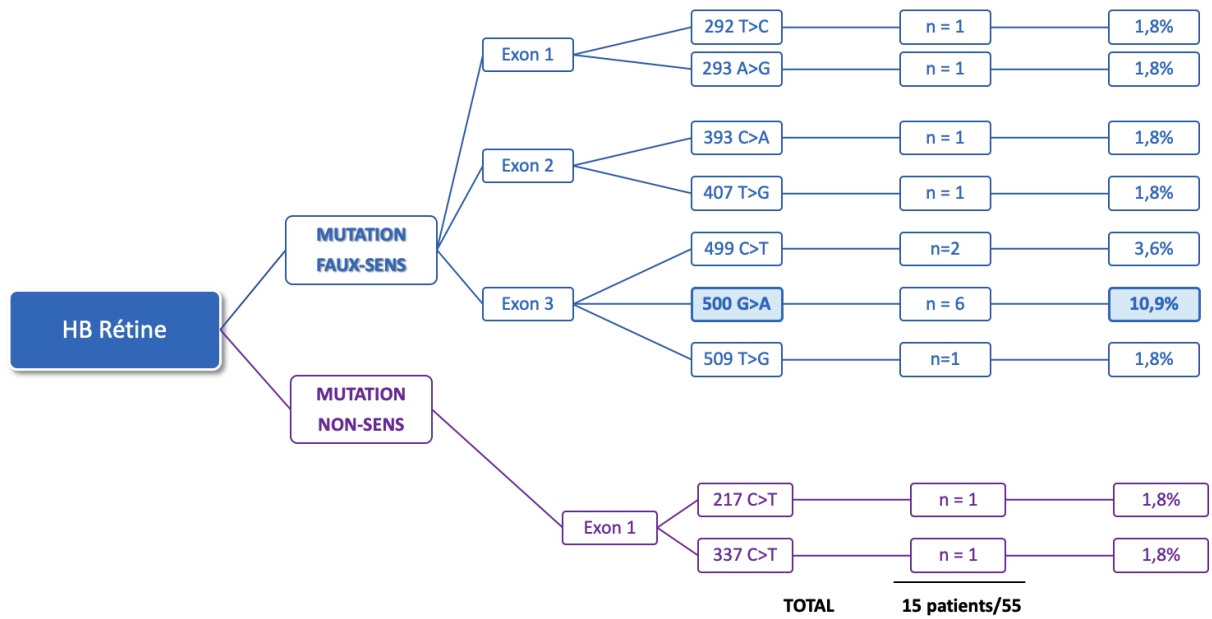


Figure 3 (suite). Profil génétique des patients porteurs d'hémangioblastomes de rétine

B. Mutations protéiques

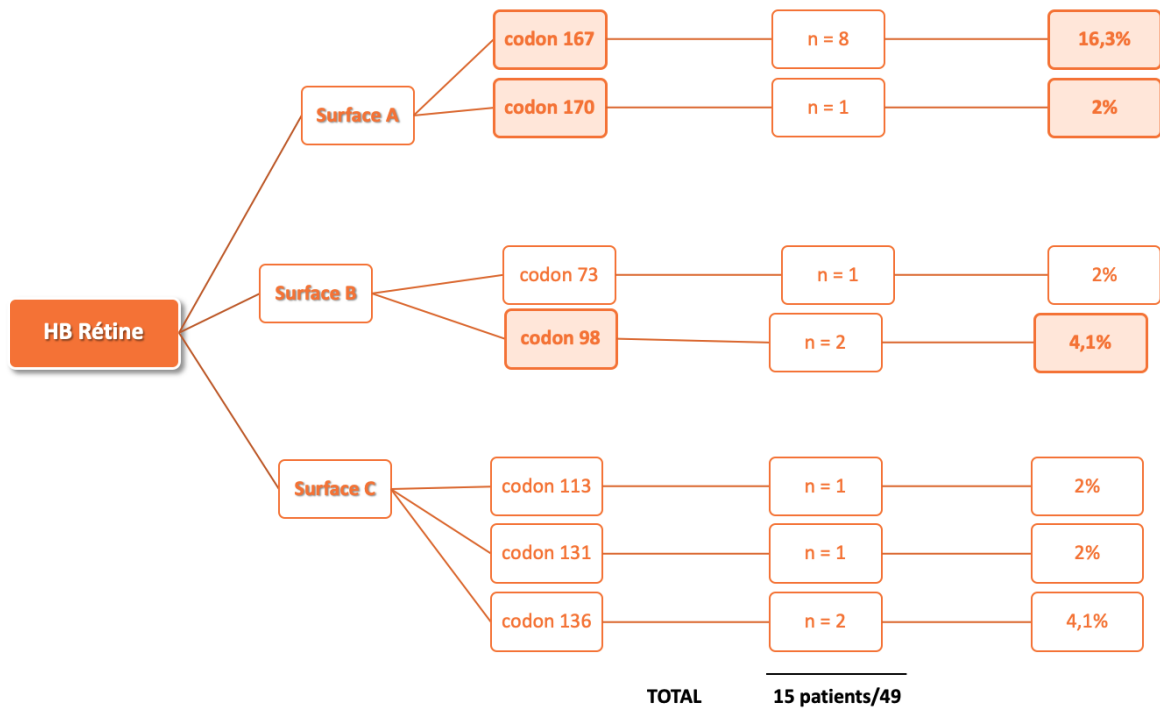


Figure 4. Profil génétique des patients porteurs d'hémangioblastomes du SNC

A. Mutations constitutionnelles de l'ADN

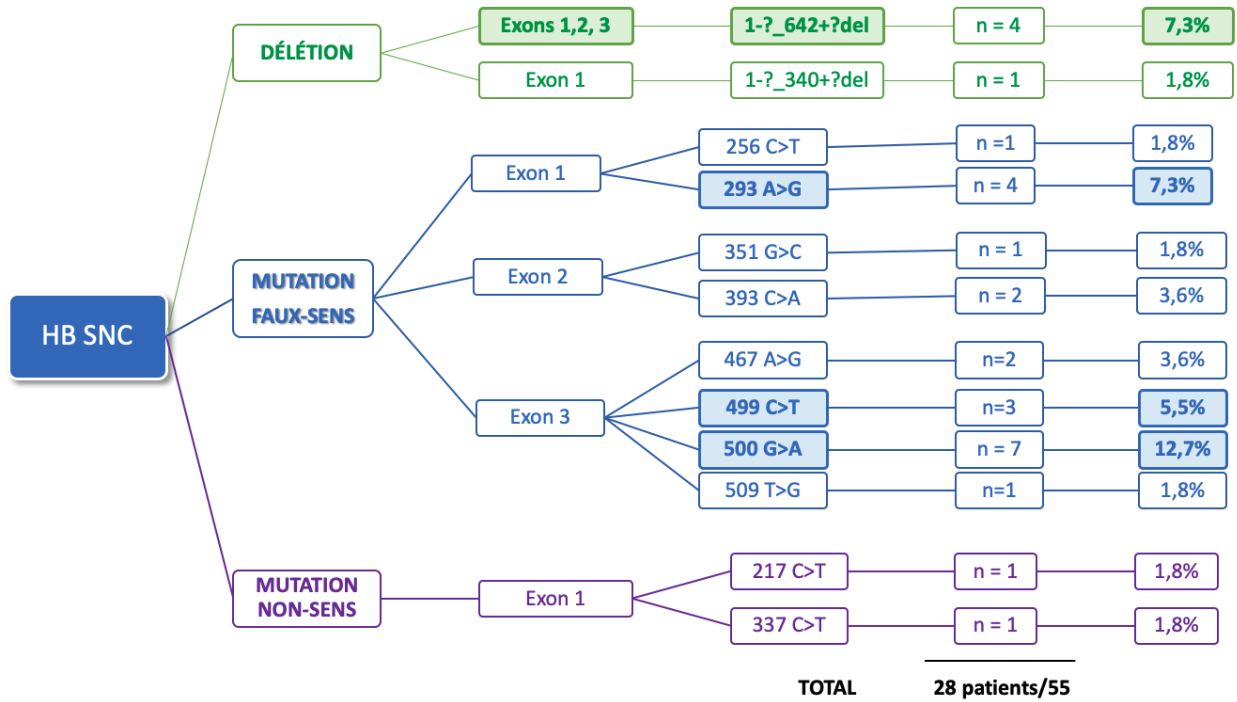


Figure 4 (suite). Profil génétique des patients porteurs d'hémangioblastomes du SNC

B. Mutations protéiques

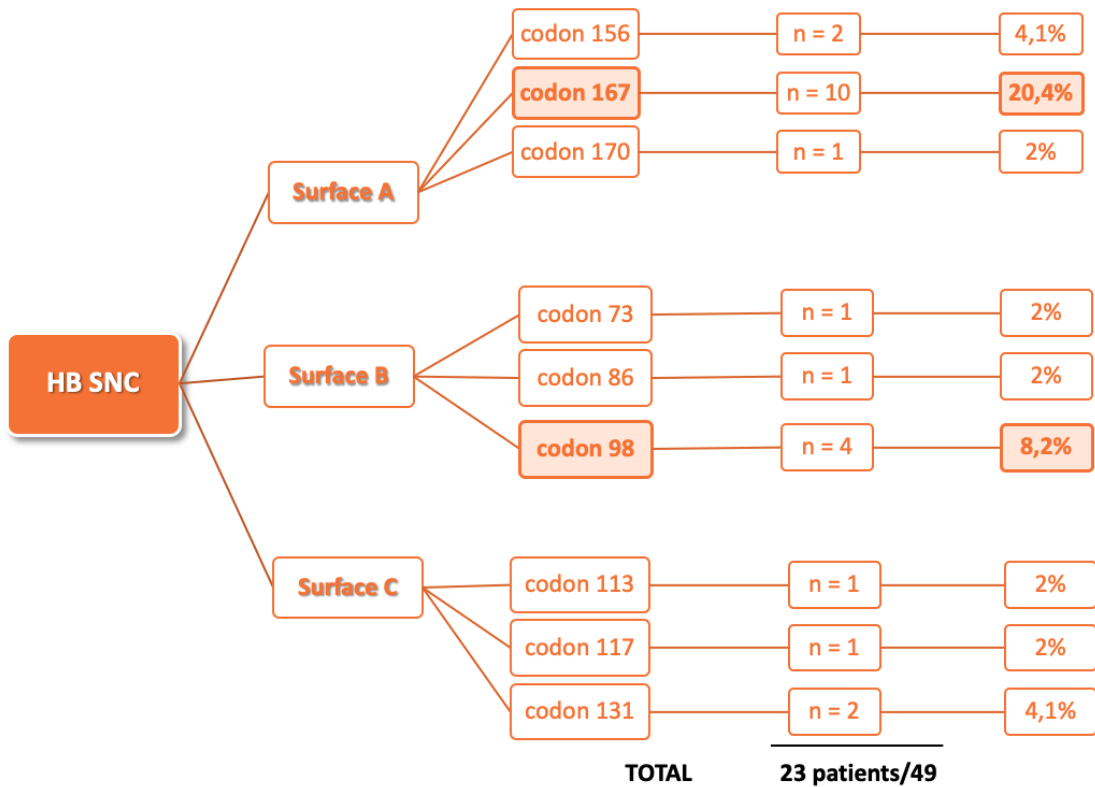


Figure 5. Profil génétique des patients porteurs de TNE/kystes du pancréas

A. Mutations constitutionnelles de l'ADN

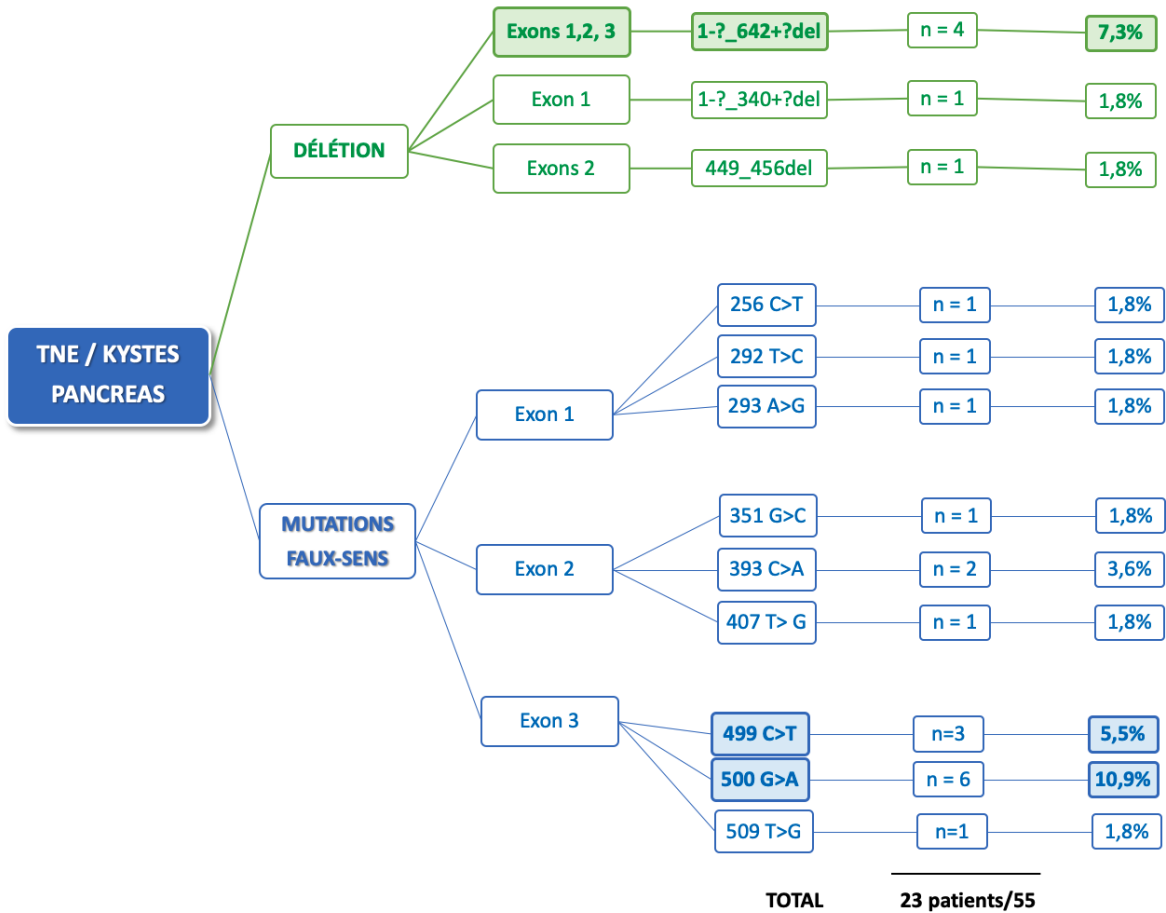
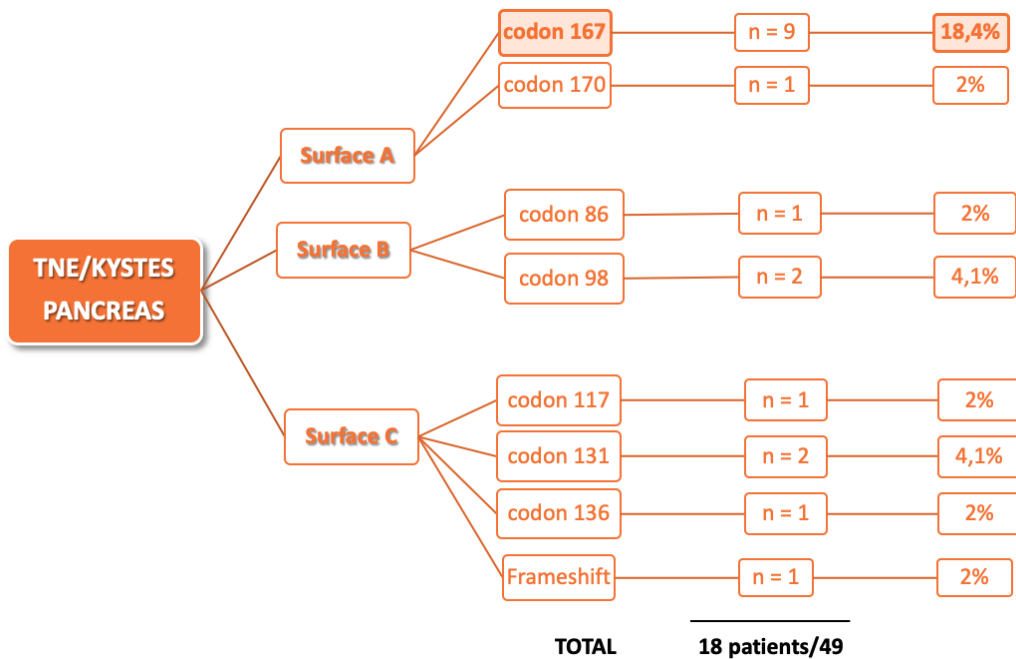


Figure 5 (suite). Profil génétique des patients porteurs de TNE/kystes du pancréas

B. Mutations protéiques



### 3. Corrélations génotype/phénotype dans une cohorte bibliographique

#### 3.1. Description de la cohorte bibliographique

L'étude d'une cohorte bibliographique rétrospective réunissant des patients dont les données ont été publiées dans la littérature médicale entre 1994 et 2020, nous a permis d'étudier les associations entre certains génotypes *VHL* et le risque de survenue des différentes atteintes de la maladie.

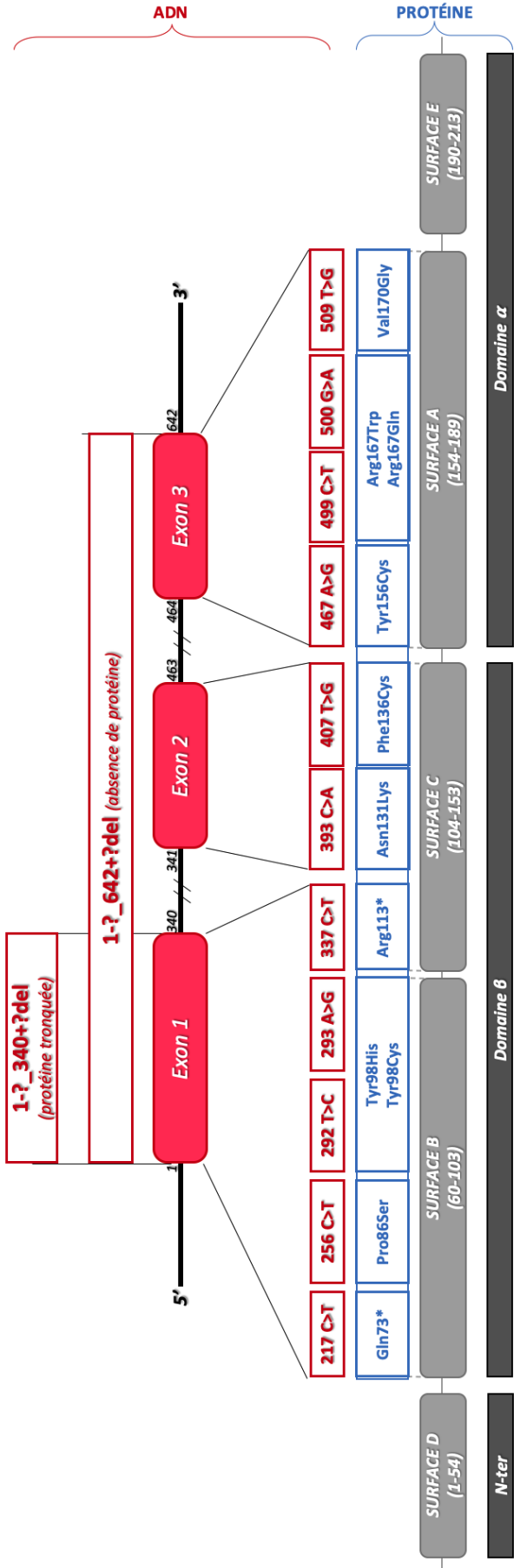
Tout patient porteur de l'une des 19 mutations constitutionnelles retrouvées dans la cohorte montpelliéraine et dont les données génotypiques (mutation constitutionnelle) et phénotypiques sont publiées, était *a priori* incluable. La mutation dite « délétion de 2 pb dans le codon 204 » dans notre cohorte initiale a été exclue. Les mutations pour lesquelles nous avons identifié moins de 2 patients au total (CHU de Montpellier et publications antérieures, toutes atteintes confondues) ont été exclues de la cohorte bibliographique. Les patients porteurs de mutations somatiques du gène *VHL* ont été initialement répertoriés puis exclus de l'analyse finale en raison du faible nombre de cas identifiés.

Au total, 651 individus issus de 35 publications différentes ont été inclus et répartis par atteinte phénotypique (phéochromocytomes/paragangliomes ; carcinomes/kystes rénaux ; hémangioblastomes de rétine ; hémangioblastomes du SNC ; TNE/kystes du pancréas). Les 48 patients de la cohorte montpelliéraine porteurs des mutations retenues ont également été inclus dans cette cohorte élargie. Les données concernant les tumeurs du sac endolymphatique et des organes génitaux n'ont pas été retenues, car décrites dans de trop rares publications. Les sujets inclus pouvaient l'être pour une ou plusieurs atteintes différentes, selon les données des publications utilisées. Les individus, atteints ou non, décrits dans une publication ne portant que sur l'étude des phéochromocytomes n'étaient ainsi pas pris en compte pour l'étude des autres phénotypes. Les 5 groupes d'atteintes phénotypiques décrits ci-dessus ont été analysés de manière indépendante dans cette cohorte.

Les mutations constitutionnelles de l'ADN ont été recueillies à partir des données publiées dans les études retenues. Les exons, types de mutation, surfaces mutées et codons mutés ont été déduits de ces données lorsque non décrits dans la publication initiale. Les mutations constitutionnelles décrites selon l'ancienne nomenclature de l'ADN ont été mises à jour (par exemple : c.217 C>T était anciennement notée c.430 C>T, correspondant à la mutation d'acide aminé Gln73\*). Au total 13 mutations constitutionnelles différentes ont été analysées dans cette cohorte bibliographique, leurs positions sur l'ADN et conséquences protéiques sont résumées dans

la **Figure 6**. Sauf mention contraire, les fréquences de survenue des atteintes phénotypiques sont notées en nombres d'individus dans les **Figures 7 à 13**.

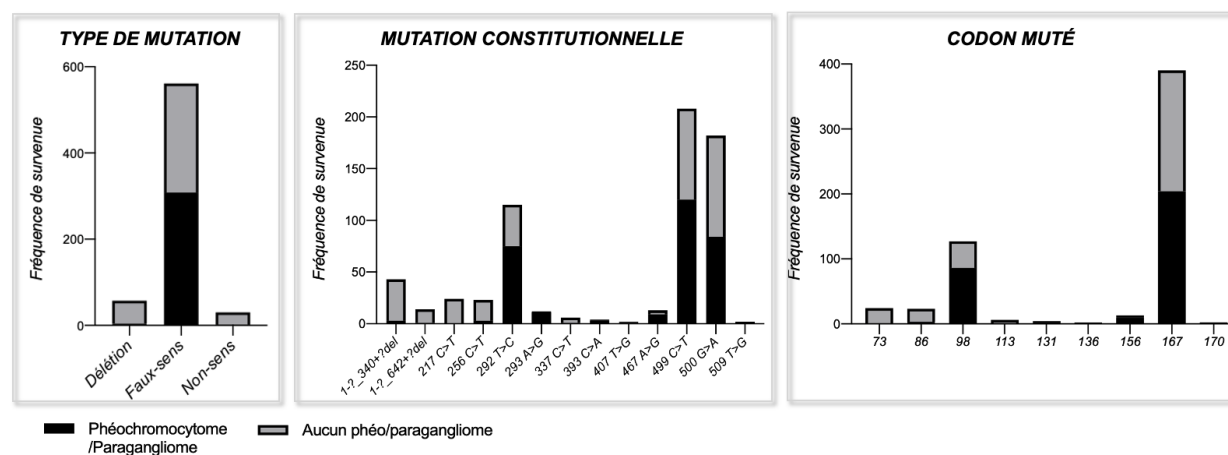
Figure 6. Mutations du gène *VHL* étudiées dans la cohorte



### 3.2. Risque de survenue des différentes atteintes selon le génotype

#### Risque de survenue de phéochromocytomes/paragangliomes selon le génotype

Figure 7. Fréquence de survenue de phéochromocytome/paragangliome selon le génotype *VHL*



La **Figure 7** montre la répartition des mutations du gène *VHL* chez les patients porteurs de phéochromocytomes/paragangliomes ou non dans la cohorte étudiée. Les mutations de type faux-sens (n = 561 ; 86,6%) et parmi elles, les mutations 292 C>T (n=115 ; 17,7%) ; 499 C>T (n=208 ; 32,1%) et 500 G>A (n=182 ; 28%) étaient les plus fréquentes dans la population étudiée.

**Tableau 11. Distribution des phéochromocytomes/paragangliomes selon le génotype *VHL***

<b>A.</b>	<b>Population totale* n=648</b>	<b>Phéochromocytome Paragangliome n=313</b>	<b>Pas de PPG n=335</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>p</b>
<b>Type de mutation</b>					<b>(&lt;0,01)</b>
Délétion	<b>n=57</b>	4 (7)	53 (93)	0,07	<0,01
Faux-sens	<b>n=561</b>	308 (54,9)	253 (45,1)	<b>19,97</b>	<b>&lt;0,01</b>
Non-sens	<b>n=30</b>	1 (3,3)	29 (96,7)	0,03	<0,01

Comme dans la cohorte montpellieraine, on retrouve une distribution des phéochromocytomes/paragangliomes (PPG) significativement différente selon le type de mutation (p<0,01) (**Tableau 11A**). De même, la distribution des PPG était significativement différente selon l'exon muté (p<0,01) (**Tableau 11B**).

**Tableau 11 (suite). Distribution des PPG selon le génotype VHL**

<b>B.</b>	<b>Population totale* n=648</b>	<b>Phéochromocytome Paragangliome n=313</b>	<b>Pas de PPG n=335</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>P</b>
<b>Mutation constitutionnelle</b>					<b>(&lt;0,01)</b>
1-?_340+?del	<b>n=43</b>	3 (7)	40 (93)	0,07	<0,01
1-?_642+?del	<b>n=14</b>	1 (7,1)	13 (92,9)	0,08	<0,01
217 C>T	<b>n=24</b>	0 (0)	24 (100)		
256 C>T	<b>n=23</b>	3 (13)	20 (87)	0,15	<0,01
292 T>C	<b>n=115</b>	75 (65,2)	40 (34,8)	<b>2,32</b>	<b>&lt;0,01</b>
293 A>G	<b>n=12</b>	11 (91,7)	1 (8,3)	<b>12,17</b>	<b>&lt;0,01</b>
337 C>T	<b>n=6</b>	1 (16,7)	5 (83,3)		
393 C>A	<b>n=4</b>	3 (75)	1 (25)		
407 T>G	<b>n=2</b>	1 (50)	1 (50)		
467 A>G	<b>n=13</b>	9 (69,2)	4 (30,8)		
499 C>T	<b>n=208</b>	120 (57,7)	88 (42,3)	<b>1,75</b>	<b>&lt;0,01</b>
500 G>A	<b>n=182</b>	84 (46,2)	98 (53,8)		
509 T>G	<b>n=2</b>	2 (100)	0 (0)		
<b>Exon muté</b>					<b>(&lt;0,01)</b>
Exon 1	<b>n=223</b>	93 (41,7)	130 (58,3)	0,67	0,02
Exon 2	<b>n=6</b>	4 (66,7)	2 (33,3)		
Exon 3	<b>n=405</b>	215 (53,1)	190 (46,9)	<b>1,67</b>	<b>&lt;0,01</b>
Exons 1, 2 et 3	<b>n=14</b>	1 (7,1)	13 (92,9)	0,08	<0,01
<b>Surface mutée</b>					<b>(0,63)</b>
Surface A	<b>n=462</b>	219 (47,4)	243 (52,6)		
Surface B	<b>n=174</b>	89 (51,1)	85 (48,9)		
Surface C	<b>n=12</b>	5 (41,7)	7 (58,3)		
<b>Codon muté (n=591)</b>					<b>(&lt;0,01)</b>
Codon 73	<b>n=24</b>	0 (0)	24 (100)		
Codon 86	<b>n=23</b>	3 (13)	20 (87)	0,13	<0,01
Codon 98	<b>n=127</b>	86 (67,7)	41 (32,3)	<b>2,27</b>	<b>&lt;0,01</b>
Codon 113	<b>n=6</b>	1 (16,7)	5 (83,3)		
Codon 131	<b>n=4</b>	3 (75)	1 (25)		
Codon 136	<b>n=2</b>	1 (50)	1 (50)		
Codon 156	<b>n=13</b>	9 (69,2)	4 (30,8)		
Codon 167	<b>n=390</b>	204 (52,3)	186 (47,7)		
Codon 170	<b>n=2</b>	2 (100)	0 (0)		

\*Tous les résultats sont présentés sous la forme n (% de la population portant la mutation). Les p-values entre parenthèses correspondent à la différence de distribution de l'atteinte pour la catégorie concernée.

La fréquence de survenue des phéochromocytomes/paragangliomes est augmentée chez les patients de la cohorte porteurs de mutations de type faux-sens (OR=19,97 ; IC95% [8,14 ; 46,38] ; p<0,01) par rapport aux porteurs de délétion et mutations non-sens (**Tableau 11, Figure 8**).

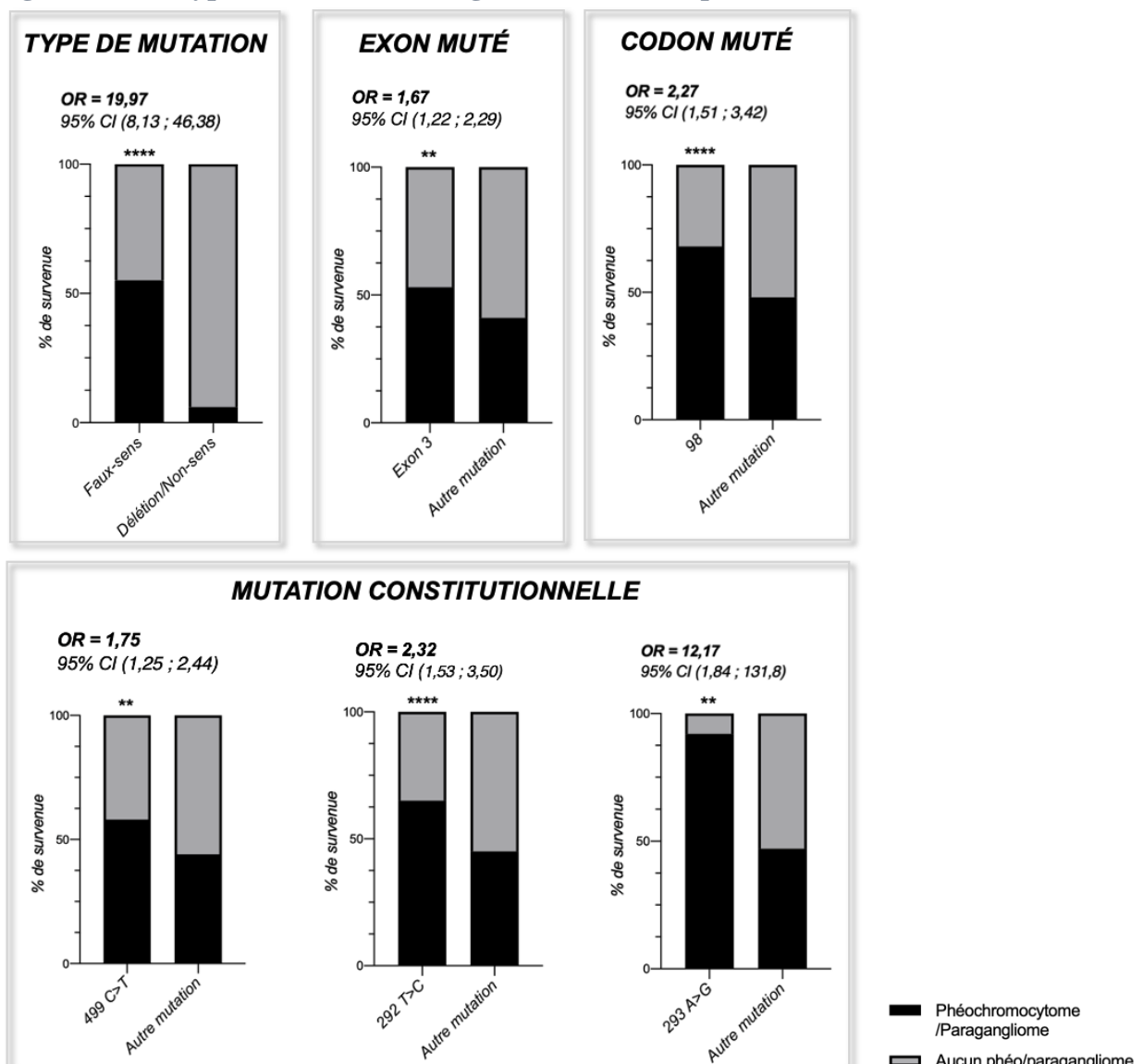
Le risque de PPG était augmenté chez les patients porteurs des mutations 292 T>C (OR=2,32 ; IC95% [1,53 ; 3,51] ; p<0,01), 293 A>G (OR=12,17 ; IC95% [1,84 ; 131,8] ; p<0,01) et 499 C>T (OR=1,75 ; IC95% [1,26 ; 2,45] ; p<0,01), respectivement comparées aux autres mutations de la cohorte (**Tableau 11, Figure 8**). Le risque de PPG était également augmenté en



présence de mutations dans l'exon 3 (OR=1,60 ; IC95% [1,16 ; 2,20] ; p<0,01) et dans le codon 98 (OR=2,27 ; IC95% [1,51 ; 3,42] ; p<0,01) par rapport aux autres mutations de mêmes catégories (Tableau 11, Figure 8).

A l'inverse, dans la cohorte étudiée, le risque de PPG était moins important chez les patients porteurs de délétions du gène *VHL* (OR = 0,07 ; IC95% [0,03 ; 0,20] ; p<0,01) ou de mutations de type non-sens (OR = 0,03 ; IC95% [0,003 ; 0,19] ; p<0,01). Les mutations de l'exon 1 (OR=0,70 ; p=0,04), les mutations constitutionnelles 1-?\_340+?del (OR=0,07), 1-?\_642+?del (OR = 0,08), 256 C>T (OR = 0,15), les mutations affectant les exons 1, 2 et 3 (OR = 0,08) ou le codon 86 (OR = 0,13) étaient significativement associées à un moindre risque de survenue de phéochromocytomes/paragangliomes dans la maladie de von Hippel-Lindau dans cette cohorte (p<0,01) (Tableau 11).

Figure 8. Génotypes associés à une augmentation du risque de PPG

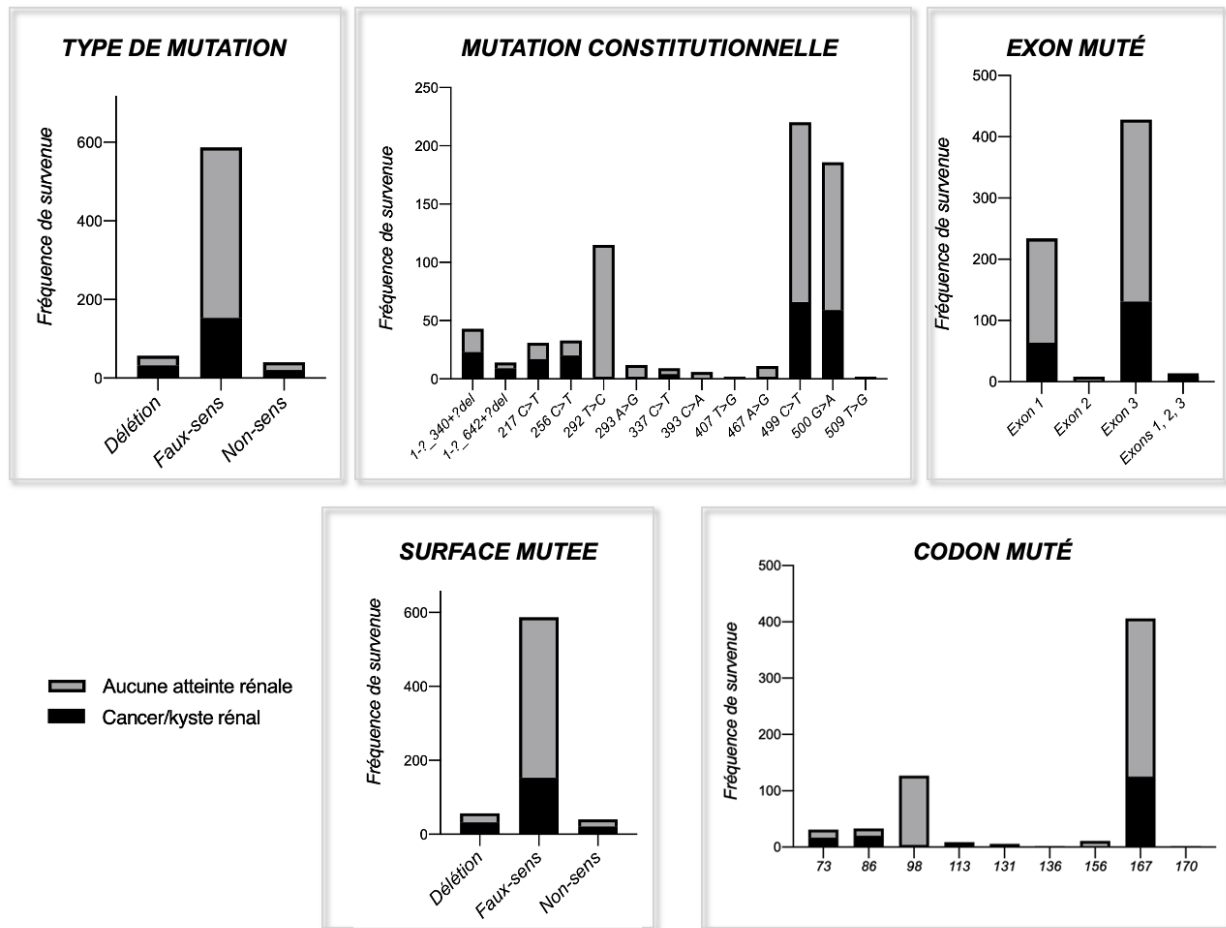


## Risque de survenue de cancer/kyste rénal selon le génotype

La présence ou non de carcinomes ou kystes rénaux était répartie de façon significativement différente selon le type de mutation ( $p < 0.01$ ), la mutation constitutionnelle en cause ( $p < 0.01$ ), l'exon muté ( $p = 0.04$ ), la surface protéique mutée ( $p < 0.01$ ) et le codon muté ( $p < 0.01$ ) (**Tableau 12**).

Les mutations de type faux-sens étaient les plus fréquentes dans la cohorte étudiée, mais y étaient associées à un moindre risque d'atteintes rénales (OR = 0.29 ; IC95% [0.19 ; 0.46] ;  $p < 0.01$ ) (**Figure 9**). Les délétions et mutations de type non-sens étaient associées à une augmentation du risque de survenue de carcinomes ou kystes rénaux, respectivement avec OR = 3.33 (IC95% [1.92 ; 5.71] ;  $p < 0.01$ ) et OR = 2.74 (IC95% [1.42 ; 5.08] ;  $p < 0.01$ ) (**Tableau 12**).

**Figure 9. Fréquence de survenue des atteintes rénales de selon le génotype VHL**



Les mutations constitutionnelles 1-?\_340+?del ; 217 C>T et 256 C>T étaient associées à un risque augmenté de survenue des atteintes rénales ( $p < 0.01$ ). De même, les grandes délétions (c.1-?\_642+?del) affectant les 3 exons du gène *VHL* (OR = 4,32 ; IC95% [1.50 ; 11.62] ;  $p = 0.01$ ), les mutations affectant la surface A (OR = 1.72 ; IC95% [1.19 ; 2.49]), le codon 73 (OR = 3.40 ;

IC95% [3.40 ; 4.40]), le codon 86 (OR = 4.40 ; IC95% [2.13 ; 8.84]) et le codon 167 (OR = 1.56 ; IC95% [1.07 ; 2.28]) étaient associées à une augmentation du risque de survenue de lésions rénales dans la cohorte étudiée ( $p < 0.01$ ) (Tableau 12 ; Figure 10).

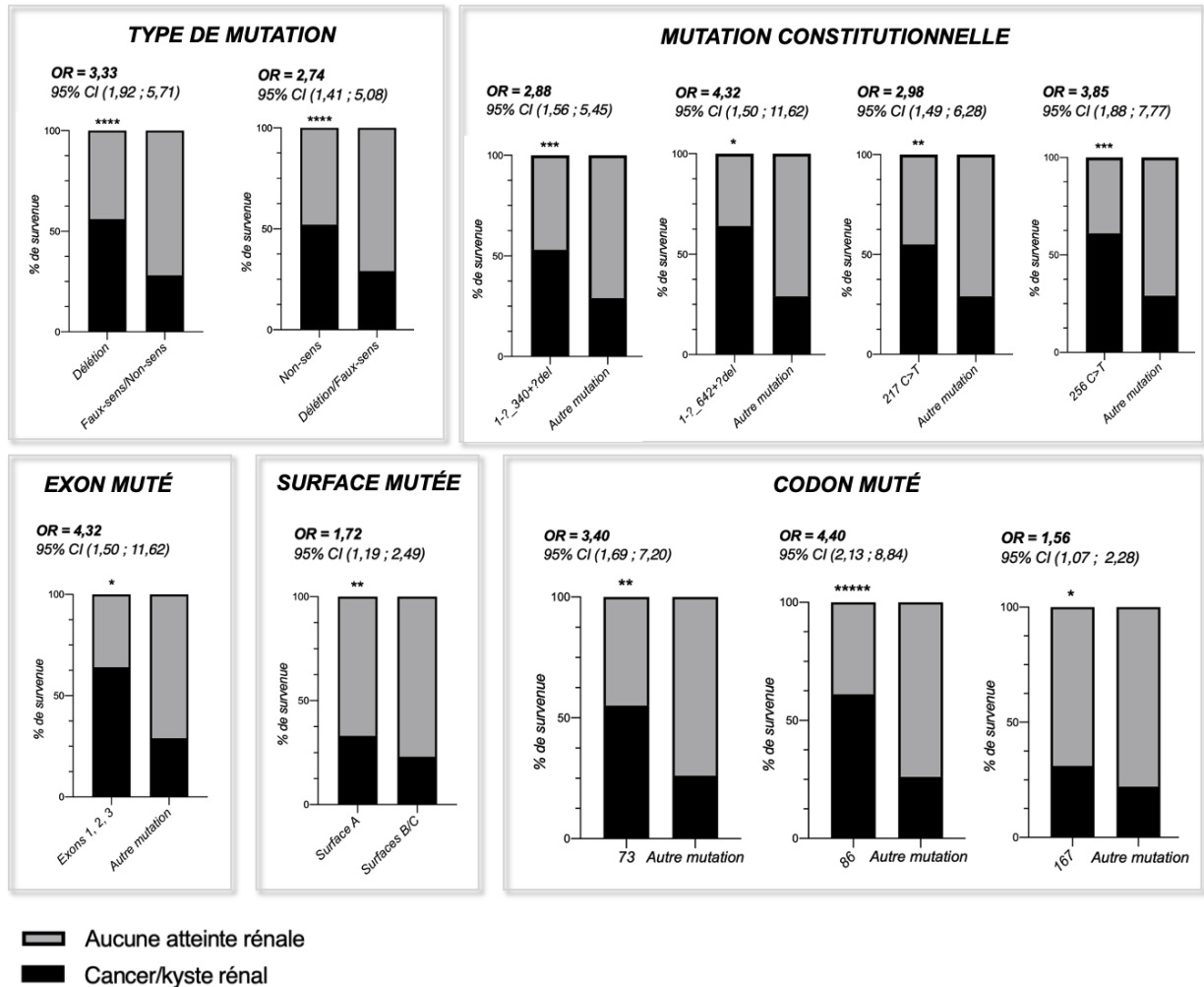
**Tableau 12. Distribution des atteintes rénales selon le génotype *VHL***

	Population totale* n=684	Carcinome rénal Kystes rénaux n=206	Pas de lésion rénale n=478	Odds Ratio	<i>p</i>
<b>Type de mutation</b>					( <b>&lt;0,01</b> )
Délétion	n=57	32 (56,1)	25 (43,9)	<b>3,33</b>	<b>&lt;0,01</b>
Faux-sens	n=587	153 (26,1)	434 (73,9)	0,29	<0,01
Non-sens	n=40	21 (52,5)	19 (47,5)	<b>2,74</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Mutation constitutionnelle</b>					( <b>&lt;0,01</b> )
1-?_340+?del	n=43	23 (53,5)	20 (46,5)	<b>2,9</b>	<b>&lt;0,01</b>
1-?_642+?del	n=14	9 (64,3)	5 (35,7)	<b>4,3</b>	<b>0,01</b>
217 C>T	n=31	17 (54,8)	14 (45,2)	<b>3,0</b>	<b>&lt;0,01</b>
256 C>T	n=33	20 (60,6)	13 (39,4)	<b>3,8</b>	<b>&lt;0,01</b>
292 T>C	n=115	2 (1,7)	113 (98,3)		
293 A>G	n=12	2 (16,7)	10 (83,3)		
337 C>T	n=9	4 (44,4)	5 (55,6)		
393 C>A	n=6	1 (16,7)	5 (83,3)		
407 T>G	n=2	1 (50)	1 (50)		
467 A>G	n=11	2 (18,2)	9 (81,8)		
499 C>T	n=220	66 (30)	154 (70)		
500 G>A	n=186	59 (4,8)	127 (95,2)		
509 T>G	n=2	0 (0)	2 (100)		
<b>Exon muté</b>					( <b>0,04</b> )
Exon 1	n=243	68 (28,0)	175 (72,0)		
Exon 2	n=8	2 (25)	6 (75)		
Exon 3	n=449	127 (28,3)	292 (71,7)		
Exons 1, 2 et 3	n=14	9 (64,3)	5 (35,7)	<b>4,32</b>	<b>0,01</b>
<b>Surface protéique mutée</b>					( <b>&lt;0,01</b> )
Surface A	n=476	159 (33,4)	317 (66,6)	<b>1,72</b>	<b>&lt;0,01</b>
Surface B	n=191	41 (21,5)	150 (78,5)	0,54	<0,01
Surface C	n=17	6 (35,3)	11 (64,7)		
<b>Codon muté</b>	(n=627)				( <b>&lt;0,01</b> )
Codon 73	n=31	17 (54,8)	14 (45,2)	<b>3,40</b>	<b>&lt;0,01</b>
Codon 86	n=33	20 (60,6)	13 (39,4)	<b>4,40</b>	<b>&lt;0,01</b>
Codon 98	n=127	4 (3,1)	123 (96,9)	0,06	<0,01
Codon 113	n=9	4 (44,4)	5 (55,6)		
Codon 131	n=6	1 (16,7)	5 (83,3)		
Codon 136	n=2	1 (50)	1 (50)		
Codon 156	n=11	2 (18,2)	9 (81,8)		
Codon 167	n=406	125 (30,8)	281 (69,2)	<b>1,56</b>	<b>0,02</b>
Codon 170	n=2	0 (0)	2 (100)		

\*Tous les résultats sont présentés sous la forme n (% de la population portant la mutation). Les p-values entre parenthèses correspondent à la différence de distribution de l'atteinte pour la catégorie concernée.

Le risque de carcinomes et kystes rénaux était moins important en cas de mutations de la surface protéique B (OR = 0.54) et du codon 98 (OR = 0.06) ( $p < 0.01$ ) (**Tableau 12**).

**Figure 10. Génotypes *VHL* associés à une augmentation du risque d'atteintes rénales**



## Risque de survenue des hémangioblastomes de rétine selon le génotype

La distribution des hémangioblastomes était significativement différente selon la mutation constitutionnelle de l'ADN et le codon muté, cependant aucune mutation spécifique n'était associée à un risque augmenté de survenue des hémangioblastomes de la rétine (**Tableau 13**).

**Tableau 13. Distribution des hémangioblastomes de la rétine selon le génotype VHL**

		Hémangioblastome de la rétine n=288	Pas d'HB rétine n=347	Odds Ratio	p
<b>Type de mutation</b>					(0,11)
Délétion	n=57	22 (38,6)	35 (61,4)		
Faux-sens	n=549	248 (45,2)	301 (54,8)		
Non-sens	n=29	18 (62,1)	11 (37,9)		
<b>Mutation constitutionnelle</b>					(<0,01)
1-?_340+?del	n=43	20 (46,5)	23 (53,5)		
1-?_642+?del	n=14	2 (14,3)	12 (85,7)		
217 C>T	n=24	15 (62,5)	9 (37,5)		
256 C>T	n=25	8 (32)	17 (68)		
292 T>C	n=115	56 (48,7)	59 (51,3)		
293 A>G	n=12	2 (16,7)	10 (83,3)		
337 C>T	n=5	3 (60)	2 (40)		
393 C>A	n=4	2 (50)	2 (50)		
407 T>G	n=2	2 (100)	0 (0)		
467 A>G	n=11	0 (0)	11 (100)		
499 C>T	n=204	98 (48)	106 (52)		
500 G>A	n=174	78 (44,8)	96 (55,2)		
509 T>G	n=2	2 (100)	0 (0)		
<b>Exon muté</b>					(0,08)
Exon 1	n=224	104 (46,4)	120 (53,6)		
Exon 2	n=6	4 (66,7)	2 (33,3)		
Exon 3	n=391	178 (45,5)	213 (54,5)		
Exons 1, 2 et 3	n=14	2 (14,3)	12 (85,7)		
<b>Surface protéique mutée</b>					(0,45)
Surface A	n=448	200 (44,6)	248 (55,4)		
Surface B	n=176	81 (46)	95 (54)		
Surface C	n=11	7 (63,6)	4 (36,4)		
<b>Codon muté</b>					(<0,01)
Codon 73	n=24	15 (62,5)	9 (37,5)		
Codon 86	n=25	8 (32)	17 (68)		
Codon 98	n=127	58 (45,7)	69(54,3)		
Codon 113	n=5	3 (60)	2 (40)		
Codon 131	n=4	2 (50)	2 (50)		
Codon 136	n=2	2 (100)	0 (0)		
Codon 156	n=11	0 (0)	11 (100)		
Codon 167	n=378	176 (46,6)	202 (53,4)		
Codon 170	n=2	2 (100)	0 (0)		

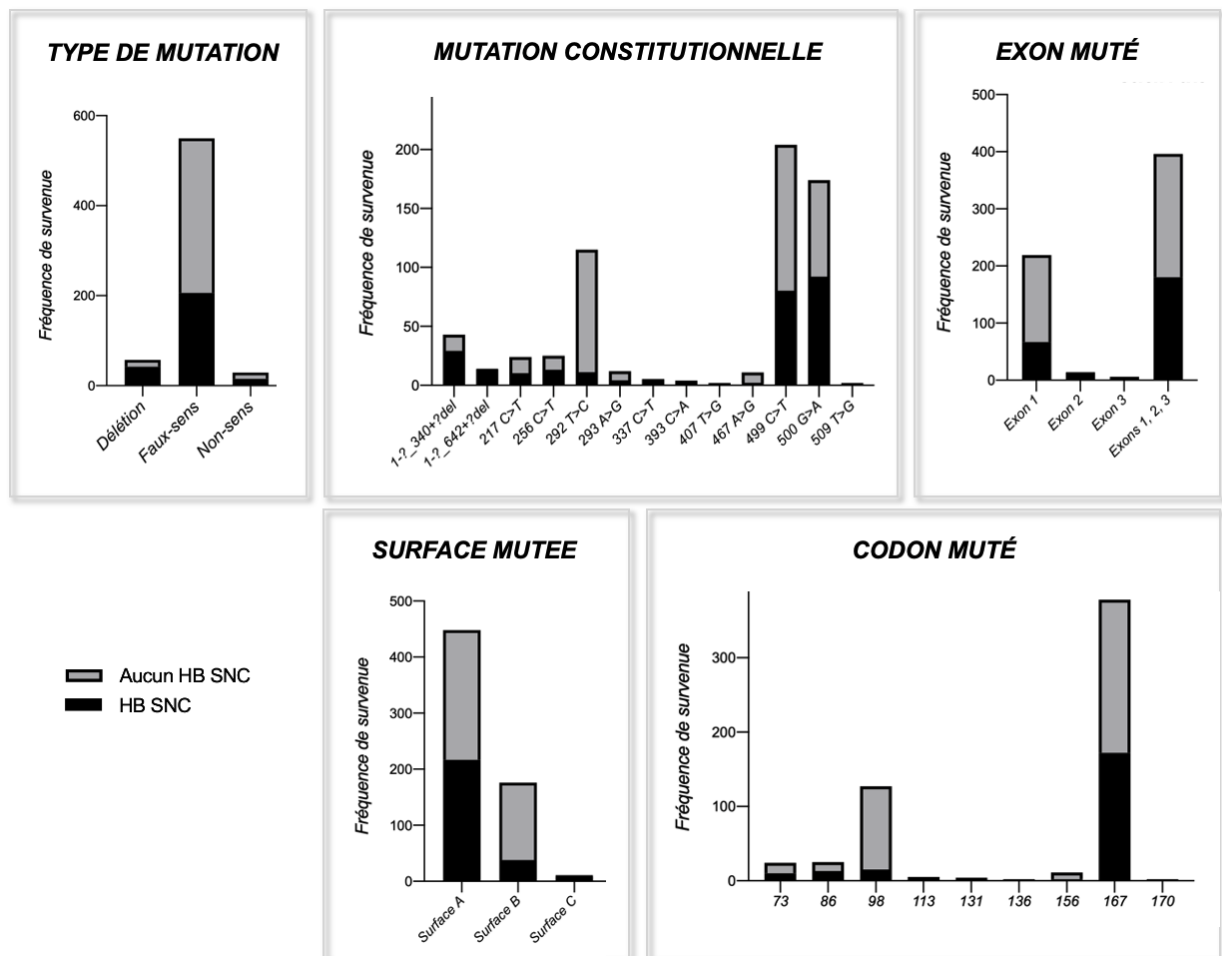
\*Tous les résultats sont présentés sous la forme n (% de la population portant la mutation). Les p-values entre parenthèses correspondent à la différence de distribution de l'atteinte pour la catégorie concernée.

## Risque de survenue de hémangioblastome du SNC selon le génotype

Les mutations de type faux-sens (n = 549 ; 86,5%) et parmi elles, les mutations 292 C>T (n=115 ; 18,1%) ; 499 C>T (n=204 ; 32,1%) et 500 G>A (n=174 ; 27,4%) étaient les plus fréquentes dans notre cohorte (**Figure 11**).

La distribution des hémangioblastomes du SNC était significativement différente selon le type de mutation, la mutation constitutionnelle, l'exon muté, la surface protéique mutée et le codon muté (p<0.01) (**Tableau 14**).

**Figure 11. Fréquence de survenue des hémangioblastomes du SNC selon le génotype VHL**



Les délétions du gène *VHL* étaient significativement associées à une augmentation du risque de survenue des hémangioblastomes du SNC (OR = 4.52 ; IC95% [2.45 ; 8.51] ; p < 0.01) (**Figure 12**) ; les mutations de type faux sens étaient plutôt protectrices vis-à-vis de ces lésions (OR = 0.3 ; p < 0.01) dans la cohorte étudiée (**Tableau 14**).

**Tableau 14. Distribution des hémangioblastomes du SNC selon le génotype VHL**

	Population totale* n=635	Hémangioblastome du SNC n=263	Pas d'HB SNC n=372	Odds Ratio	p
<b>Type de mutation</b>					(<0,01)
Délétion	n=57	42 (73,7)	15 (26,3)	<b>4,52</b>	<0,01
Faux-sens	n=549	206 (37,5)	343 (62,5)	0,3	< 0,01
Non-sens	n=29	15 (51,7)	14 (48,3)		
<b>Mutation constitutionnelle</b>					(<0,01)
1-?_340+?del	n=43	29 (67,4)	14 (32,6)	<b>3,17</b>	<0,01
1-?_642+?del	n=14	13 (92,9)	1 (7,1)	<b>19,29</b>	<0,01
217 C>T	n=24	10 (41,7)	14 (58,3)		
256 C>T	n=25	13 (52)	12 (48)		
292 T>C	n=115	11 (9,6)	104 (90,4)	0,11	<0,01
293 A>G	n=12	4 (33,3)	8 (66,7)		
337 C>T	n=5	5 (100)	0 (0)		
393 C>A	n=4	3 (75)	1 (25)		
407 T>G	n=2	0 (0)	2 (100)		
467 A>G	n=11	2 (18,2)	9 (81,8)		
499 C>T	n=204	80 (39,2)	124 (60,8)		
500 G>A	n=174	92 (52,9)	82 (47,1)	<b>1,90</b>	<0,01
509 T>G	n=2	1 (50)	1 (50)		
<b>Exon muté</b>					(<0,01)
Exon 1	n=224	72 (30,6)	152 (69,4)	0,50	<0,01
Exon 2	n=6	3 (50)	3 (50)		
Exon 3	n=391	175 (45,5)	216 (54,5)	<b>1,44</b>	0,03
Exons 1, 2 et 3	n=14	13 (92,9)	1 (7,1)	<b>19,29</b>	<0,01
<b>Surface protéique mutée</b>					(<0,01)
Surface A	n=448	217 (48,4)	231 (51,6)	<b>2,88</b>	<0,01
Surface B	n=176	38 (21,6)	138 (78,4)	0,29	< 0,01
Surface C	n=11	8 (72,7)	3 (27,3)		
<b>Codon muté</b>	(n=578)	(n=221)	(n=357)		(<0,01)
Codon 73	n=24	10 (41,7)	14 (58,3)		
Codon 86	n=25	13 (52)	12 (48)		
Codon 98	n=127	15 (11,8)	112 (88,2)	0,15	<0,01
Codon 113	n=5	5 (100)	0 (0)		
Codon 131	n=4	3 (75)	1 (25)		
Codon 136	n=2	0 (0)	2 (100)		
Codon 156	n=11	2 (18,2)	9 (81,8)		
Codon 167	n=378	172 (45,5)	206 (54,5)	<b>2,58</b>	<0,01
Codon 170	n=2	1 (50)	1 (50)		

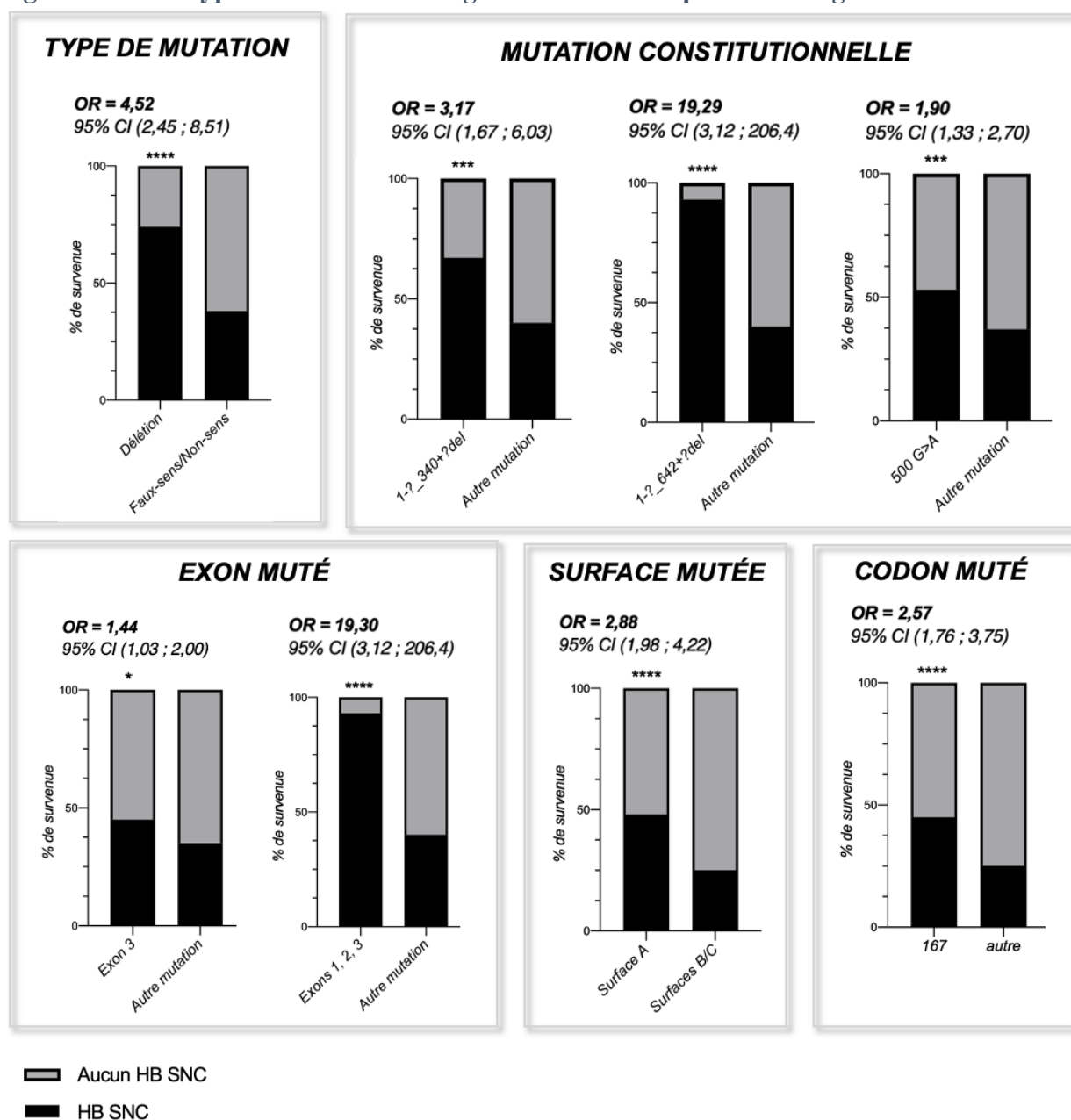
\*Tous les résultats sont présentés sous la forme n (% de la population portant la mutation). Les p-values entre parenthèses correspondent à la différence de distribution de l'atteinte pour la catégorie concernée.

Les grandes délétions (c.1-?\_642+?del) affectant les exons 1,2 et 3 étaient associées à une augmentation du risque d'hémangioblastomes du SNC (OR = 19.29 ; IC95% [3.12 ; 206.4] ; p <0.01) (**Figure 12 ; Tableau 14**). Dans une moindre mesure, les mutations constitutionnelles 1-?\_340+?del (OR = 3.17) ; 500 G>A (OR = 1.90) ; les mutations de l'exon 3 (OR = 1.44), de la

surface A de la protéine pVHL (OR = 2.88) et du codon 167 (OR = 2.58) étaient également associées à un risque de survenue d'hémangioblastomes du SNC augmenté ( $p < 0.01$ ) (**Figure 12 ; Tableau 14**).

Les génotypes comprenant une mutation constitutionnelle 292 T>C (OR = 0.11), une mutation de l'exon 1 (OR = 0.50), de la surface B (OR = 0.29) ou du codon 98 (OR = 0.15) étaient associés à un moindre risque de survenue d'hémangioblastomes du SNC ( $p < 0.01$ ) dans la cohorte étudiée (**Tableau 14**).

**Figure 12. Génotypes associés à une augmentation du risque d'hémangioblastomes du SNC**



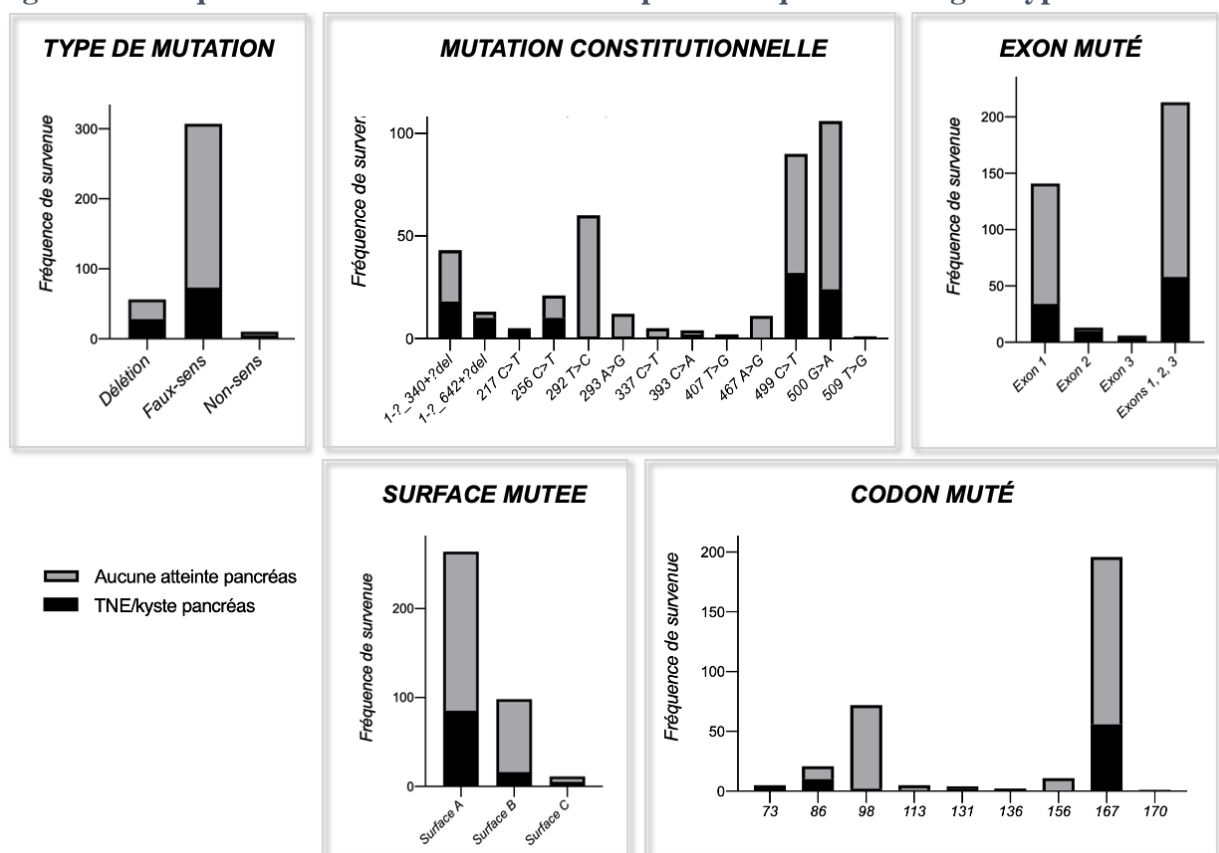


## Risque de survenue de TNE/kyste pancréatique selon le génotype

Les mutations de type faux-sens (n = 307 ; 82.3%) et plus particulièrement les mutations du codon 167 (n=196 ; 61.8%), correspondant aux mutations constitutionnelles 499 C>T (n = 90) et 500 G>A (n=106) étaient les plus fréquentes dans la population étudiée (**Figure 13, Tableau 15**).

La présence de lésions pancréatiques était distribuée de manière significativement différente selon le type de mutation, la mutation constitutionnelle de l'ADN, l'exon muté, la surface protéique mutée ou le codon muté (p<0.01) (**Tableau 15**).

**Figure 13. Fréquence de survenue des atteintes pancréatiques selon le génotype VHL**



La survenue de lésions pancréatiques était significativement plus fréquente en cas de délétion du gène *VHL* (OR = 3.06 ; IC95% [1.71 ; 5.49], p<0.01) par rapport aux patients porteurs de mutation faux-sens ou non-sens (**Figure 14, Tableau 15**). Cette association était d'autant plus marquée en cas de grande délétion (c.1-?\_642+?del) affectant les 3 exons du gène *VHL* (OR = 9.17 ; IC95% [2.61 ; 31.40], p < 0.01). Les mutations 1-?\_340+?del (OR = 1.98), 217 C>T (OR = 10.43) et les mutations de la surface A (OR = 1.99) étaient également associées à un risque augmenté de lésions pancréatiques liées à la maladie de *VHL*. Les mutations du codon 73 (OR =

12.86 ; p=0.01), du codon 86 (OR =3.05, p = 0.02) et du codon 167 (OR = 1.8 ; p = 0.04) étaient également associées à un risque significativement augmenté de TNE/kystes du pancréas (**Tableau 15**).

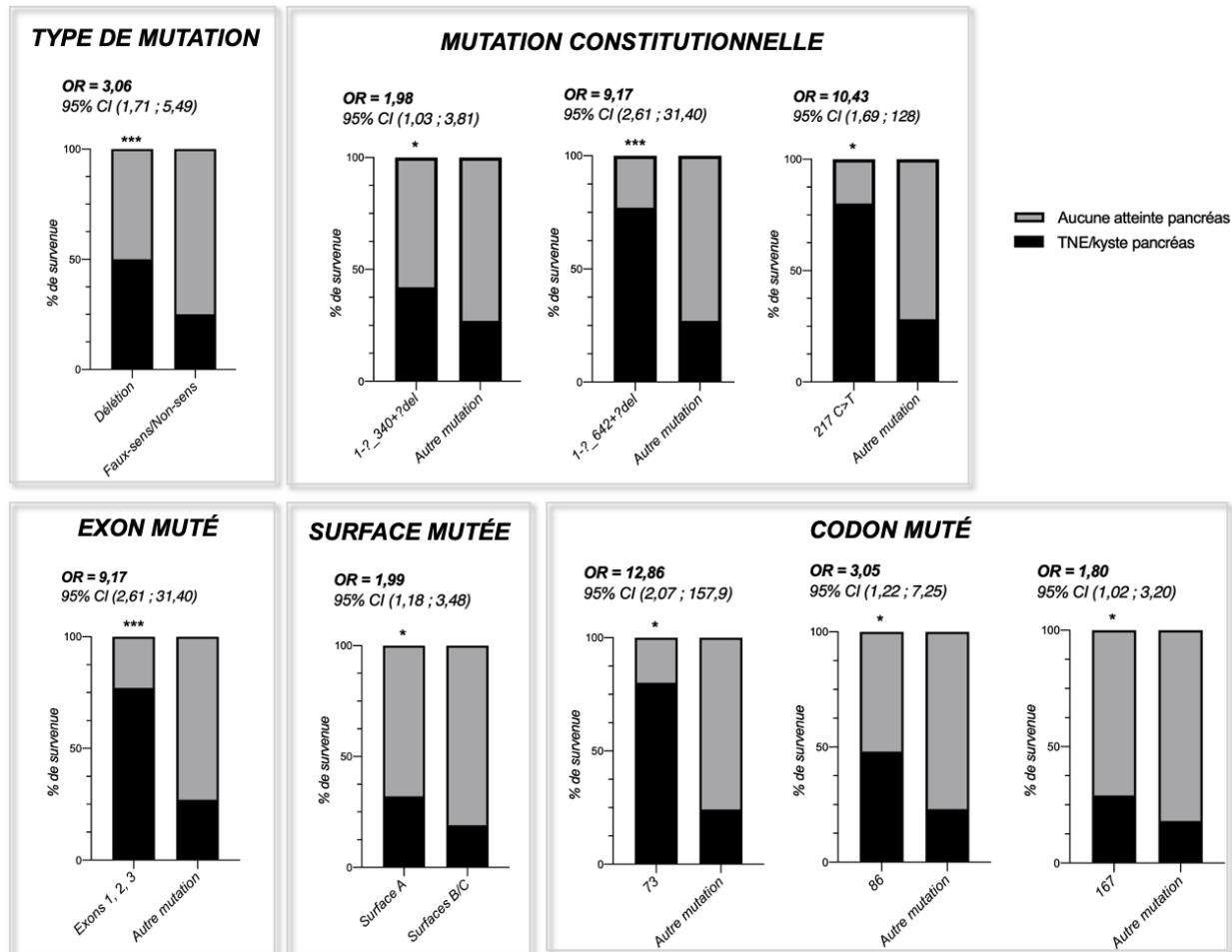
**Tableau 15. Distribution des atteintes pancréatiques selon le génotype *VHL***

	Population totale* n=373	TNE ou kystes du pancréas n=106	Pas de lésion pancréatique n=267	Odds Ratio	p
<b>Type de mutation</b>					(<0,01)
Délétion	n=56	28 (50)	28 (50)	<b>3,06</b>	<b>&lt;0,01</b>
Faux-sens	n=307	73 (23,8)	234 (76,2)	<b>0,31</b>	<b>&lt;0,01</b>
Non-sens	n=10	5 (50)	5 (50)		
<b>Mutation constitutionnelle</b>					(<0,01)
1-?_340+?del	n=43	18 (41,9)	25 (58,1)	<b>1,98</b>	<b>0,05</b>
1-?_642+?del	n=13	10 (76,9)	3 (23,1)	<b>9,17</b>	<b>&lt;0,01</b>
217 C>T	n=5	4 (80)	1 (20)	<b>10,43</b>	<b>0,02</b>
256 C>T	n=21	10 (47,6)	11 (52,4)		
292 T>C	n=60	1 (1,7)	59 (98,3)	<b>0,03</b>	<b>&lt;0,01</b>
293 A>G	n=12	1 (8,3)	11 (91,7)		
337 C>T	n=5	1 (20)	4 (80)		
393 C>A	n=4	2 (50)	2 (50)		
407 T>G	n=2	2 (100)	0 (0)		
467 A>G	n=11	0 (0)	11 (100)		
499 C>T	n=90	32 (35,6)	58 (64,4)		
500 G>A	n=106	24 (22,6)	82 (77,4)		
509 T>G	n=1	1 (100)	0 (0)		
<b>Exon muté</b>					(<0,01)
Exon 1	n=146	35 (24,0)	111 (76)		
Exon 2	n=6	4 (66,7)	2 (33,3)		
Exon 3	n=208	57 (27,4)	151 (72,6)		
Exons 1, 2 et 3	n=13	10(76,9)	3 (23,1)	<b>9,17</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Surface protéique mutée</b>					(<0,01)
Surface A	n=264	85 (32,2)	179 (67,8)	<b>1,99</b>	<b>0,01</b>
Surface B	n=98	16 (16,3)	82 (83,7)	<b>0,40</b>	<b>&lt;0,01</b>
Surface C	n=11	5 (45,5)	6 (54,5)		
<b>Codon muté</b>	<b>(n=317)</b>	<b>(n=78)</b>	<b>(n=239)</b>		(<0,01)
Codon 73	n=5	4 (80)	1 (20)	<b>12,86</b>	<b>0,01</b>
Codon 86	n=21	10 (47,6)	11 (52,4)	<b>3,05</b>	<b>0,02</b>
Codon 98	n=72	2 (2,8)	70 (97,2)	<b>0,06</b>	<b>&lt;0,01</b>
Codon 113	n=5	1 (20)	4 (80)		
Codon 131	n=4	2 (50)	2 (50)		
Codon 136	n=2	2 (100)	0 (0)		
Codon 156	n=11	0 (0)	11 (100)		
Codon 167	n=196	56 (28,6)	140 (71,4)	<b>1,8</b>	<b>0,04</b>
Codon 170	n=1	1 (100)	0 (0)		

\*Tous les résultats sont présentés sous la forme n (% de la population portant la mutation). Les p-values entre parenthèses correspondent à la différence de distribution de l'atteinte pour la catégorie concernée.

Les mutations 292 C>T (OR = 0.03), les mutations de la surface B (OR = 0.40) et du codon 98 (OR= 0.06) étaient plutôt protectrices vis-à-vis de la survenue de TNE ou kystes pancréatiques dans la cohorte étudiée (**Tableau 15**).

**Figure 14. Génotypes associés à un risque augmenté de TNE/kystes pancréatiques**



## DISCUSSION

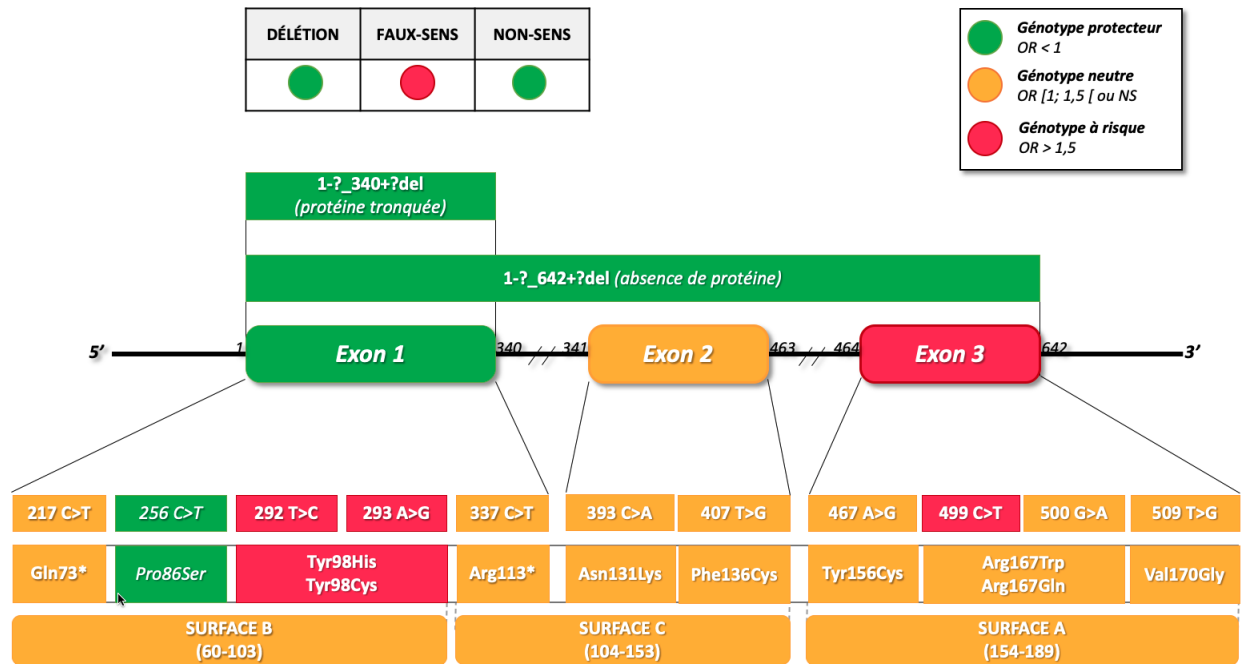
Ainsi, l'étude d'une cohorte de 55 sujets malades ou pré-symptomatiques pris en charge au CHU de Montpellier, nous a permis de constater des différences de distribution phénotypique selon le génotype *VHL* en cause, et d'établir un profil génotypique associé aux différentes atteintes de la maladie de von-Hippel Lindau. L'analyse d'une cohorte bibliographique, incluant des sujets dont les données de génotype/phénotype ont été publiées dans la littérature, nous a permis de confirmer l'existence d'associations statistiques entre génotype *VHL* et phénotype, et d'identifier certains marqueurs génotypiques favorisant l'apparition de telle atteinte, ou plutôt protecteurs vis-à-vis de telle autre au sein de la population étudiée.

L'étude des corrélations génotype/phénotype chez les patients VHL du CHU de Montpellier a montré une distribution des phéochromocytomes/paragangliomes et des carcinomes/kystes rénaux significativement différente selon le type de mutation (**Tableau 6**). La distribution des hémangioblastomes (rétine et SNC) était significativement différente selon la mutation constitutionnelle du gène *VHL* et le codon muté (**Tableaux 7 et 9**), celle des atteintes pancréatiques était significativement différente selon le type de mutation, la mutation constitutionnelle, l'exon et le codon mutés (**Tableaux 6 à 9**). On ne retrouvait pas de différence de distribution des atteintes de la maladie de VHL selon la surface protéique mutée (**Tableau 10**).

L'étude du profil génotypique associé aux différentes atteintes de la maladie de von Hippel-Lindau dans la cohorte montpelliéraine a montré que les patients porteurs de phéochromocytomes/paragangliomes étaient plus souvent mutés faux-sens, en particulier 292T>C, 293A>G (exon 1), 467A>G, 500 G>A (exon 3) et au niveau des codons 98 (surface B), 156 et 167 (surface A) (**Figure 1**). Ces données étaient globalement compatibles avec les fréquences génotypiques observées dans la cohorte bibliographique (**Tableau 11**).

L'étude des corrélations génotype/phénotype dans la cohorte bibliographique montrait un risque augmenté de phéochromocytomes/paragangliomes chez les patients porteurs de mutations faux-sens, notamment au niveau de l'exon 3 (c.499 C>T) et chez les patients mutés c.292 T>C et c.293 A>G (OR = 12,17 ; IC95% [1,84 ; 131,8]). Les délétions entraînant une protéine tronquée (c.1-?\_340+?del) ou complètement absente (c.1-?\_642+?del, affectant les exons 1, 2 et 3), ainsi que les mutations c.256 C>T (p.Pro86Ser) étaient plutôt protectrices vis-à-vis de l'apparition de phéochromocytomes et paragangliomes dans la cohorte étudiée (**Figure 15**).

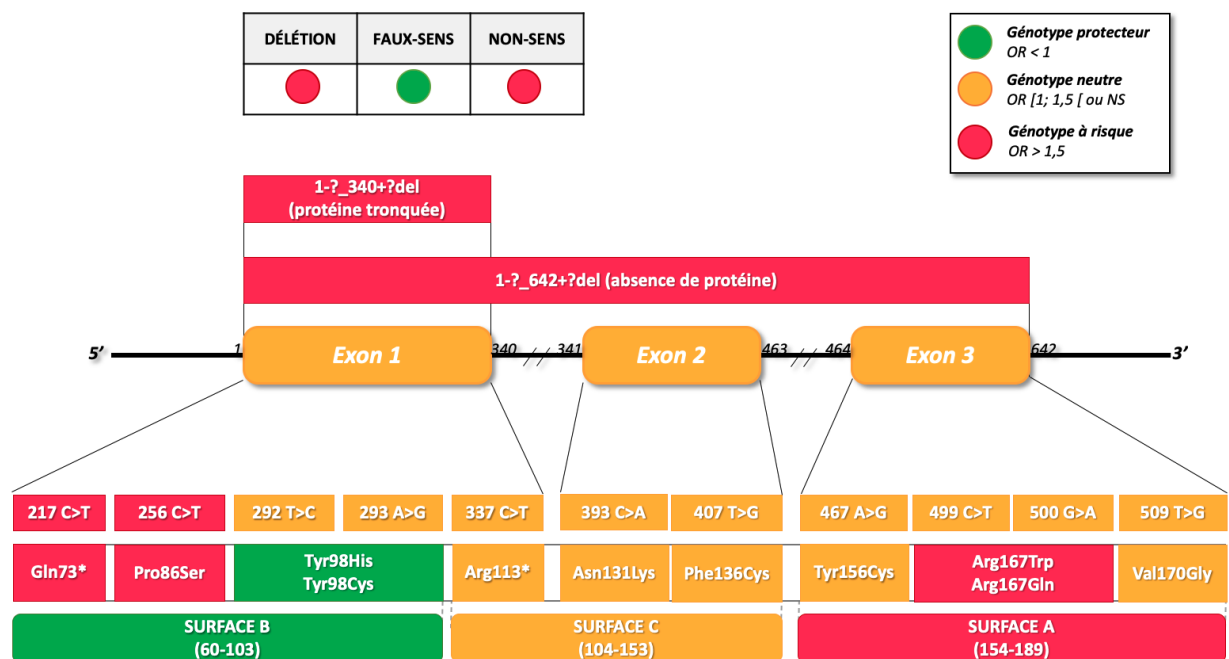
Figure 15. Risque de survenue de phéochromocytomes/paragangliomes selon le génotype *VHL*



\*Le caractère protecteur, neutre ou à risque des génotypes décrits n'est applicable que dans la cohorte étudiée.

Les mutations faux-sens (c.500 G>A/codon 167) et les délétions complètes du gène *VHL* (c.1-?\_642+ ?del) étaient fréquemment retrouvées chez les patients porteurs de lésions rénales, d'hémangioblastomes du SNC ou d'atteintes pancréatiques (Figures 2 à 5).

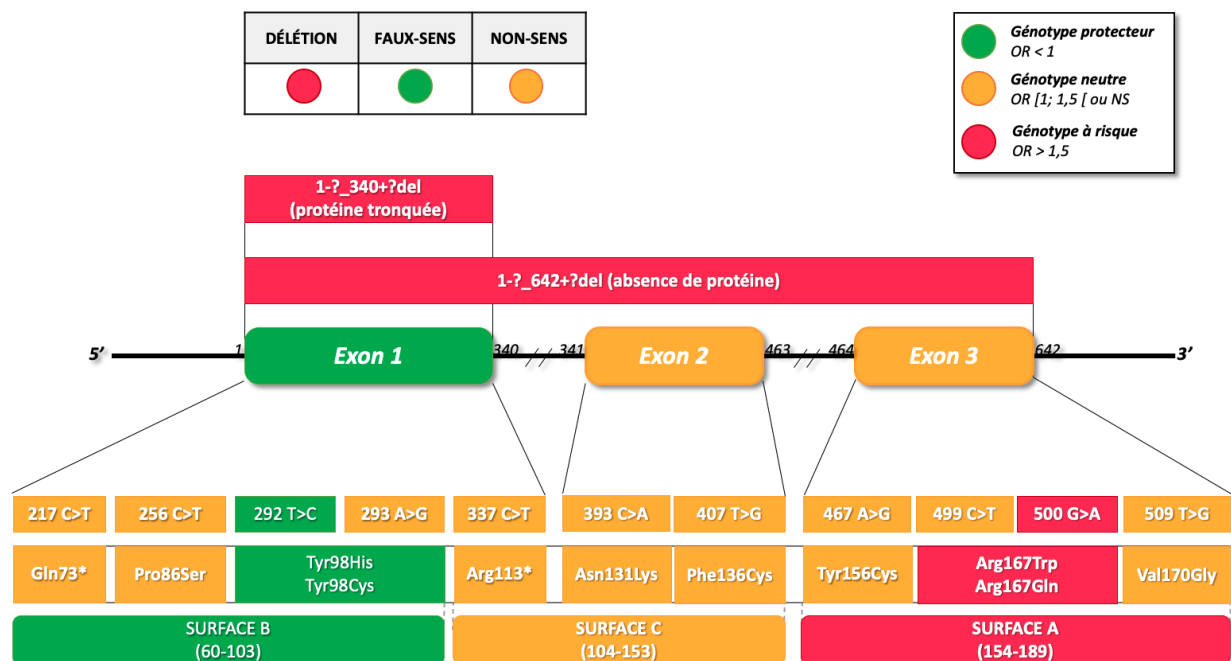
Figure 16. Risque de survenue de carcinomes/kystes rénaux selon le génotype *VHL*



\*Le caractère protecteur, neutre ou à risque des génotypes décrits n'est applicable que dans la cohorte étudiée.

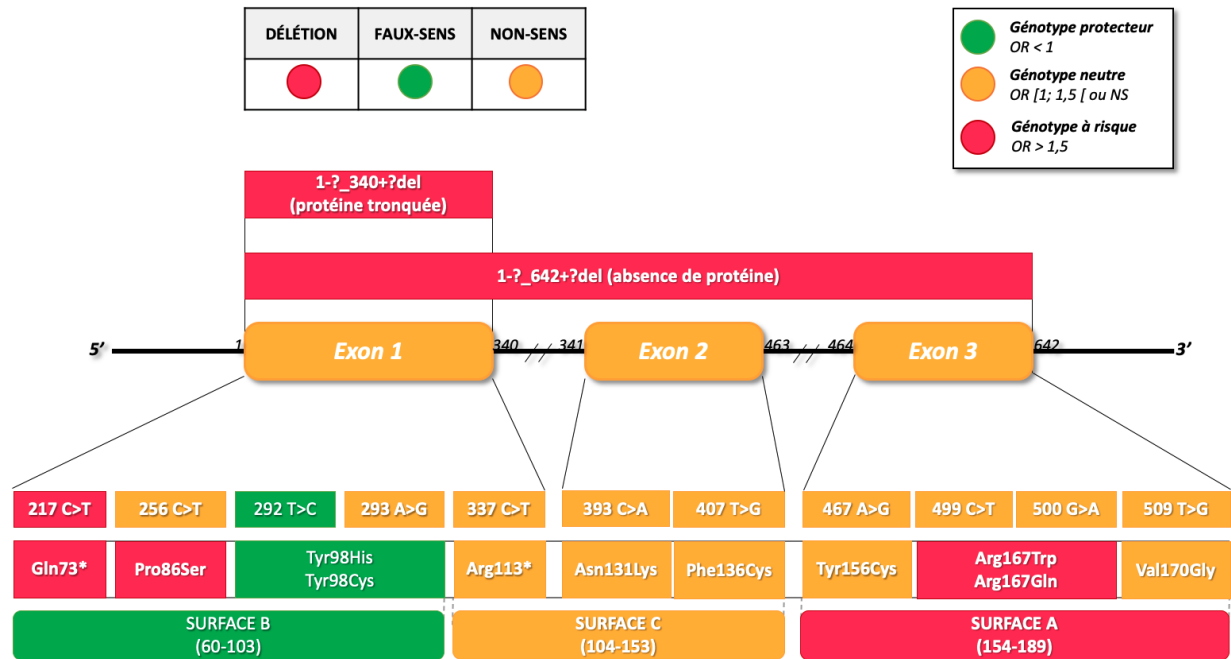
L'étude des corrélations génotype/phénotype dans la cohorte bibliographique a également montré un risque augmenté de lésions rénales, pancréatiques et d'hémangioblastomes du SNC en cas de délétions complètes (c.1-?\_642+ ?del) ou tronquantes (c.1-?\_340+?del) du gène *VHL*. Le risque d'atteintes rénales et pancréatiques était augmenté en cas de mutations des codons 73 (OR rein = 3,40 ; IC95%[1,69 ; 7,20] ; OR pancréas = 12,86 ; IC95%[2,07 ; 157,9]), 86 ou 167. Les mutations du codon 98 étaient plutôt protectrices vis-à-vis des lésions rénales, pancréatiques et du SNC, alors qu'elles favorisaient l'apparition de phéochromocytomes/paragangliomes. L'ensemble des risques génotypiques associés à la survenue des différentes atteintes de la maladie de von Hippel-Lindau sont résumés dans les **Figures 15 à 18**. La survenue d'hémangioblastomes de rétine n'étaient pas associée à un génotype particulier dans la cohorte étudiée.

**Figure 17. Risque de survenue d'hémangioblastomes du SNC selon le génotype *VHL***



\*Le caractère protecteur, neutre ou à risque des génotypes décrits n'est applicable que dans la cohorte étudiée.

Figure 18. Risque de survenue de TNE/kystes pancréatiques selon le génotype *VHL*



\*Le caractère protecteur, neutre ou à risque des génotypes décrits n'est applicable que dans la cohorte étudiée.

Les résultats parfois discordants entre sur-risque de survenue d'une atteinte en présence de tel génotype et fréquence de ce génotype chez les patients effectivement atteints, nous incitent à la plus grande prudence dans l'étude des corrélations génotype/phénotype dans la maladie de von Hippel-Lindau. Il existe en effet des hot-spots de mutations (en particulier c.499 C>T et c.500 G>A dans le codon 167) retrouvées de façon tellement fréquente chez les patients VHL, que le nombre de sujets porteurs de chaque phénotype sera de toute façon important par rapport aux autres mutations, que celles-ci soient réellement associées à un risque plus important de survenue de l'atteinte ou non.

## Effet du type de mutation

Les résultats constatés dans notre étude sont cohérents avec les données de la classification VHL<sup>117,125</sup>. Les délétions et mutations non-sens étaient associées à un risque majoré d'hémangioblastomes et lésions rénales, et à un moindre risque de phéochromocytomes (VHL de type 1). A l'inverse, les mutations faux-sens étaient fortement corrélées à l'apparition de phéochromocytomes (VHL de type 2)<sup>22,114,117-119,128-131</sup>. La classification VHL, dans sa description actuelle, comporte cependant quelques limites. Le fait qu'elle ne tienne compte que du type de mutation (faux-sens/non-sens/délétion/frameshift) suggère une perte d'information liée à une étude plus précise du génotype, d'autant que les techniques de diagnostic actuelles permettent un accès, en routine, au génotype *VHL* détaillé de chaque individu. Par ailleurs, la classification VHL ne tient compte que des phéochromocytomes, des lésions rénales et des hémangioblastomes dans leur ensemble. Or, les connaissances actuelles nous incitent à ne pas sous-estimer l'impact des tumeurs neuroendocrines du pancréas, pourvoyeuses d'une morbi-mortalité non négligeable<sup>57,58</sup>, ou le développement souvent indépendant des hémangioblastomes de la rétine et du SNC.

Peng et al ont étudié en 2017 les corrélations génotype/phénotype chez 291 patients chinois issus de 115 familles VHL. Comme dans notre étude, les mutations faux-sens étaient associées à un risque accru de phéochromocytomes, et à un moindre risque d'hémangioblastome du SNC et de lésions pancréatiques. Les carcinomes rénaux étaient plus fréquents chez les porteurs de mutations non-sens, décalage du cadre de lecture ou mutations d'épissage<sup>132</sup>.

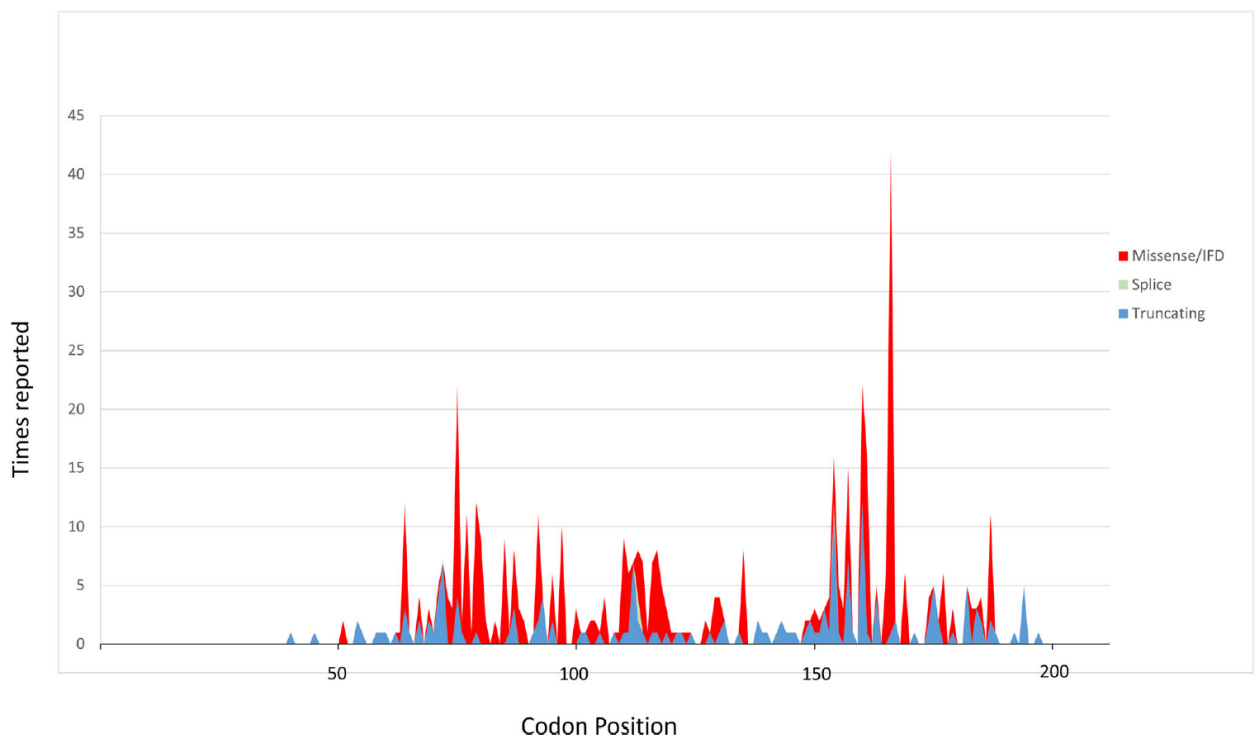
## Mutations constitutionnelles et ethnies

En accord avec les résultats constatés dans notre cohorte, la mutation c.500 G>A (p.Arg167Gln) a été identifiée comme mutation hot-spot dans plusieurs études<sup>113,133</sup>. La fréquence de mutation du codon 167 concernerait 7% des familles japonaises, françaises et britanniques et 11% des patients du National Cancer Institute<sup>134</sup>. Pour Nordstrom O'Brien *et al*<sup>114</sup>, 9,5% de toutes les familles VHL et 35,3% des familles VHL de type 2 seraient porteuses de cette mutation, avec un risque de phéochromocytome estimé à 63%<sup>114,119</sup>. Des études menées dans des populations occidentales ont montré que cette mutation était associée à l'apparition de carcinomes et kystes rénaux<sup>135,136</sup>.

Hong et al (2019) décrivent plutôt une association de cette mutation à l'apparition de phéochromocytomes et suggèrent un impact de l'ethnie sur le phénotype *VHL*. Cette hypothèse avait été évoquée par des études japonaises, où des mutations classiquement associées au VHL de type 1<sup>114,118,119,134</sup> étaient plutôt associées à un VHL de type 2 en population nippone<sup>137</sup>. Les études



portant sur des populations latino-américaines, portugaises ou africaines suggèrent en revanche des profils génotypiques similaires entre les ethnies <sup>138</sup>. De même, une étude en population coréenne semble montrer des résultats similaires aux études occidentales<sup>114,139</sup>. La mutation vhl(c.500 G>A) étant l'une des plus fréquentes sur ce gène, son association à la survenue ou non des différents phénotypes doit tenir compte de la proportion des patients par rapport à l'ensemble de la population étudiée, et ne peut se limiter à un simple comptage des patients porteurs de chaque atteinte.



**Distribution des mutations germinales de la séquence codante du gène VHL dans la maladie de von Hippel Lindau**

*Données issues du site <http://vhldb.bio.unipd.it/mutations>,  
d'après une figure de Maher & Sandford, 2019 et Tabaro et al, 2016<sup>100,109</sup>*

### **Intérêt d'utilisation des surfaces protéiques**

Les surfaces protéiques décrites par Minervini *et al* semblent décrire les risques de survenue des différentes atteintes avec une précision insuffisante et vraisemblablement non utilisable en pratique clinique<sup>113</sup> : dans notre étude, les risques associés à une mutation de telle ou telle surface étaient généralement liés à des associations particulièrement marquées entre une mutation de la séquence ADN ou protéique et un phénotype donné, mais jamais à un risque homogène et cohérent de l'ensemble des codons impliqués dans cette surface protéique.

### Intérêt des corrélations génotype/phénotype selon les atteintes

Dans l'étude de Peng et al, les mutations de l'exon 3 (HR = 2,760, 95% CI 1,419-5,370, p = 0,003) et du codon 167 (HR = 4,678, 95 % CI 1,392-15,724, p = 0,013 ; HR = 4,683, 95 % CI 2,515-8,719, p < 0,001 respectivement) étaient associées à un risque plus élevé de phéochromocytome<sup>132</sup>. Ces données sont globalement concordantes avec les risques observés dans notre cohorte concernant les **phéochromocytomes/paragangliomes**, dans les limites de la comparaison uniquement avec des mutations constitutionnelles présentes dans la cohorte montpelliéraine.

En accord avec nos résultats, plusieurs études ont fait état d'un risque élevé de phéochromocytome en cas de mutations p.Tyr98His<sup>114,117,118</sup>. La mutation faux-sens c.292T>C (p.Tyr98His) a été décrite dans de nombreuses familles européennes et américaines pour lesquelles un effet fondateur est suspecté (notamment en Allemagne dans la région de la Forêt-Noire). On retrouve chez les familles allemandes concernées 64 % de phéochromocytomes et 3 % de cancers rénaux<sup>114</sup>.

Gallou et al ont rapporté un risque de **carcinome rénal** 40% plus élevé que pour les mutations faux-sens lorsque la maladie est liée à une mutations générant une pVHL tronquée<sup>140</sup>. Nos résultats montrent également un sur-risque rénal avéré en cas de délétion ou de mutation non-sens. En revanche, les mutations p.Tyr98His et p.Tyr112His semblent conférer un risque plus faible de cancer rénal dans notre cohorte et dans les publications antérieures<sup>114</sup>.

Trente-deux patients atteints de VHL (dont 19 hommes) ayant subi une tumorectomie entre 2014 et 2016 ont été sélectionnés dans une base de données d'imagerie prospective américaine et suivis à long terme, permettant de constater que, si elle influence leur risque de survenue ou non, la mutation constitutionnelle du gène *VHL* n'affecte pas le taux de croissance ou l'aggravation en tomographie des lésions rénales<sup>141</sup>. De même, en 2019, l'analyse des proportions cumulées des atteintes chez des patients VHL a montré une apparition linéaire des atteintes rénales et rétiniennes en fonction d'événements environnementaux, épigénétiques ou aléatoires (two-hit model de Knudson)<sup>85</sup>. L'impossibilité de prédire le moment d'apparition des nouvelles lésions et leur évolution dans le temps confirme la nécessité d'une surveillance à vie des patients porteurs de mutations délétères du gène *VHL*.

Les délétions et mutations tronquant la pVHL semblent conférer un risque plus élevé d'**hémangioblastomes du SNC** par rapport aux mutations faux-sens, ce que notre analyse confirme dans le cas de délétions du gène *VHL*<sup>114,128,130,142</sup>.

Chez Peng *et al*, les mutations de l'exon 2 étaient associées à un risque plus élevé et à une apparition plus précoce des hémangioblastomes du SNC (HR = 1,684 ; 95% CI [1,082 ;2,620], p = 0,021 ; 27,0 ± 9,7 ans contre 32,8 ± 11,7 ans, p = 0,024)<sup>132</sup>. Le faible nombre de sujets porteurs de mutations de l'exon 2 ne nous a pas permis de conclure dans notre cohorte.

Si aucun génotype n'a été particulièrement associé à l'apparition d'**hémangioblastomes de la rétine** dans notre étude, les délétions germinales du gène *VHL* ont été associées à un risque accru d'hémangioblastomes rétiens<sup>114</sup>.

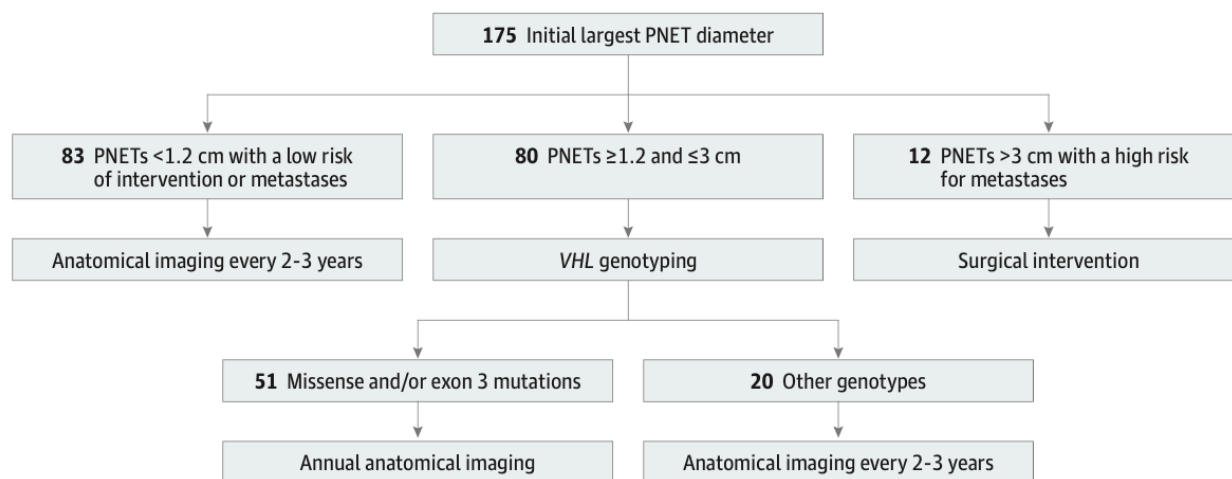
Une pVHL dysfonctionnelle ou absente pourrait être impliquée dans la pathogenèse de l'hémangioblastome en diminuant les niveaux de HIF, augmentant l'expression génétique de facteurs de croissance comme le VEGF et le TGF- $\alpha$ , et expliquant partiellement la survenue de ces lésions<sup>114</sup>.

Selon Wang *et al*, les patients présentant un hémangioblastome comme premier symptôme auraient un risque de décès par hémangioblastome du système nerveux central plus élevé que les patients présentant des lésions abdominales initiales (HR 8,84, 95% CI 2,04 à 38,37, p=0,004)<sup>143</sup>.

Comme cela a pu être constaté dans notre cohorte, les mutations de l'exon 3, en particulier des codons 161 et 167, ont été décrites comme hot-spots de mutations germinales du gène *VHL* avec un risque accru de **tumeurs neuroendocrines du pancréas** métastatiques<sup>144</sup>. Les patients présentant des TNE pancréatiques métastatiques seraient plus susceptibles d'avoir des mutations de l'exon 3 que les patients non métastatiques (80 % contre 46 %). Une taille tumorale supérieure à 3 cm et un temps de doublement de la tumeur inférieur à 500 jours ont également été décrits comme facteurs d'agressivité (Libutti *et al.*, 2000 ; Blansfield *et al.*, 2007 ; Charlesworth *et al.*, 2012).

Le suivi prospectif de 229 patients israéliens avec maladie de VHL, porteurs de TNE pancréatiques a montré que les patients présentant une mutation faux-sens avaient un diamètre tumoral plus important par rapport aux autres types de mutation (diamètre moyen [ET], 1,6 [1,1] contre 1,4 [1,0] cm ; p = 0,05) et que les patients présentant des mutation du gène *VHL* dans l'exon

3 avaient un taux plus élevé de TNE pancréatiques en analyses univariée (OR = 3,0 ; 95% CI, 1,4-6,5 ; p = 0,006) et multivariée (OR = 2,8 ; 95% CI, 1,3-6,1 ; p = 0,01) par rapport aux exons 1 ou 2<sup>145</sup>. Tirosh *et al* ont proposé à partir de ces résultats et de leur propre expérience un algorithme de stratification du risque et de surveillance des patients porteurs de lésions pancréatiques associées à la maladie de VHL.



Algorithme de stratification des risques chez les patients porteurs de lésions pancréatiques en contexte de VHL  
d'après Tirosh *et al*, 2018<sup>145</sup>

Les **tumeurs du sac endolymphatique et atteintes des organes génitaux** n'ont pas été prises en compte dans la cohorte bibliographique, car évoquées dans très peu de publications portant sur les corrélations génotype/phénotype dans la maladie de von Hippel-Lindau. Seuls 2 patients étaient porteurs de tumeurs du sac endolymphatique, et 2 patients de tumeurs du cordon testiculaire dans la cohorte montpelliéraine, ne nous permettant pas d'effectuer des analyses statistiques satisfaisantes.

Certains articles ont évoqué une possible implication du gène *VHL* dans les **cancers colorectaux**, plutôt en lien avec des mutations somatiques<sup>146</sup>. Aucun article à notre connaissance, ne fait état d'un éventuel sur-risque de cancer colorectal en contexte de maladie de von Hippel-Lindau. Aucun des patients de notre cohorte principale n'était porteur de cancer colorectal au moment du recueil.

## Recommandations de suivi

Les recommandations de surveillance sont actuellement uniformes pour tous les patients malades ou pré-symptomatiques pris en charge pour maladie de von Hippel-Lindau (à l'exception des atteintes de diagnostic récent ou en cours de prise en charge spécifique, justifiant un suivi rapproché). Les examens et leur rythme de réalisation préconisé sont identiques pour tous les patients, quel que soit leur génotype.

Le caractère non invasif des examens préconisés et l'incertitude persistant sur l'éventuelle survenue de chaque atteinte, quel que soit le génotype, justifient une surveillance minimale annuelle, sous la forme actuellement préconisée par les sociétés savantes. Cependant, un suivi rapproché pourrait se discuter dans les cas où un risque élevé de survenue de l'une ou l'autre des atteintes de VHL est suggéré par les études de corrélation.

Il semblerait en particulier, d'après nos résultats (**Figures 16 et 18**) et les études précédemment publiées<sup>114,140,144,145</sup> que les tumeurs neuroendocrines pancréatiques et les carcinomes rénaux soient associés aux mêmes génotypes, qu'il s'agisse de génotypes à risque ou protecteurs. Ces résultats suggèrent des mécanismes physiopathologiques communs qui, bien que non encore élucidés, pourraient justifier une surveillance coordonnée des lésions rénales et pancréatiques chez les patients ou familles ayant présenté l'une ou l'autre des atteintes.

En dehors des découvertes de tumeurs neuroendocrines ou phéochromocytomes/paragangliomes, les recommandations actuelles n'incluent pas d'imagerie fonctionnelle systématique. Or, notamment dans la recherche de paragangliomes, l'imagerie conventionnelle peut ne pas être suffisante. Une étude pilote utilisant la TEP 18F-DOPA chez sept patients VHL a révélé un taux de détection élevé (7 sur 7), tout comme la tomодensitométrie (TDM). La scintigraphie au MIBG n'a en revanche permis de détecter que 3 des 7 lésions<sup>147</sup>. Ces données ont été confirmées par une étude indépendante portant sur 48 patients atteints de maladies héréditaires et non héréditaires<sup>148</sup>. Dans une étude prospective évaluant l'imagerie surrénale de 52 patients atteints de VHL, 390 lésions ont été identifiées par TDM (n = 139), IRM (n = 117), TEP 18F-FDG (n = 94) et TEP 18F-DOPA (n = 40). La TEP au 18F-DOPA a permis d'identifier 20 tumeurs pancréatiques et 20 tumeurs extra-pancréatiques, y compris des lésions surrénaliennes (n = 11), du rein (n = 3), du foie (n = 4), du poumon (n = 1) et un paragangliome cervical (n = 1). Ces sites tumoraux n'ont pas été observés par les études d'imagerie conventionnelles chez 9,6 % des patients et 4,4 % des lésions<sup>62</sup>.

Les recommandations françaises préconisent une imagerie des rochers, sans notion de répétition de l'examen. De la même manière que ce qui est proposé dans les recommandations américaines de la VHL Alliance, une IRM du SNC annuelle effectuée avec des coupes fines permet une visualisation des rochers en même temps que la recherche d'hémangioblastomes. Cette méthode, appliquée au CHU de Montpellier, a permis l'identification d'une tumeur du sac endolymphatique chez l'un de nos patients.

### **Validité interne de l'étude**

Beaucoup d'informations sont aujourd'hui disponibles dans la littérature concernant les corrélations génotype/phénotype dans la maladie de von Hippel-Lindau, mais n'ont malheureusement pas de répercussions en pratique clinique, et en particulier dans la surveillance des patients malades ou pré-symptomatiques.

Malgré une littérature abondante sur le sujet, les publications concernant des corrélations génotype/phénotype dans le VHL consistent souvent à décrire les génotypes d'un certain nombre de patients (parfois de grandes cohortes) et les phénotypes constatés, fournissant une information biaisée par l'existence de hot-spots de mutations, pouvant donner une fausse impression de sur-risque lié à certaines atteintes<sup>149-151</sup>. Peu d'études impliquent de réelles comparaisons statistiques à grande échelle<sup>113,114,132</sup>. Parmi ces études, la majorité se concentrent sur l'étude d'un aspect particulier du génotype *VHL*, qu'il s'agisse du type de mutation, de la surface mutée ou de la mutation constitutionnelle en cause<sup>113,149,152</sup>.

La première partie de ce travail portant sur la cohorte montpelliéraine consistait à décrire la population de nos patients VHL, les proportions des différents phénotypes et le profil génotypique constaté chez les patients porteurs de chaque atteinte. Cependant, l'analyse d'une cohorte élargie nous a permis d'identifier des génotypes, favorisant plus ou moins nettement la survenue de certaines atteintes ou au contraire plutôt protecteurs. Il convient de rappeler que ces résultats, bien qu'encourageants, sont purement descriptifs, et qu'ils ne s'appliquent que dans la cohorte étudiée. Aucun lien de causalité ne peut être déduit de ce travail. Bien que l'analyse de près de 700 patients nous apporte une meilleure fiabilité statistique, il faut notamment tenir compte du fait que, parmi les dizaines de mutations identifiées dans le gène *VHL*, seules 13 d'entre elles ont été retenues et comparées ici, donnant un aperçu limité des risques en jeu. Pour être complètement exhaustifs, il faudrait effectuer le même travail sur l'ensemble des mutations délétères décrites dans la maladie de von Hippel-Lindau.

On notera par ailleurs que, malgré la simplification logistique et la possibilité d'inclure un plus grand nombre de patients, notre étude portant sur des cohortes rétrospectives, elle est par définition moins puissante qu'une étude prospective, à cause d'éventuels biais liés au recueil *a posteriori* et à la perte d'informations éventuelle. Deux patients ont notamment été exclus en l'absence de documents génotypiques disponibles après leur décès.

L'une des forces de notre étude réside dans l'intérêt porté aux tumeurs neuroendocrines pancréatiques qui, bien que graves<sup>58</sup>, sont trop peu souvent prises en compte dans les grandes études de corrélation génotype/phénotype. Les prochaines études sur le sujet gagneraient également à inclure les données portant sur les tumeurs du sac endolymphatique.

Par ailleurs, si la majorité des études sur le sujet se concentrent sur un ou deux aspects du génotype *VHL*, notre étude compare de manière exhaustive toutes les données génotypiques disponibles, incluant le type de mutation, la mutation constitutionnelle, l'exon muté, le codon muté et la surface protéique mutée. Cela nous a permis de confirmer l'utilité des types de mutations et mutations constitutionnelles (ADN et codon) pour analyser les risques de survenue des différentes atteintes, et d'infirmer un éventuel intérêt des surfaces protéiques dans la prédiction de risque lié au génotype *VHL*.

Afin de comparer des groupes suffisamment conséquents et d'augmenter la fiabilité statistique de nos analyses, nous avons choisi d'étudier une cohorte dite « bibliographique », comprenant des patients issus de notre cohorte locale initiale, et des individus dont le génotype et le phénotype ont été publiés dans la littérature médicale au cours des 25 dernières années. Cette démarche aurait idéalement nécessité de se limiter aux publications de qualité vérifiée, et dans le meilleur des cas d'en solliciter les auteurs pour obtenir des données individuelles de recueil. Devant le grand nombre d'études incluables (**Tableau supplémentaire 1**) et compte tenu du temps imparti, nous avons choisi de nous limiter aux données publiées par ces auteurs. Si la rigueur de la méthode est critiquable, on peut toutefois noter que les données recueillies sont peu influençables par les investigateurs, et moins biaisées que s'il s'agissait de données randomisées, d'allocation de traitement ou de validation d'un examen. Le génotype et le phénotype ici recueillis sont fondés sur des méthodes de diagnostic clinique et biologique validées en routine. Toutes les analyses et recherches d'associations ont ensuite été effectuées par nos soins, à partir de données individuelles. Notre recueil ne dépend d'aucune analyse statistique ou intervention qui auraient été effectuées par d'autres investigateurs. D'autre part, la concordance des données

obtenues avec ce qui a été précédemment décrit est plutôt rassurante sur la fiabilité du recueil et des données obtenues.

Pour finir, cette étude nous a permis de confirmer l'importance d'une prise en charge coordonnée entre équipes génétiques et cliniques dans la prise en charge de la maladie de von Hippel-Lindau. Au CHU de Montpellier, un parcours patient a été mis en place, impliquant que tout patient diagnostiqué en Oncogénétique soit adressé en Endocrinologie pour organisation du suivi et de la prise en charge clinique ; et qu'inversement, tout patient pris en charge en Endocrinologie soit adressé en Oncogénétique, même si le diagnostic est établi, pour enquête génétique, dépistage familial et information adaptée à la découverte d'une maladie autosomique dominante. Ceci permet une prise en charge familiale adaptée et exhaustive, limitant le risque de patients perdus de vue ou de retards diagnostiques lorsqu'un membre de la famille est déjà porteur de maladie de von Hippel-Lindau.

## **Conclusion**

Cette étude nous a donc permis d'identifier certains marqueurs de génotype *VHL* favorisant l'apparition de certaines atteintes, ou plutôt protecteurs vis-à-vis de certaines autres. Un suivi adapté au profil génétique semble aujourd'hui possible, à condition de ne pas se limiter à l'étude de cohortes locales réunissant au mieux quelques dizaines de patients porteurs d'une même mutation. Seule une analyse à grande échelle des multiples cohortes publiées, permettrait de définir un profil phénotypique fiable, statistiquement associé à chaque génotype décrit.

A terme, cela laisse envisager une potentielle modification des pratiques cliniques et protocoles de surveillance des patients malades ou pré-symptomatiques dans la maladie de von Hippel-Lindau, pour adapter le suivi au profil génétique individuel.



## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Latif, F. et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260, 1317–1320 (1993).
2. Collins, E. T. Intra-ocular growths (two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably retinal, affecting both eyes). *Trans Ophthalmol Soc UK* 14, 1894–149 (1894).
3. Von Hippel, E. Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 59, 83–106 (1904).
4. Lindau, A. Zur Frage der Angiomatosis retinae und ihrer Hirnkomplikationen. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 4, 193–226 (1926).
5. Melmon, K. L. & Rosen, S. W. Lindau's Disease. Review Of The Literature And Study Of A Large Kindred. *Am. J. Med.* 36, 595–617 (1964).
6. Lamiell, J. M., Salazar, F. G. & Hsia, Y. E. von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)* 68, 1–29 (1989).
7. Lonser, R. R. et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet Lond. Engl.* 361, 2059–2067 (2003).
8. Fill, W. L., Lamiell, J. M. & Polk, N. O. The radiographic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Radiology* 133, 289–295 (1979).
9. Green, J. S., Bowmer, M. I. & Johnson, G. J. Von Hippel-Lindau disease in a Newfoundland kindred. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 134, 133–138, 146 (1986).
10. Atuk, N. O. et al. Familial pheochromocytoma, hypercalcemia, and von Hippel-Lindau disease. A ten year study of a large family. *Medicine (Baltimore)* 58, 209–218 (1979).
11. Horton, W. A., Wong, V. & Eldridge, R. Von Hippel-Lindau Disease: Clinical and Pathological Manifestations in Nine Families With 50 Affected Members. *Arch. Intern. Med.* 136, 769–777 (1976).
12. Jennings, A. M. et al. Von Hippel-Lindau disease in a large British family: clinicopathological features and recommendations for screening and follow-up. *Q. J. Med.* 66, 233–249 (1988).
13. Zbar, B., Brauch, H., Talmadge, C. & Linehan, M. Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. *Nature* 327, 721–724 (1987).
14. Cohen, A. J. et al. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N. Engl. J. Med.* 301, 592–595 (1979).
15. Kovacs, G., Brusa, P. & De Riese, W. Tissue-specific expression of a constitutional 3;6 translocation: development of multiple bilateral renal-cell carcinomas. *Int. J. Cancer* 43, 422–427 (1989).
16. Iliopoulos, O., Kibel, A., Gray, S. & Kaelin, W. G. Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat. Med.* 1, 822–826 (1995).
17. Stebbins, C. E., Kaelin, W. G. J. & Pavletich, N. P. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science* 284, 455–461 (1999).
18. Iwai, K. et al. Identification of the von Hippel-Lindau tumor-suppressor protein as part of an active E3 ubiquitin ligase complex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96, 12436 (1999).
19. Maher, E. R. et al. Clinical Features and Natural History of von Hippel-Lindau Disease. *QJM* 77, 1151–1163 (1990).
20. Chittiboina, P. & Lonser, R. R. Von Hippel-Lindau disease. 18 (2015).
21. Maher, E. R., Neumann, H. P. & Richard, S. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur. J. Hum. Genet.* 19, 617–623 (2011).
22. Ong, K. R. et al. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum. Mutat.* 28, 143–149 (2007).
23. Maher, E. R. & Kaelin, W. G. J. von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 76, 381–391 (1997).

24. Neumann, H. P. H., Gimm, O. & Zerres, K. Germ-Line Mutations In Nonsyndromic Pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 8 (2002).
25. Neumann, H. P. Et Al. 65 Years Of The Double Helix: Genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. *Endocr. Relat. Cancer* 25, T201–T219 (2018).
26. Bender, B. U. VHL c.505 T>C mutation confers a high age related penetrance but no increased overall mortality. *J. Med. Genet.* 38, 508–514 (2001).
27. Neumann, H. P. H. & Wiestler, O. D. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *The Lancet* 337, 1052–1054 (1991).
28. Eisenhofer, G. et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau Syndrome and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Display Distinct Biochemical and Clinical Phenotypes. 86, 10 (2001).
29. Baghai, M. et al. Pheochromocytomas and Paragangliomas in von Hippel-Lindau Disease: A Role for Laparoscopic and Cortical-Sparing Surgery. *Arch. Surg.* 137, (2002).
30. Walther, M. M. Et Al. Clinical And Genetic Characterization Of Pheochromocytoma In Von Hippel-Lindau Families: Comparison With Sporadic Pheochromocytoma Gives Insight Into Natural History Of Pheochromocytoma. *J. Urol.* 162, 659–664 (1999).
31. Aufforth, R. D. Et Al. Pheochromocytoma Screening Initiation And Frequency in von Hippel-Lindau Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 4498–4504 (2015).
32. Li, S. R., Nicholson, K. J., McCoy, K. L., Carty, S. E. & Yip, L. Clinical and Biochemical Features of Pheochromocytoma Characteristic of Von Hippel-Lindau Syndrome. *World J. Surg.* 44, 570–577 (2020).
33. Reddy, V. S. et al. Twenty-five-year surgical experience with pheochromocytoma in children. *Am. Surg.* 66, 1085–1091; discussion 1092 (2000).
34. Perel, Y. et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Children: A Report of 24 Cases of the French Society of Pediatric Oncology. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 14, 413–422 (1997).
35. Neumann, H. P. H., Young, W. F. & Eng, C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N. Engl. J. Med.* 381, 552–565 (2019).
36. Pacak, K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 4069–4079 (2007).
37. Choyke, P. L. et al. The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients. *Am. J. Roentgenol.* 159, 1229–1234 (1992).
38. Chauveau, D. et al. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int.* 50, 944–951 (1996).
39. Jilg, C. A. et al. Growth Kinetics in Von Hippel-Lindau-Associated Renal Cell Carcinoma. *Urol. Int.* 88, 71–78 (2012).
40. Goldfarb, D. A., Neumann, H. P., Penn, I. & Novick, A. C. Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation* 64, 1726–1729 (1997).
41. Walther Et Al. Renal Cancer In Families With Hereditary Renal Cancer: Prospective Analysis Of A Tumor Size Threshold For Renal Parenchymal Sparing Surgery. *J. Urol.* 161, 1475–1479 (1999).
42. Duffey, B. G. Et Al. The Relationship Between Renal Tumor Size And Metastases In Patients With Von Hippel-Lindau Disease. *J. Urol.* 172, 63–65 (2004).
43. Haas, N. B. & Nathanson, K. L. Hereditary Kidney Cancer Syndromes. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 21, 81–90 (2014).
44. Bratslavsky, G. et al. Salvage Partial Nephrectomy for Hereditary Renal Cancer: Feasibility and Outcomes. *J. Urol.* 179, 67–70 (2008).
45. Wanebo, J. E., Lonser, R. R., Glenn, G. M. & Oldfield, E. H. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J. Neurosurg.* 98, 82–94 (2003).
46. Conway, J. E., Clatterbuck, R. E., Brem, H. & Rigamonti, D. Hemangioblastomas of the Central Nervous System in von Hippel-Lindau Syndrome and Sporadic Disease. 48, 9 (2001).
47. Lonser, R. R. et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J. Neurosurg.* 120, 1055–1062 (2014).

48. Ammerman, J. M. & Butman, J. A. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel–Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg* 105, 8 (2006).
49. Kano, H. et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: a retrospective international outcome study. *J. Neurosurg.* 122, 1469–1478 (2015).
50. Asthagiri, A. R. et al. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro-Oncol.* 12, 80–86 (2010).
51. Oldfield, E. H. Editorial: Management of hemangioblastomas in patients with von Hippel–Lindau disease: stereotactic radiosurgery compared to surgical excision. *J. Neurosurg.* 122, 1466–1468 (2015).
52. Singh, A. D., Shields, C. L. & Shields, J. A. von Hippel–Lindau Disease. (2001).
53. Singh, A. D., Nouri, M., Shields, C. L., Shields, J. A. & Smith, A. F. Retinal Capillary Hemangioma. 108, 5 (2001).
54. Wong, W. T. et al. Clinical Characterization of Retinal Capillary Hemangioblastomas in a Large Population of Patients with von Hippel–Lindau Disease. *Ophthalmology* 115, 181–188 (2008).
55. Singh, A. D., Nouri, M., Shields, C. L., Shields, J. A. & Perez, N. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 109, 1799–1806 (2002).
56. Raja, D., Benz, M. S., Murray, T. G., Escalona-Benz, E. M. & Markoe, A. Salvage external beam radiotherapy of retinal capillary hemangiomas secondary to von Hippel–Lindau disease. *Ophthalmology* 111, 150–153 (2004).
57. Hammel, P. R. et al. Pancreatic involvement in von Hippel–Lindau disease. *Gastroenterology* 119, 1087–1095 (2000).
58. Blansfield, J. A. et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Surgery* 142, 814-818.e2 (2007).
59. Charlesworth, M. et al. Pancreatic Lesions in von Hippel–Lindau Disease? A Systematic Review and Meta-synthesis of the Literature. *J. Gastrointest. Surg.* 16, 1422–1428 (2012).
60. Neumann, H. P. H. et al. Pancreatic Lesions in the von Hippel-Lindau Syndrome. 7 (1991).
61. Pyke, C. M., van Heerden, J. A., Colby, T. V., Sarr, M. G. & Weaver, A. L. The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic, and surgical aspects. *Ann. Surg.* 215, 132–139 (1992).
62. Weisbrod, A. B. et al. Clinical Utility of Functional Imaging with 18 F-FDOPA in Von Hippel-Lindau Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E613–E617 (2012).
63. Libutti, S. K. et al. Clinical and genetic analysis of patients with pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease. *Surgery* 128, 1022–1028 (2000).
64. Manski, T. J., Glenn, M., Sledjeski, K., Linehan, W. M. & Oldfield, E. H. A Source of Morbid Hearing Loss in von Hippel-Lindau Disease. 6 (1997).
65. Choo, D., Glenn, G. & Oldfield, E. H. Endolymphatic sac tumors in von Hippel–Lindau disease. *J Neurosurg* 100, 8 (2004).
66. Bambakidis, N. C., Megerian, C. A. & Ratcheson, R. A. Differential Grading of Endolymphatic Sac Tumor Extension by Virtue of von Hippel-Lindau Disease Status: *Otol. Neurotol.* 25, 773–781 (2004).
67. Butman, J. A. et al. Mechanisms of Morbid Hearing Loss Associated With Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease. 8 (2007).
68. Lonser, R. R. et al. Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel–Lindau Disease. *N. Engl. J. Med.* 350, 2481–2486 (2004).
69. Vortmeyer, A. O., Pack, S. D., Zhuang, Z., Choo, D. & Oldfield, E. von Hippel-Lindau Disease Gene Alterations Associated With Endolymphatic Sac Tumor. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 89, 970–972 (1997).
70. Vortmeyer, A. O. et al. Somatic von Hippel-Lindau Gene Mutations Detected in Sporadic Endolymphatic Sac Tumors. 4 (2000).
71. Devaney, K. O., Ferlito, A. & Rinaldo, A. Endolymphatic Sac Tumor (Low-grade Papillary Adenocarcinoma) of the Temporal Bone. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 123, 1022–1026 (2003).

72. Hansen, M. R. & Luxford, W. M. Surgical Outcomes in Patients with Endolymphatic Sac Tumors: The Laryngoscope 114, 1470–1474 (2004).
73. Kim, H. J., Zalewski, C. & Glenn, G. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel–Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. *J Neurosurg* 102, 10 (2005).
74. Ferreira, M. A. T. et al. Endolymphatic Sac Tumor: Unique Features of two Cases and Review of the Literature. *Acta Neurochir. (Wien)* 144, 1047–1053 (2002).
75. Jagannathan, J. et al. Cochlear implantation for hearing loss associated with bilateral endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. Eur. Acad. Otol. Neurotol.* 28, 927–930 (2007).
76. Shen, T., Zhuang, Z., Gersell, D. J. & Tavassoli, F. A. Allelic Deletion of VHL Gene Detected in Papillary Tumors of the Broad Ligament, Epididymis, and Retroperitoneum in von Hippel-Lindau Disease Patients. *Int. J. Surg. Pathol.* 8, 207–212 (2000).
77. Choyke, P. L. et al. Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology* 49, 926–931 (1997).
78. Gaffey, M. J., Mills, S. E. & Boyd, J. C. Aggressive papillary tumor of middle ear/temporal bone and adnexal papillary cystadenoma. Manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 18, 1254–1260 (1994).
79. Gersell, D. J. & King, T. C. Papillary cystadenoma of the mesosalpinx in von Hippel-Lindau disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 12, 145–149 (1988).
80. Nielsen, S. M. et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *J. Clin. Oncol.* 34, 2172–2181 (2016).
81. Binderup, M. L. M., Bisgaard, M. L., Harbud, V., Møller, H. U. & Gim, S. National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark 3rd Edition. (2013).
82. Pirooznia, M., Goes, F. S. & Zandi, P. P. Whole-genome CNV analysis: advances in computational approaches. *Front. Genet.* 06, (2015).
83. Stuppia, L., Antonucci, I., Palka, G. & Gatta, V. Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 3245–3276 (2012).
84. Schrader, K. A. et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol.* 2, 104 (2016).
85. van der Horst-Schrivers, A. N. A. et al. The incidence of consecutive manifestations in Von Hippel-Lindau disease. *Fam. Cancer* 18, 369–376 (2019).
86. Richards, F. M. et al. Molecular analysis of de novo germline mutations in the von Hippel-Lindau disease gene. *Hum. Mol. Genet.* 4, 2139–2143 (1995).
87. Woodward, E. R. et al. Comparative Sequence Analysis of the VHL Tumor Suppressor Gene. *Genomics* 65, 253–265 (2000).
88. Lenglet, M. et al. Identification of a new VHL exon and complex splicing alterations in familial erythrocytosis or von Hippel-Lindau disease. *Blood* 132, 469–483 (2018).
89. Buffet, A. et al. Germline mutations in the new E1' cryptic exon of the VHL gene in patients with tumours of von Hippel-Lindau disease spectrum or with paraganglioma. *J. Med. Genet.* jmedgenet-2019-106519 (2020) doi:10.1136/jmedgenet-2019-106519.
90. Kaelin, W. G. & Maher, E. R. The VHL tumour-suppressor gene paradigm. *Trends Genet.* 14, 423–426 (1998).
91. Knudson, A. G. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68, 820–823 (1971).
92. Foster, K. et al. Somatic mutations of the von Hippel — Lindau disease tumour suppressor gene in non-familial clear cell renal carcinoma. *Hum. Mol. Genet.* 3, 2169–2173 (1994).
93. Gnarr, J. R. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat. Genet.* 7, 85–90 (1994).
94. Young, A. C. et al. Analysis of VHL Gene Alterations and their Relationship to Clinical Parameters in Sporadic Conventional Renal Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 15, 7582–7592 (2009).
95. Prowse, A. H. et al. Somatic Inactivation of the VHL Gene in Von Hippel-Lindau Disease. *Am J Hum Genet* 7 (1997).

96. Fei, S. S. et al. Patient-specific factors influence somatic variation patterns in von Hippel-Lindau disease renal tumours. *Nat. Commun.* 7, 11588 (2016).
97. Henske, E. P., Józwiak, S., Kingswood, J. C., Sampson, J. R. & Thiele, E. A. Tuberous sclerosis complex. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2, 16035 (2016).
98. Coppin, L. et al. VHL mosaicism can be detected by clinical next-generation sequencing and is not restricted to patients with a mild phenotype. *Eur. J. Hum. Genet.* 22, 1149–1152 (2014).
99. Coppin, L. et al. Optimization of Next-Generation Sequencing Technologies for von Hippel Lindau (VHL) Mosaic Mutation Detection and Development of Confirmation Methods. *J. Mol. Diagn.* 21, 462–470 (2019).
100. Maher, E. R. & Sandford, R. N. von Hippel-Lindau Disease: an Update. *Curr. Genet. Med. Rep.* 7, 227–235 (2019).
101. Lee, S. et al. Nuclear/cytoplasmic localization of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene product is determined by cell density. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 1770–1775 (1996).
102. Ohh, M. & Kaelin, W. G. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: new perspectives. *Mol. Med. Today* 5, 257–263 (1999).
103. Semenza, G. L. The Genomics and Genetics of Oxygen Homeostasis. 22 (2020).
104. Maxwell, P. H. et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399, 271–275 (1999).
105. Kaelin, W. G. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat. Rev. Cancer* 2, 673–682 (2002).
106. Gossage, L., Eisen, T. & Maher, E. R. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat. Rev. Cancer* 15, 55–64 (2015).
107. Schoenfeld, A., Davidowitz, E. J. & Burk, R. D. A second major native von Hippel-Lindau gene product, initiated from an internal translation start site, functions as a tumor suppressor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 8817–8822 (1998).
108. Iliopoulos, O., Ohh, M. & Kaelin, W. G. pVHL19 is a biologically active product of the von Hippel-Lindau gene arising from internal translation initiation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 11661–11666 (1998).
109. Tabaro, F. et al. VHLdb: A database of von Hippel-Lindau protein interactors and mutations. *Sci. Rep.* 6, 31128 (2016).
110. Liu, F. et al. Case report: a synonymous VHL mutation (c.414A > G, p.Pro138Pro) causes pathogenic familial hemangioblastoma through dysregulated splicing. *BMC Med. Genet.* 21, 42 (2020).
111. Hascoet, P. et al. The pVHL172 isoform is not a tumor suppressor and up-regulates a subset of pro-tumorigenic genes including TGFB1 and MMP13. *Oncotarget* 8, (2017).
112. Leonardi, E., Murgia, A. & Tosatto, S. C. E. Adding structural information to the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor interaction network. *FEBS Lett.* 583, 3704–3710 (2009).
113. Minervini, G., Quaglia, F., Tabaro, F. & Tosatto, S. C. E. Genotype-phenotype relations of the von Hippel-Lindau tumor suppressor inferred from a large-scale analysis of disease mutations and interactors. *PLOS Comput. Biol.* 15, e1006478 (2019).
114. Nordstrom-O'Brien, M. et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum. Mutat.* n/a-n/a (2010) doi:10.1002/humu.21219.
115. Albanyan, S. et al. Characterization of VHL promoter variants in patients suspected of Von Hippel-Lindau disease. *Eur. J. Med. Genet.* 62, 177–181 (2019).
116. Flores, S. K. et al. Synonymous but Not Silent: A Synonymous VHL Variant in Exon 2 Confers Susceptibility to Familial Pheochromocytoma and von Hippel-Lindau Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104, 3826–3834 (2019).
117. Chen, F. et al. Germline Mutations in the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene: Correlations. (1995).
118. Glavac, D. Consequences of Direct Genetic Testing for Germline Mutations in the Clinical Management of Families With Multiple Endocrine Neoplasia, Type II. (1995).
119. Crossey, P. A. et al. Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease in familial pheochromocytoma. *J. Med. Genet.* 32, 885–886 (1995).

120. Woodward, E. Genetic predisposition to pheochromocytoma: analysis of candidate genes GDNF, RET and VHL. *Hum. Mol. Genet.* 6, 1051–1056 (1997).
121. Supek, F., Miñana, B., Valcárcel, J., Gabaldón, T. & Lehner, B. Synonymous Mutations Frequently Act as Driver Mutations in Human Cancers. *Cell* 156, 1324–1335 (2014).
122. Manning, K. S. & Cooper, T. A. The roles of RNA processing in translating genotype to phenotype. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 18, 102–114 (2017).
123. Soussi, T., Taschner, P. E. M. & Samuels, Y. Synonymous Somatic Variants in Human Cancer Are Not Infamous: A Plea for Full Disclosure in Databases and Publications. *Hum. Mutat.* 38, 339–342 (2017).
124. Sharma, Y. et al. A pan-cancer analysis of synonymous mutations. *Nat. Commun.* 10, 2569 (2019).
125. Hoffman, M. A. von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. *Hum. Mol. Genet.* 10, 1019–1027 (2001).
126. Couve, S. et al. Genetic Evidence of a Precisely Tuned Dysregulation in the Hypoxia Signaling Pathway during Oncogenesis. *Cancer Res.* 74, 6554–6564 (2014).
127. Kaelin Jr, W. G. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O<sub>2</sub> sensing and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 8, 865–873 (2008).
128. Cybulski, C. Germline mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) gene in patients from Poland: disease presentation in patients with deletions of the entire VHL gene. *J. Med. Genet.* 39, 38e–338 (2002).
129. Hes, F. et al. Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. *Hum. Genet.* 106, 425–431 (2000).
130. Maher, E. R. et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. *J. Med. Genet.* 33, 328–332 (1996).
131. Neumann, H. P. H. & Bender, B. U. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *J. Med. Genet.* 35, 5 (1998).
132. Peng, S. et al. Genotype-phenotype correlations in Chinese von Hippel-Lindau disease patients. *Oncotarget* 8, (2017).
133. Hong, B. et al. Frequent Mutations of VHL Gene and the Clinical Phenotypes in the Largest Chinese Cohort With Von Hippel-Lindau Disease. *Front. Genet.* 10, 867 (2019).
134. Zbar, B. et al. Germline Mutations in the von Hippel-Lindau Disease (VHL) Gene in Families From America, Europe, and Japan. *J. Med. Genet.* 33, 10 (1996).
135. Hes, F. et al. Frequency of Von Hippel-Lindau germline mutations in classic and non-classic Von Hippel-Lindau disease identified by DNA sequencing, Southern blot analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin. Genet.* 72, 122–129 (2007).
136. Ciotti, P. et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau gene in Italian patients. *Eur. J. Med. Genet.* 52, 311–314 (2009).
137. Yoshida, M. et al. Germ-line Mutation Analysis in Patients with von Hippel-Lindau Disease in Japan: An Extended Study of 77 Families. *Jpn. J. Cancer Res.* 91, 204–212 (2000).
138. Rocha, J. C. C. High frequency of novel germline mutations in the VHL gene in the heterogeneous population of Brazil. *J. Med. Genet.* 40, 31e–331 (2003).
139. Cho, H.-J., Ki, C.-S. & Kim, J.-W. Improved Detection of Germline Mutations in Korean VHL Patients by Multiple Ligation-dependent Probe Amplification Analysis. *J. Korean Med. Sci.* 24, 77 (2009).
140. Gallou, C. et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau families with renal lesions. *Hum. Mutat.* 24, 215–224 (2004).
141. Farhadi, F. et al. Germline VHL gene variant in patients with von Hippel-Lindau disease does not predict renal tumor growth. *Abdom. Radiol.* 43, 2743–2749 (2018).
142. Maranchie, J. K. et al. Solid renal tumor severity in von Hippel Lindau disease is related to germline deletion length and location. *Hum. Mutat.* 23, 40–46 (2004).
143. Wang, J.-Y. et al. Risk factors for survival in patients with von Hippel-Lindau disease. *J. Med. Genet.* 55, 322–328 (2018).
144. Krauss, T. et al. Preventive medicine of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr. Relat. Cancer* 25, 783–793 (2018).

145. Tirosh, A. et al. Association of VHL Genotype With Pancreatic Neuroendocrine Tumor Phenotype in Patients With von Hippel–Lindau Disease. *JAMA Oncol.* 4, 124 (2018).

146. Kuwai, T. et al. Mutation of the von Hippel-Lindau (VHL) gene in human colorectal carcinoma: Association with cytoplasmic accumulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1. *5* (2004).

147. Kaji, P. et al. The role of 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomography in the localization of adrenal pheochromocytoma associated with von Hippel–Lindau syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 156, 483–487 (2007).

148. Fiebrich, H.-B. et al. 6-[F-18]Fluoro-1 -Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography Is Superior to Conventional Imaging with 123I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy, Computer Tomography, and Magnetic Resonance Imaging in Localizing Tumors Causing Catecholamine Excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 3922–3930 (2009).

149. Liu, Q. et al. Novel genotype–phenotype correlations in five Chinese families with Von Hippel–Lindau disease. *Endocr. Connect.* 7, 870–878 (2018).

150. Hwang, S. et al. Germline mutation of Glu70Lys is highly frequent in Korean patients

with von Hippel–Lindau (VHL) disease. *J. Hum. Genet.* 59, 488–493 (2014).

151. Leonardi, E., Martella, M., Tosatto, S. C. E. & Murgia, A. Identification and In Silico Analysis of Novel von Hippel-Lindau (VHL) Gene Variants from a Large Population: Analysis of Novel VHL Variants. *Ann. Hum. Genet.* 75, 483–496 (2011).

152. Lee, J.-S. et al. Genotype-phenotype analysis of von Hippel-Lindau syndrome in Korean families: HIF- $\alpha$  binding site missense mutations elevate age-specific risk for CNS hemangioblastoma. *BMC Med. Genet.* 17, 48 (2016).

Sites web

[https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-management-of-von-hippel-lindau-disease?search=von%20hippel%20lindau&source=search\\_result&selectedTitle=1~52&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-management-of-von-hippel-lindau-disease?search=von%20hippel%20lindau&source=search_result&selectedTitle=1~52&usage_type=default&display_rank=1)

<https://www.vhl.org>

## ANNEXES

**Tableau supplémentaire 16. Références des publications utilisées dans la cohorte bibliographique et répartition des patients selon leurs génotypes et phénotypes décrits.**

<i>Article</i>	<i>PMID/doi</i>	<i>n</i>	<i>PPG</i>	<i>CCR</i>	<i>HBr</i>	<i>HB SNC</i>	<i>TNEK Pan</i>
<b><i>vhl(c.217C&gt;T), exon 1</i></b>	<b><i>p.Gln73*</i></b>	<b><i>Surface B</i></b>					
2007 Ong	17024664 10.1002/humu.20385	9	0	5	7	3	na
1995 Chen	7728151 10.1002/humu.138005 0109	7	0	1	6	3	na
2009 Cho	19270817 10.3346/jkms.2009.24 .1.77	1	0	1	0	1	na
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	5	na	3	na	na	na
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	2	na	1	na	na	na
2014 Hwang	25078357	2	0	1	0	1	na
2014 Wang	24581539	3	0	3	0	0	3
2017 Peng	28388566	1	0	1	1	1	1
<b><i>vhl(c.256C&gt;T), exon 1</i></b>	<b><i>p.Pro86Ser</i></b>	<b><i>Surface B</i></b>					
2010 Nordstrom- O'brien	20151405 10.1002/humu.21219	1	0	0	0	1	na
2010 Nordstrom- O'brien	20151405 10.1002/humu.21219	1	1	1	1	0	na
2007 Ong	17024664 10.1002/humu.20385	1	0	0	0	1	na
2000 Yoshida	10761708	1	na	1	1	1	1
2000 Yoshida	10761708	1	na	0	0	1	0
2016 Yuan	27057652 10.1080/15384047.20 16.1167293	1	0	1	0	1	1
2016 Yuan	27057652 10.1080/15384047.20 16.1167293	1	0	0	0	1	1
2016 Yuan	27057652 10.1080/15384047.20 16.1167293	1	0	0	0	1	0
2012 Wu	22357542	1	1	1	1	0	1
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	1	na	1	na	na	na
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	1	na	1	na	na	na
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	1	na	1	na	na	na
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	1	na	0	na	na	na
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	1	na	1	na	na	na
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	1	na	1	na	na	na
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	1	na	1	na	na	na
2004 Gallou	10.1002/humu.20082	1	na	0	na	na	na
1995 CRGV Japan	8634692 10.1093/hmg/4.12.223 3	1	0	1	1	1	na
2017 Peng	28388566	5	0	3	2	1	2
2019 Hong	31620170	9	1	5	2	3	3
<b><i>vhl(c.292T&gt;C), exon 1</i></b>	<b><i>p.Tyr98His</i></b>	<b><i>Surface B</i></b>					
1996 Glavac	8707293	52	41	0	26	6	0
1996 Glavac	8707293	3	0	1	2	0	0
1996 Glavac	8707293	1	1	0	1	0	0
1995 Chen	7728151	8	3	0	4	1	na
1995 Chen	7728151	47	27	0	22	4	na
<b><i>vhl(c.293A&gt;G), exon 1</i></b>	<b><i>p.Tyr98Cys</i></b>	<b><i>Surface B</i></b>					
2000 Yoshida	10761708	1	1	1	0	0	0
2011 Leonardi	21463266	1	1	0	1	0	0
2018 Liu	29871882	4	4	0	0	0	0
<b><i>vhl(c.337C&gt;T), exon 1</i></b>	<b><i>p.Arg113*</i></b>	<b><i>Surface C</i></b>					
2000 Yoshida	10761708	1	1	1	0	1	1



1996 Glavac	8707293		2	0	0	2	2	0
1994 Crossey	7987306		1	0	na	na	na	na
2004 Gallou		10.1002/humu.20082	4	na	2	na	na	na
2011 Leonardi	21463266		1	0	0	0	1	0
<b>vhl(c.393C&gt;A), exon 2</b>	<b>p.Asn131Lys</b>	<b>Surface C</b>						
2011 Majchrzak	21384277		1	1	0	1	1	0
2004 Gallou		10.1002/humu.20082	1	na	0	na	na	na
2004 Gallou		10.1002/humu.20082	1	na	0	na	na	na
<b>vhl(c.407T&gt;G), exon 2</b>	<b>p.Phe136Cys</b>	<b>Surface C</b>						
2017 Peng	28388566		1	1	1	1	0	1
<b>vhl(c.467A&gt;G), exon 3</b>	<b>p.Tyr156Cys</b>	<b>Surface A</b>						
2010 Nordstrom- O'brien	20151405	10.1002/humu.21219	1	1	0	0	0	0
2002 Neumann	12000816		2	2	na	na	na	na
<b>vhl(c.499C&gt;T), exon 3</b>	<b>p.Arg167Trp</b>	<b>Surface A</b>						
2010 Nordstrom- O'brien	20151405	10.1002/humu.21219	1	0	0	1	1	na
2004 Ruiz Llorente	14722919		1	0	1	1	1	1
2004 Ruiz Llorente	14722919		1	1	1	1	0	0
2004 Ruiz Llorente	14722919		1	1	0	1	0	1
2000 Yoshida	10761708		1	1	1	1	1	0
2000 Yoshida	10761708		2	2	1	0	2	1
2000 Yoshida	10761708		2	1	1	0	1	0
2000 Yoshida	10761708		2	2	0	2	1	0
2003 Rocha	12624160		2	2	0	0	1	0
2014 Wang	24581539		2	0	0	2	2	0
2014 Wang	24581539		2	1	1	0	0	1
2016 Pandit	27539324		1	1	0	0	1	1
2016 Pandit	27539324		1	1	0	0	0	1
2007 Ong	17024664		58	31	15	36	18	na
1995 Chen	7728151		1	0	0	1	0	na
1995 Chen	7728151		4	3	1	4	3	na
1995 Chen	7728151		5	4	0	2	3	na
1995 Chen	7728151		1	1	0	1	1	na
1995 Chen	7728151		41	28	15	29	10	na
2012 Wu	22357542		1	0	1	0	1	1
2012 Wu	22357542		1	0	1	0	0	0
2012 Wu	22357542		1	0	0	0	0	1
2012 Wu	22357542		1	0	0	1	0	0
2004 Gallou	15300849		16	na	7	na	na	na
1995 CRGV Japan	8634692		1	1	1	1	1	0
2017 Peng	28388566		23	12	6	3	11	9
2017 Lomte	29124493		4	4	1	1	2	3
2011 Leonardi	21463266		5	4	2	2	2	0
2014 Hwang	25078357		3	3	0	1	2	na
1994 Crossey	7987306		4	3	na	na	na	na
2019 Van der Horst- Schrivers	31087189		1	1	1	1	1	0
2019 Hong	31620170		31	10	7	4	11	9
<b>vhl(c.500G&gt;A), exon 3</b>	<b>p.Arg167Gln</b>	<b>Surface A</b>						
2007 Hes	17661816		5	1	5	3	3	3
2007 Hes	17661816		4	4	1	2	2	0
2007 Hes	17661816		2	0	1	1	1	0
1994 Crossey	7987306		5	4	na	na	na	na
1995 Chen	7728151		1	1	1	1	1	na
1995 Chen	7728151		2	2	1	0	1	na
1995 Chen	7728151		1	1	0	1	1	na
1995 Chen	7728151		9	2	4	5	4	na
1995 Chen	7728151		5	4	0	1	2	na
1995 Chen	7728151		4	2	2	3	2	na
1995 Chen	7728151		1	0	0	1	1	na
1995 CRGV Japan	8634692		2	0	1	2	2	na

1996 Glavac	8707293	5	0	2	5	2	0
2000 Yoshida	10761708	2	0	1	2	2	0
2000 Yoshida	10761708	3	1	0	1	1	2
2000 Yoshida	10761708	1	1	0	1	0	0
2002 Cybulski	12114495	1	1	0	1	0	na
2002 Cybulski	12114495	8	2	0	7	6	na
2003 Bauters	12807974	1	1	na	na	na	na
2003 Rocha	12624160	4	3	0	0	2	0
2004 Ruiz Llorente	14722919	1	0	0	1	0	0
2004 Ruiz Llorente	14722919	1	0	0	1	1	1
2004 Ruiz Llorente	14722919	1	0	1	1	1	0
2004 Ruiz Llorente	14722919	1	1	0	1	1	0
2004 Gallou	15300849	2	na	1	na	na	na
2004 Gallou	15300849	2	na	1	na	na	na
2004 Gallou	15300849	2	na	1	na	na	na
2004 Gallou	15300849	2	na	1	na	na	na
2004 Gallou	15300849	1	na	1	na	na	na
2004 Gallou	15300849	3	na	1	na	na	na
2007 Ong	17024664	33	15	5	17	9	na
2010 Nordstrom-O'Brien	20151405	1	1	0	0	1	0
2011 Leonardi	21463266	1	1	1	1	1	1
2011 Leonardi	21463266	1	0	0	1	1	0
2011 Leonardi	21463266	1	0	1	0	1	0
2011 Leonardi	21463266	1	0	0	1	0	1
2014 Hwang	25078357	1	1	0	0	1	na
2014 Wang	24581539	5	1	2	1	5	0
2016 Pandit	27539324	1	1	na	na	na	na
2016 Pandit	27539324	1	1	na	na	na	na
2017 Glushkova	28849724	1	1	0	1	0	0
2017 Lomte	29124493	3	3	0	0	0	1
2017 Peng	28388566	19	7	8	4	12	3
2019 Hong	31620170	24	9	10	4	15	5
2018 Liu	29871882	8	4	0	1	3	1
<b>vhl(c.509T&gt;G), exon 3</b>	<b>p.Val170Gly</b>	<b>Surface A</b>					
2011 Leonardi	21463266	1	1	0	1	0	na
<b>vhl (c.1-?_340+?del), exon 1</b>							
2010 Nordstrom-O'Brien	20151405	1	0	0	0	1	0
2007 Hes	17661816	2	1	1	1	2	0
2007 Hes	17661816	2	0	0	2	0	0
2007 Hes	17661816	8	0	7	7	8	1
2007 Hes	17661816	6	0	1	3	5	2
2007 Hes	17661816	1	0	0	1	1	1
2017 Peng	28388566	21	2	13	6	11	13
<b>vhl (c.1-?_642+?del), exons 1,2,3</b>							
2010 Nordstrom-O'Brien	20151405	1	0	1	0	1	1
2010 Nordstrom-O'Brien	20151405	1	0	1	0	1	1
2010 Nordstrom-O'Brien	20151405	1	0	1	1	1	1
2009 Cho	19270817	1	0	0	0	1	na
2007 Hes	17661816	5	0	1	1	4	2
2007 Hes	17661816	1	0	1	0	1	1

\*le nombre d'individus identifiés dans chaque publication d'intérêt est noté n. PPG : phéochromocytomes/paragangliomes ; CCR : carcinomes/kystes rénaux ; HBr : hémangioblastomes de rétine ; HB SNC : hémangioblastomes du SNC ; TNEK Pan : tumeurs neuroendocrines/kystes du pancréas. Les atteintes sont notées 0 : absence ; 1 : présence ; na : non applicable.

## SERMENT

---

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
  
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
  
- *Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
  
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## RESUME

---

**INTRODUCTION :** Bien que l'on commence à mieux appréhender les corrélations génotype/phénotype dans la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), ces connaissances ne sont pas ou peu utilisées en pratique clinique. Ce travail a pour objectifs d'analyser ces corrélations chez les patients pris en charge au CHU de Montpellier pour VHL et de déterminer si un suivi adapté au profil génétique est envisageable.

**METHODES :** 55 patients suivis au CHU de Montpellier, diagnostiqués entre 1984 et 2019, ont été rétrospectivement inclus dans notre cohorte. Une deuxième cohorte a été analysée, incluant 661 patients publiés entre 1994 et 2020, porteurs de mutations constitutionnelles retrouvées chez nos patients.

**RESULTATS :** Dans la cohorte montpelliéraine : la distribution des phéochromocytomes ( $p < 0,01$ ), des atteintes rénales ( $p = 0,03$ ) et pancréatiques ( $p = 0,04$ ) différait selon le type de mutation ; la distribution des lésions pancréatiques différait selon l'exon muté ( $p = 0,03$ ) ; la distribution des hémangioblastomes et des atteintes pancréatiques différait selon la mutation constitutionnelle de l'ADN ( $p < 0,01$ ) et le codon muté ( $p < 0,01$ ). Dans la cohorte bibliographique on observe notamment un sur-risque de phéochromocytomes/paragangliomes en cas de mutation faux-sens (OR=19,97 ; IC95% [8,14 ; 46,38] ;  $p < 0,01$ ) ; un sur-risque rénal (OR=4,32 ; IC95% [1,50 ; 11,62] ;  $p = 0,01$ ), pancréatique (OR=9,17 ; IC95% [2,61 ; 31,40] ;  $p < 0,01$ ) et d'hémangioblastomes du SNC (OR=19,29 ; IC95% [3,12 ; 206,4] ;  $p < 0,01$ ) en cas de grande délétion.

**CONCLUSION :** Cette étude a permis d'identifier certains marqueurs génotypiques favorisant l'apparition de telle ou telle atteinte, laissant entrevoir la possibilité d'un suivi adapté au profil génétique dans la maladie de von Hippel-Lindau.

**MOTS-CLÉS :** phéochromocytome/paragangliome ; carcinome rénal ; hémangioblastome ; tumeur neuroendocrine du pancréas ; von Hippel-Lindau (maladie) ; gène *VHL* ; corrélations génotype/phénotype ; surveillance clinique.