Hérédité & cancer du rein : comprendre pour mieux prévenir

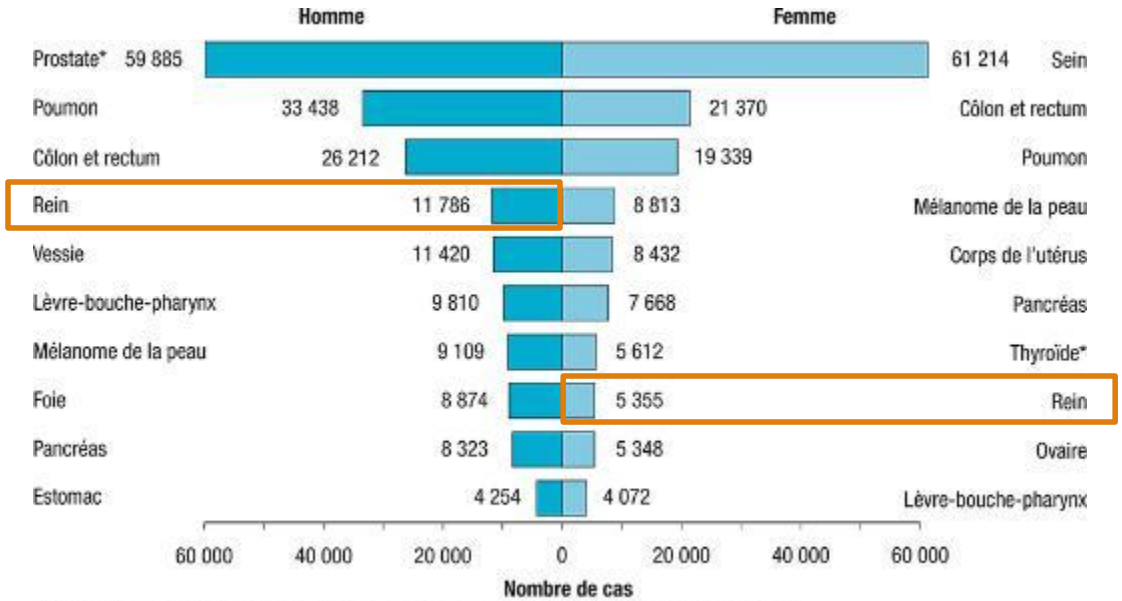
Pr Nelly Burnichon

Département de Médecine Génomique des Tumeurs et Cancers - Hôpital européen Georges Pompidou – APHP Paris
UFR Médecine Paris Centre – Faculté de Santé – Université Paris Cité
Equipe « Génétique & Métabolisme des cancers rares » - INSERM UMR1138 – Centre de Recherche des Cordeliers
Coordinatrice Réseau INCa Cancers rares de l'adulte PREDIR

HÉRÉDITÉ & CANCER

Epidémiologie du cancer (données 2023)

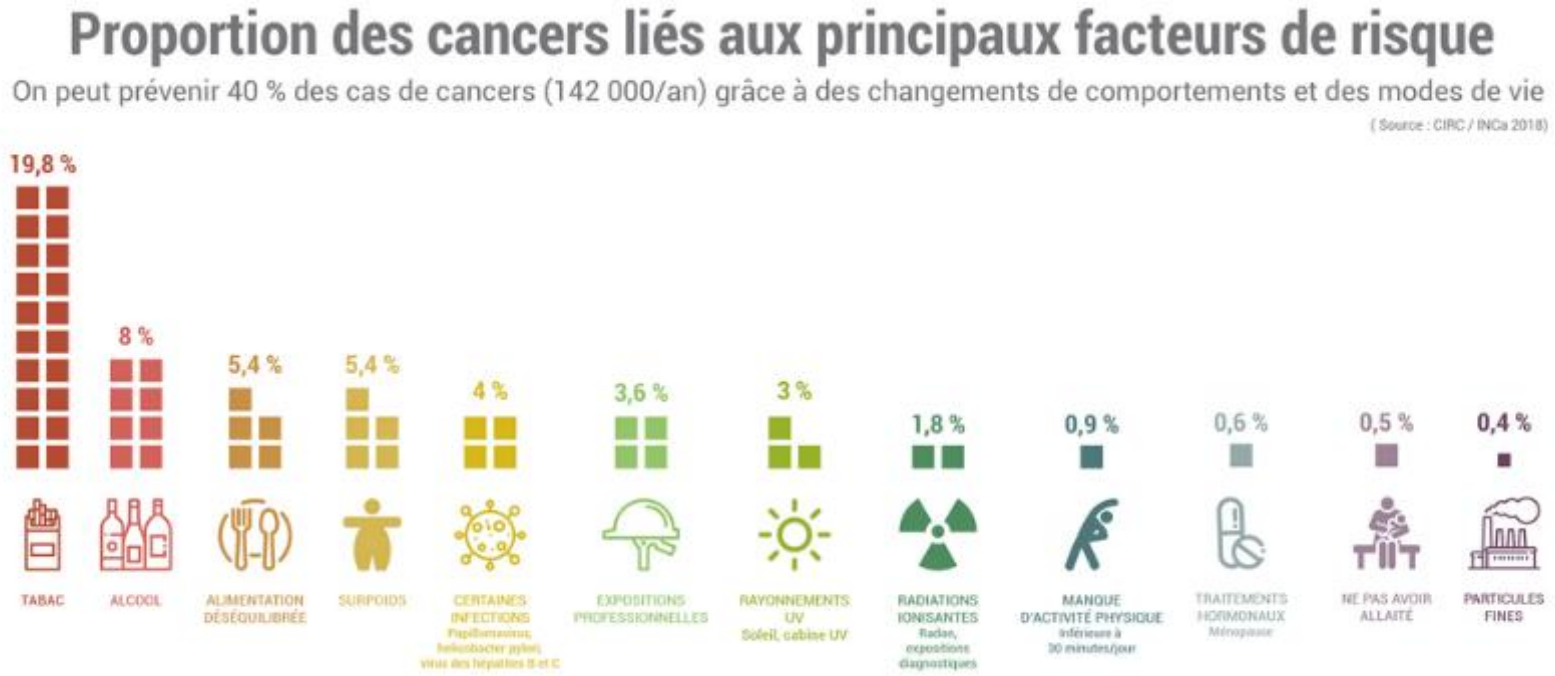
- 433 136 nouveaux cas en France (245 610 hommes – 187 526 femmes)
- Le nombre de cas a doublé entre 1990 et 2023 (augmentation et vieillissement de la population + augmentation du risque de cancer)
- Cancers les plus fréquents : sein, prostate, poumon, colon
- **Cancer du rein : 17 141 nouveaux cas/an**



* Pour la prostate et la thyroïde, le nombre de cas est une estimation pour 2018 (et non 2023).

Causes du cancer

- Environ 65% : erreurs de réplication de l'ADN (hasard)
- Environ 30% : exposition environnementale
- **Environ 5% : facteurs génétiques héréditaires**



Les gènes du cancer

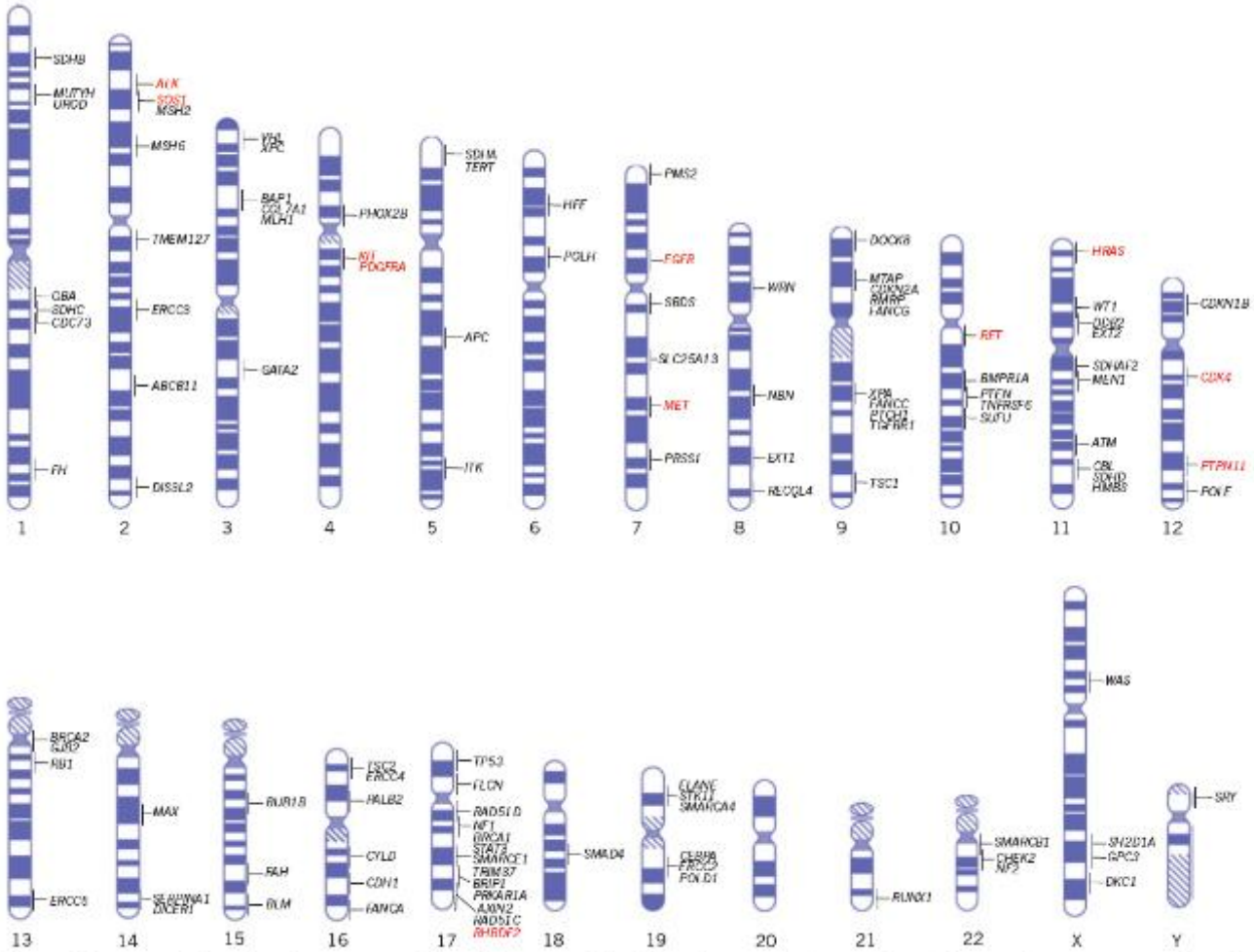


Figure 1 | Chromosomal locations of 114 cancer predisposition genes. Gain-of-function mutations in genes that predispose carriers to cancer are shown in red. Loss-of-function mutations in genes that predispose carriers to cancer are shown in black.

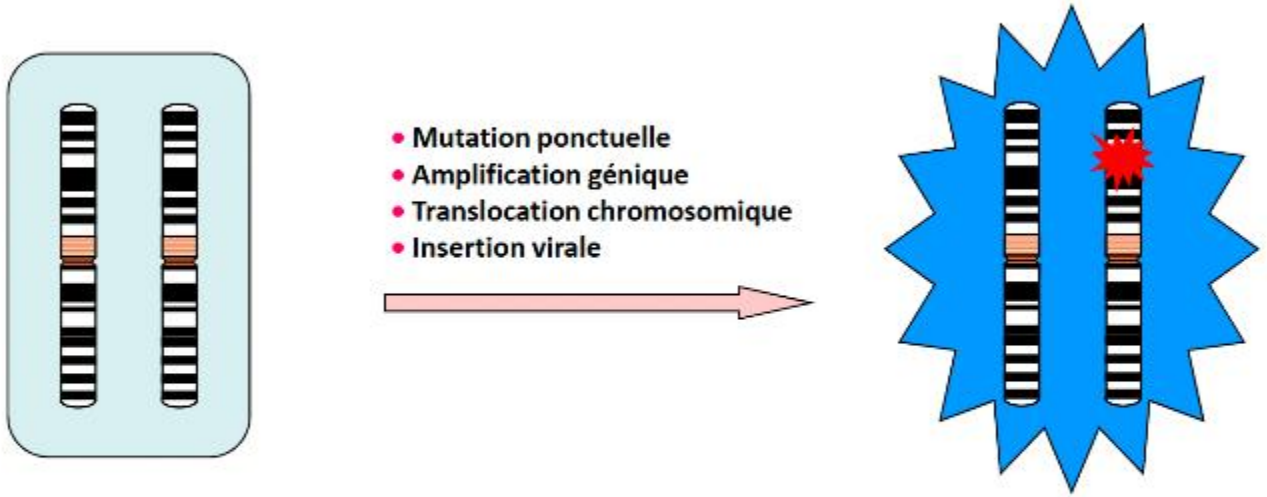
Rahman, Nature, 2014

Oncogènes : gènes dont la présence ou le fonctionnement excessif contribue à la prolifération et/survie cellulaire

Gènes suppresseurs de tumeurs : contrôle, stabilité du génome

Les oncogènes

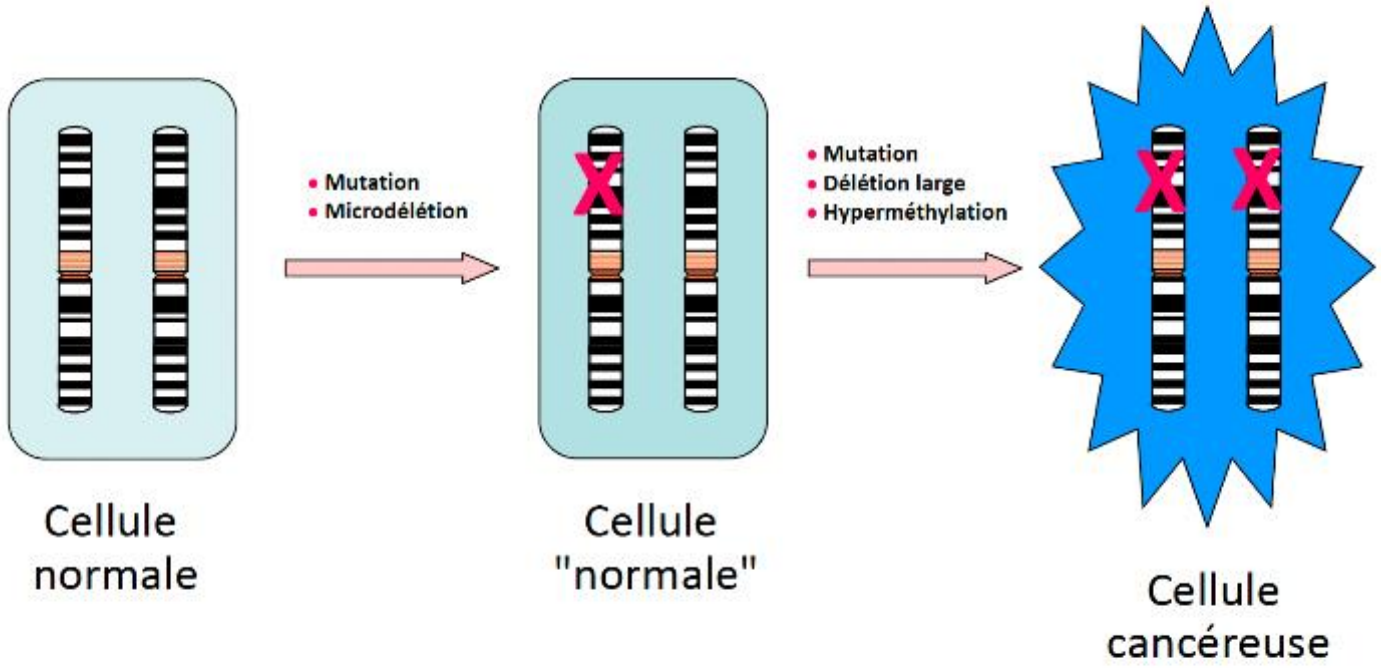
L'activation d'un oncogène nécessite l'altération d'un seul de ses deux allèles



- **Mécanisme d'altération : dominant**
- **Conséquence : gain de fonction**

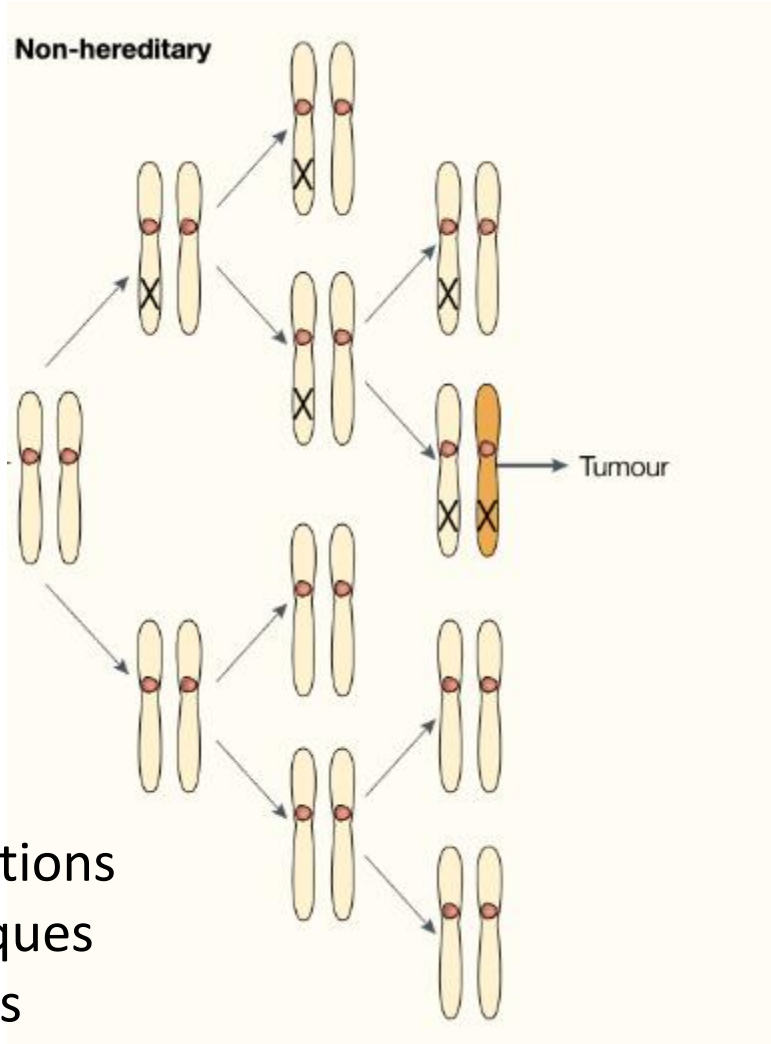
Les gènes suppresseurs de tumeurs

L'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur nécessite l'altération de ses deux allèles



- **Mécanisme d'altération : récessif**
- **Conséquence : perte de fonction**

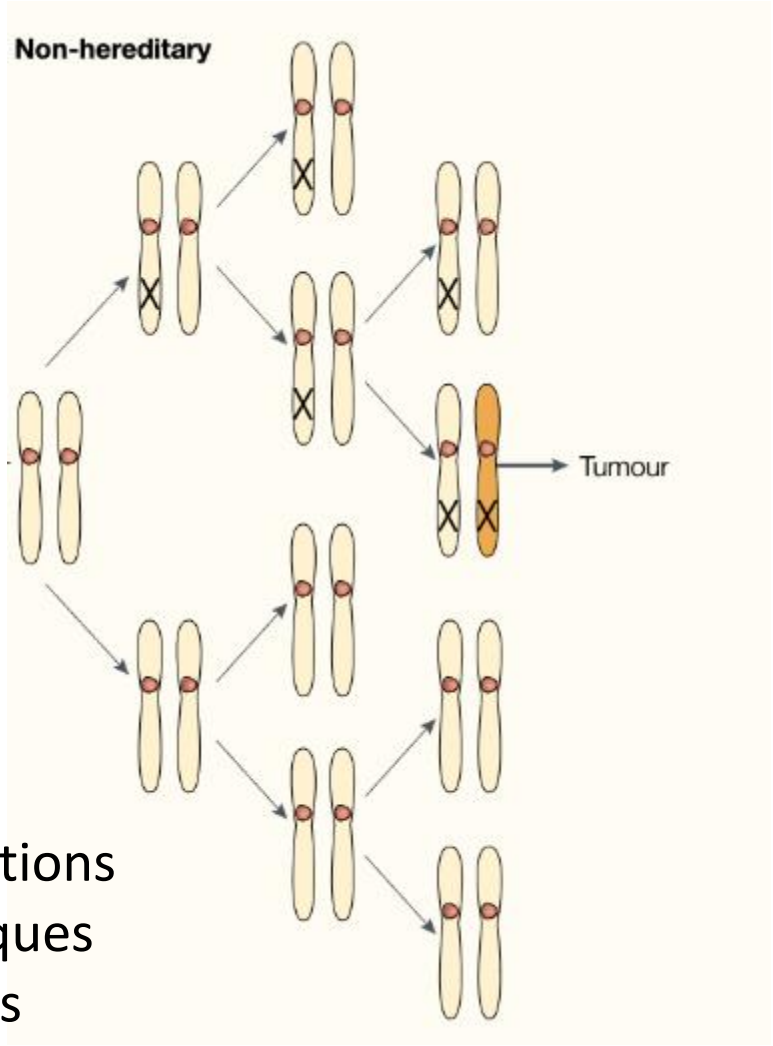
Les gènes suppresseurs de tumeurs : 2 étapes



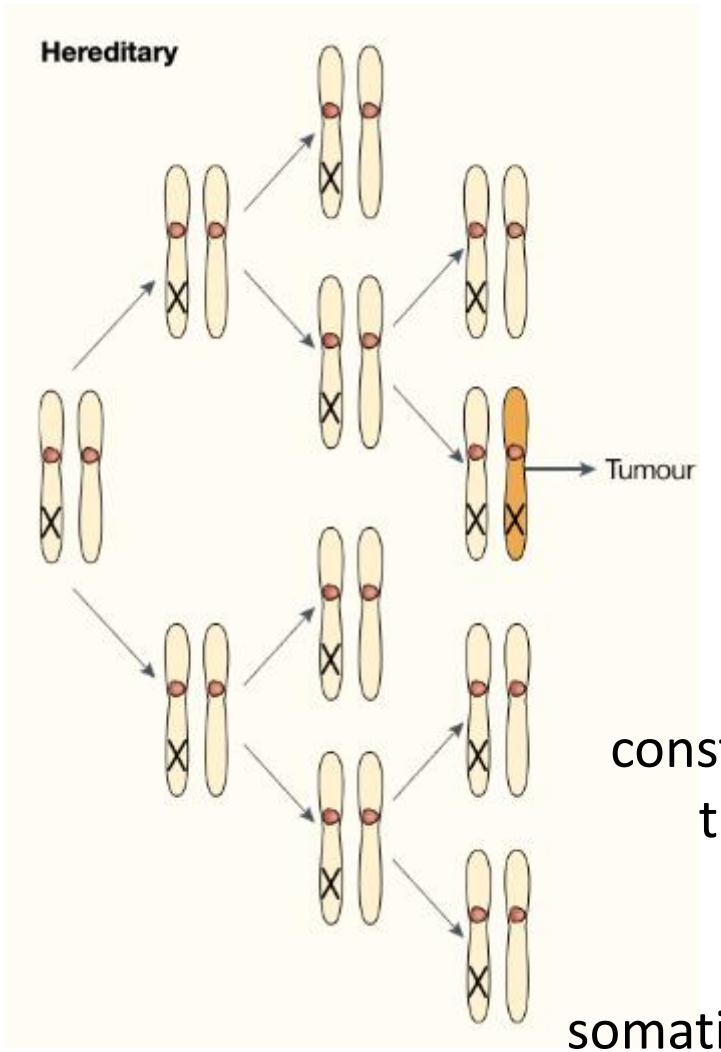
2 altérations somatiques acquises

Knudson, *Nature Reviews Cancer,* 2001

Les gènes suppresseurs de tumeurs : 2 étapes



2 altérations somatiques acquises

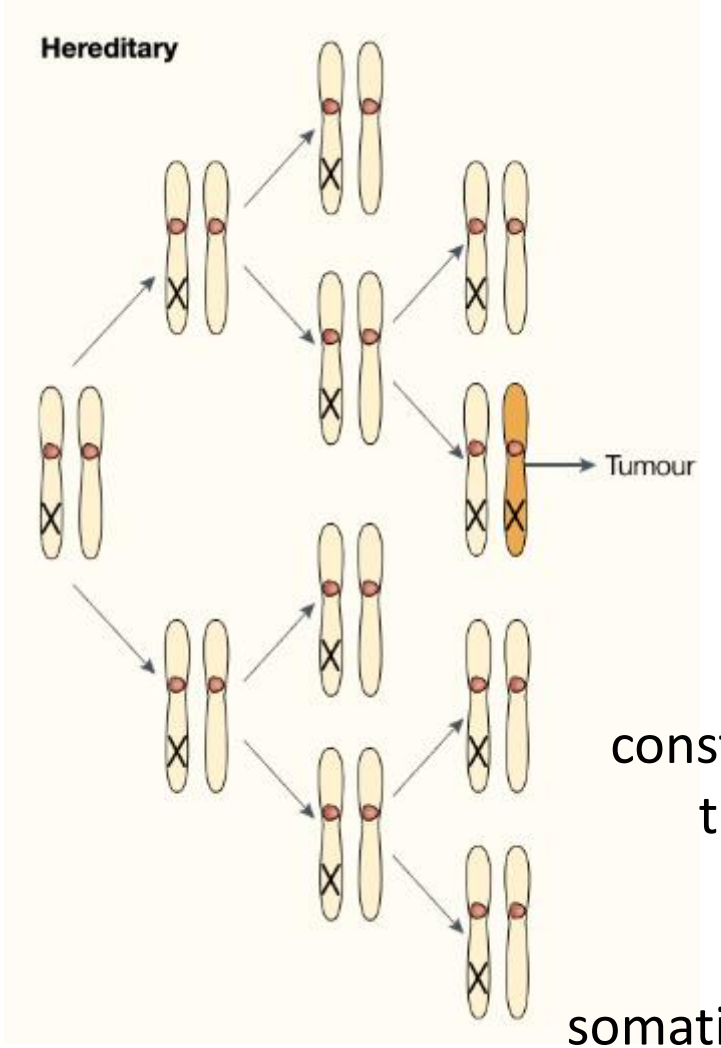


1 altération constitutionnelle transmissible
+
1 altération somatique acquise

Knudson, *Nature Reviews Cancer,* 2001

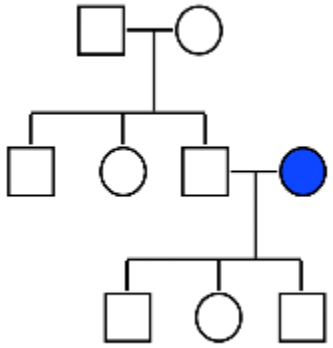
Les gènes suppresseurs de tumeurs : 2 étapes

Augmentation du risque de cancer par rapport au risque moyen de la population générale



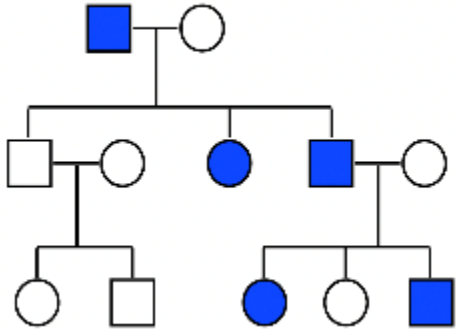
1 altération constitutionnelle transmissible
+
1 altération somatique acquise

Knudson, *Nature Reviews Cancer,* 2001



Cancer Non héréditaire

- Majorité des tumeurs
- Altérations génétiques acquises
- Pas de transmission à la descendance



Prédisposition au cancer

- Rare (5-10% des cas)
- Agrégation de cas familiaux (mais pas toujours…)
- Altération génétique constitutionnelle conférant **une prédisposition**
- Tumeurs multiples, récidivantes, précoces (<50 ans)
- Parfois hérité
- Transmissible, autosomique dominant le + souvent (1 seul parent porteur, 50% de risque de transmission, autant chez les hommes que les femmes)
- Monogénique le plus souvent

Familial = héréditaire ? 🤔

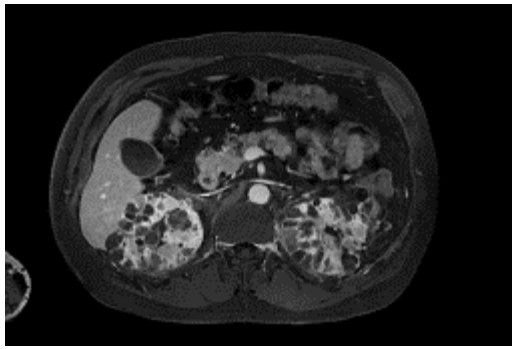
Agrégations familiales de cancer :

- Hasard
- Risque environnemental commun
- Facteurs de prédisposition

Familial ne veut pas forcément dire héréditaire !

CANCER DU REIN HEREDITAIRE

Formes héréditaires de cancer du rein



- Environ 5% des tumeurs rénales de l'adulte
- Tumeurs souvent précoces, multiples, bilatérales
- Une dizaine de syndromes connus
- Gènes suppresseurs de tumeur sauf *MET*
- Souvent associées à des manifestations extra-rénales
- Transmission autosomique dominante
- Pénétrance variable
- Principaux sous-types histologiques retrouvés : carcinomes rénaux à cellules claires, carcinomes rénaux papillaires, carcinomes rénaux chromophobes…

Formes héréditaires

Syndrome/ disease	Gene	Frequency	Estimated RCC risk	Renal tumor histology	Other manifestations
von Hippel-Lindau disease **VHL**	*VHL*	Incidence 1/ 36,000	70%	Clear cell RCC	**CNS & retinal hemangioblastoma**, **pancreatic neuroendocrine tumor** & cyst, **pheochromocytoma & paraganglioma**, **endolymphatic sac tumor**
Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer **HLRCC**	*FH*	Prevalence 1/200,000	15-20%	FH-deficient RCC (aggressivness +++)	Cutaneous & uterine **leiomyoma**, **pheochromocytoma & paraganglioma**
Birt-Hogg Dubé **BHD**	*FLCN*	Prevalence 1/200,000	25-30%	Chromophobe RCC, oncocytic RCC, low grade oncocytic RCC, hybride oncocytic chromophobe RCC, papillary RCC or ccRCC	Cutaneous fibrofolliculoma, pneumothorax, pulmonary cyst
Hereditary papillary RCC **HPRCC**	*MET*	Prevalence 1/500,000	100% (?)	Papillary RCC	None
Tuberous sclerosis	*TSC1/ TSC2*	Incidence 1/10,000	<5%	chromophobe RCC, eosinophilic solid and cystic RCC, fibroleiomyomatous RCC, low grade oncocytic tumor	Renal angiomyolipoma, intellectual disabilities, skin abnormalities, developmental delays
SDH-related tumor syndrome	*SDHB/SDHC/ SDHD*	unknown	Up to 10-15%	SDH-deficient RCC	**pheochromocytoma & paraganglioma, GIST**
BAP1-related tumor syndrome	*BAP1*	unknown	Increased	Clear cell RCC	**Uveal & cutaneous melanoma, mesothelioma**
Cowden syndrome	*PTEN*	Prevalence 1/200,000	5-35%	Clear cell, papillary, chromophobe RCC	Macrocephaly, **various cancers**

D'après Maher, World J Urol, 2016

Maladie de von Hippel Lindau

1/36 000 naissances

Mutation du gène *VHL*

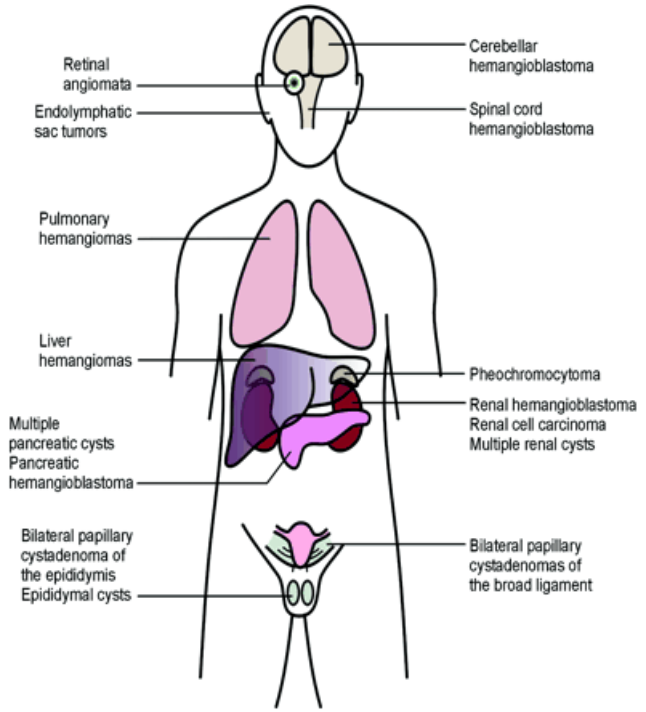




3p25-26
1993

- Hémangioblastomes du SNC (75%)
- Hémangioblastomes de la rétine (50%)
- **ccRCC (50-70%), multifocal, bilatéral**
- Phéochromocytomes (24%)
- Kystes du pancréas (78%)
- TNE pancréas (10%)
- Tumeurs du sac endolymphatique (16%)
- Kystes de l'épididyme (54%) /

kystes du ligament large (<1%)



1ère cause de cancer rénal héréditaire !

Age à la 1ère manifestation : pédiatrique dans 16% des cas

Syndrome HLRCC = syndrome de Reed



- Leiomyomatose héréditaire avec cancer du rein
- Prévalence : 1/200 000
- Causé par des mutations du gène *FH*
- Léiomyomes cutanés : 75% des cas, apparition dès adolescence ou adulte jeune
- Léiomyomes utérins : ≈100% des femmes (= fibromes; âge moyen de découverte : 30 ans)
- **Cancer du rein : 15-20% des cas** (papRCC ex type 2)
- Paragangliomes/phéochromocytomes : exceptionnels
- Prévalence de mutations *FH* constitutionnelle : 90%
- Cancers du rein **agressifs** : Dans une série de 27 patients avec RCC : 75% décès dû à une évolution M+
- RCC agressif décrit dès l'âge de 8-10 ans > dépistage puis surveillance annuelle par IRM

Syndrome de Birt Hogg Dubé

- Prévalence 1/200 000
- Mutation du gène *FLCN* (folliculine) 17p11 (2002)
- Lésions cutanées : Fibrofolliculomes du visage et du tronc (75%) , acrochordons, trichodiscomes
- Kystes pulmonaires (80%), pneumothorax (24%)
- **Tumeurs rénales (25-30% des cas)** : oncocytomes, chrRCC, ccRCC, tumeurs hybrides oncocytiques chromophobes



Carcinome rénal papillaire héréditaire

- Incidence 1/500 000 (?)
- Mutation du gène *MET* (oncogène)
- **papRCC (ex type 1) multiples, souvent bilatéraux**
- **Cancers du rein uniquement**
- Evolution indolente le plus souvent

TUMEURS RÉNALES
TEST GÉNÉTIQUE

Test génétique : Pourquoi ?

POUR LE PATIENT

- Poser un diagnostic
- Evaluer le risque de nouvelles tumeurs rénales et d'autres manifestations
- Adapter le traitement : Tumorectomie en fonction de la taille de la tumeur, radiofréquence/cryoablation (tumeurs multiples)
- Possibilité de traitements ciblés (maladie de VHL et Belzutifan)
- Impact pour les apparentés (conseil génétique)

Test génétique : Pour qui ?

1er RDV

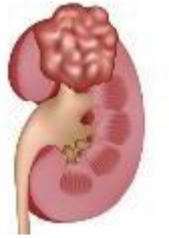
personne malade dont les antécédents sont évocateurs d'une forme héréditaire

Test génétique : Pour qui ?

PREDIR

1er RDV

personne malade dont les antécédents sont évocateurs d'une forme héréditaire



Présentation syndromique

- **ccRCC <45 ans**
- **Sous-type non ccRCC**
- **RCC multiples ou bilatérales**
- **Histoire familiale RCC**

CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE

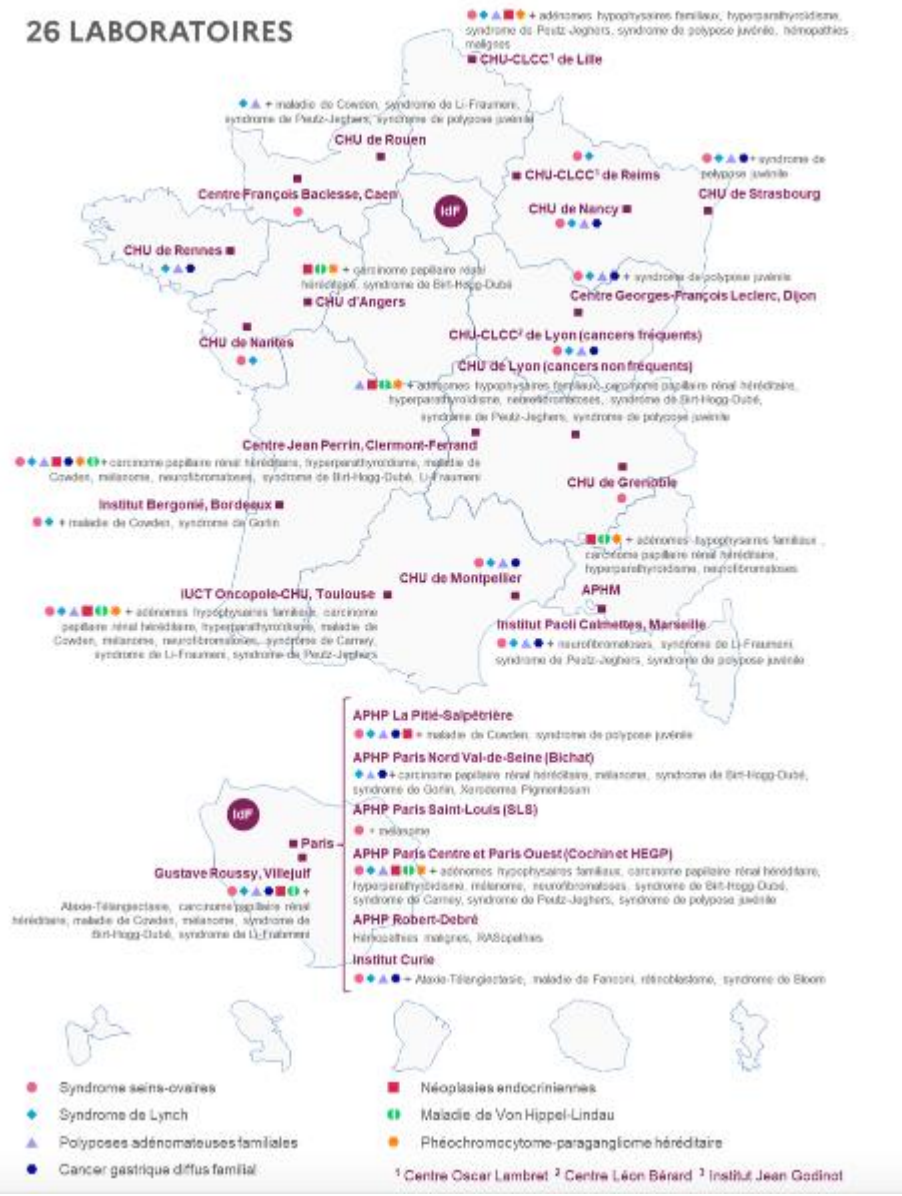
Dispositif national Oncogénétique 2020

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Carte de France des différents sites de consultations d'oncogénétique (2020)

146 sites





Test génétique : Pour qui ?

1er RDV

personne malade dont les antécédents sont évocateurs d'une forme héréditaire

1ère consultation d'oncogénétique

Recueil des informations médicales, construction de l'arbre généalogique

Information

Consentement

Prélèvement



Test génétique : Pour qui ?

1er RDV

personne malade dont les antécédents sont évocateurs d'une forme héréditaire

1ère consultation d'oncogénétique

Recueil des informations médicales, construction de l'arbre généalogique

Information

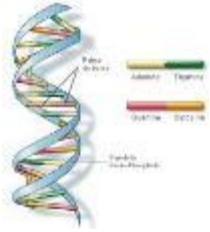
Consentement

Prélèvement

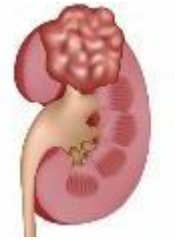
Réalisation d'un test génétique



Laboratoire agréé
Biologiste agréé



Test génétique : Comment ?



Analyse ciblée

Présentation syndromique

ccRCC <45 ans

Sous-type non ccRCC

RCC multiples ou bilatérales

Histoire familiale RCC

Analyse d'un panel multi-gènes par séquençage haut débit
12 gènes de prédisposition
8 laboratoires en France
Harmonisation sur tout le territoire

Panel « Rein » : 12 gènes retenus

	Estimation du risque cumulé de cancer rénal / prévalence	Autres arguments	Inclusion
VHL	25-70% à 60 ans		✓
FLCN	19-21% à 70 ans		✓
MET	67% à 60 ans		✓
FH	15-21% vie entière		✓
PTEN	15-34% à 70 ans		✓
TSC1/2	1-5% (50-70% toute manif. rénale confondue)	Risque RCC faible > à population générale Diagnostic différentiel entre AML et RCC délicat	✓
BAP1	3-12% vie entière	Coségrégation VP/VPP BAP1 et RCC-BAP1 déficient	✓
SDHA ***SDHB*** ***SDHC*** ***SDHD***	5% à 60 ans	Coségrégation VP/VPP SDHx et RCC-SDH déficient	✓ IHC SDHB recommandée lors du diagnostic afin de détecter les RCC SDH-déficients

Test génétique : comment ?

🧪 ADN comparé à une référence

Référence : A T G C A A G T

🟦 Variation bénigne (polymorphisme)

ADN patient : A T G C G A G T

Fréquente dans la population générale

Fonction normale

Pas d'impact sur la santé

🟥 Variation pathogène (mutation)

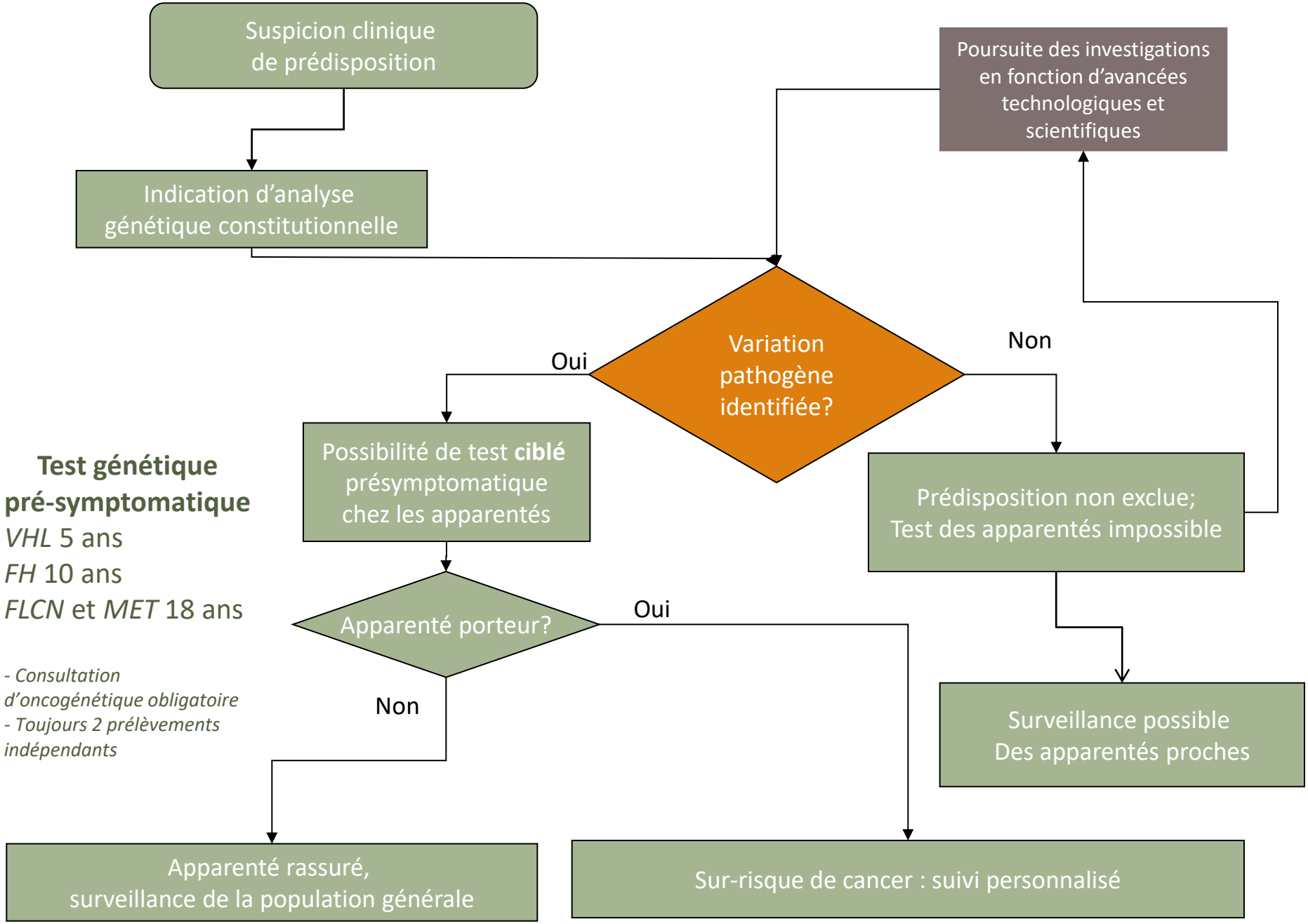
ADN patient : A T G ❌ ❌ ❌ G T

Rare

Fonction anormale

Peut être associé à la maladie

Interprétation par un spécialiste (généticien moléculaire)
Peut nécessiter d'analyser l'ADN extrait de la tumeur en parallèle
Compte rendu de résultat rédigé par le généticien moléculaire et rendu **au prescripteur** !
Consultation d'annonce du résultat


Suspicion clinique de prédisposition
Indication d'analyse génétique constitutionnelle
Poursuite des investigations en fonction d'avancées technologiques et scientifiques
Variation pathogène identifiée?
Oui
Non
Possibilité de test **ciblé** présymptomatique chez les apparentés
Prédisposition non exclue; Test des apparentés impossible
Apparenté porteur?
Oui
Non
Surveillance possible Des apparentés proches
Apparenté rassuré, surveillance de la population générale
Sur-risque de cancer : suivi personnalisé
Test génétique pré-symptomatique
VHL 5 ans
FH 10 ans
FLCN et *MET* 18 ans
- Consultation d'oncogénétique obligatoire
- Toujours 2 prélèvements indépendants

Recommandations de surveillance rénale

Gène	Age du test génétique présymptomatique	Surveillance abdominale			Autres organes à surveiller Aute atteinte
		Age	Rythme	Modalité	
VHL	≥5 ans (hémangioblastome rétine et phéo)	> 5 ans	Annuel	Echographie (phéo <15 ans)	Hémangioblastomes rétine et SNC, Kystes et TNE pancréas, Tumeur du sac endolymphatique Phéochromocytome,
		>18 ans	Annuel	Alternance IRM avec injection de produit de contraste et échographie	
FLCN	≥18 ans	>18 ans	Annuel	IRM avec injection de produit de contraste tous les 3 ans en alternance avec une échographie abdominale dans l'intervalle	Fibrofolliculomes cutanés, Kystes pulmonaires
MET	≥18 ans	>18 ans	Annuel	IRM avec injection de produit de contraste tous les 3 ans en alternance avec une échographie abdominale dans l'intervalle	
FH	≥10 ans	>10 ans	Annuel	IRM annuelle avec injection de produit de contraste	Leiomyomes cutanés, Léiomyomes utérins, Phéochromocytome
BAP1	≥11 -16 ans ? (mélanome uvée) Discussion RCP	>30 ans	Annuel	Alternance IRM avec injection de produit de contraste et échographie	Mélanome uvée, Mélanome cutané, Mésothéliome
SDHB SDHC SDHD SDHA	≥6 ans SDHB ≥10 ans SDHA,C,D (phéo)	>6 ans	/2-3ans	(SDHB) IRM avec injection de produit de contraste (phéo)	Phéochromocytome, Paragangliome, GIST
		>10 ans	/2-3ans	(SDHx) IRM avec injection de produit de contraste (phéo)	
		>30 ans	Annuel	Echographie si ATCD familiaux de CR (sauf si IRM la même année)	
PTEN	≥10 ans (thyroïde)	>40 ans	/ 2 ans	Echographie	Cancer thyroïdien, Cancer du sein, Cancer de l'endomètre, Mélanome, Polypes digestifs
TSC1 TSC2	Dès que possible	< 15 ans	/1 à 3 ans	Echographie (angiomyolipome)	Tubers cérébraux, Rhabdomyome cardiaque, Atteinte cutanée, Lymphangioléiomyomatose pulmonaire
		>15 à 25 ans	/1 à 3 ans	IRM avec injection de produit de contraste (angiomyolipome)	
		> 25 ans	/1 à 5 ans	IRM avec injection de produit de contraste (angiomyolipome)	

Giraud *et al*, 2025

PANEL DE GENES ET RENDEMENT MUTATIONNEL

Etude rétrospective multicentrique

PREDIR

HEGP	APHM	HCL
2016 – 2023	2013 – 2021	2016 – 2023
904 cas index	**286 cas index**	**867 cas index**

2057 patients analysés en constitutionnel

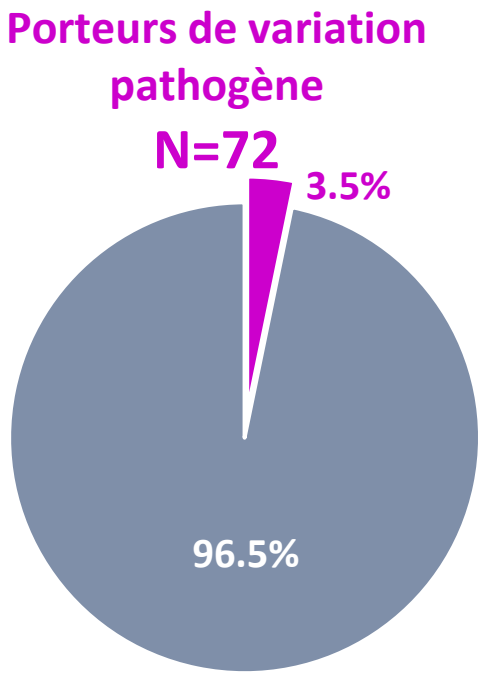
	Tous
Nombre de patients	2057
Age médian au diagnostic	44 ans
Tumeurs multiples	298 (**14 %**)
Histoire familiale de tumeurs rénales	297 (**14 %**)
Association de lésions syndromiques	85 (**4 %**)

Sous-type tumoral	Nombre de patients
ccRCC	1257 **(61 %)**
papRCC	304 **(15 %)**
chRCC	246 **(12 %)**
Autres RCC	250 **(12 %)**
Total	**2057**

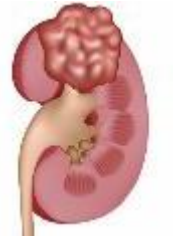
Vibert et al, 2026

Rendement diagnostique

Critère d'indication	Nombre de patients testés	Nombre de variants pathogènes identifiés
ccRCC sporadique	**976**	**10 (1 %)**
ccRCC <45 ans	745	10 (1,3 %)
ccRCC >45 ans	231	0
Autre sous-type RCC	**539**	**6 (1,1 %)**
Histoire familiale RCC	**164**	**3 (1,8 %)**
RCC multiples	**273**	**12 (4,4 %)**
Présentation syndromique	**105**	**41 (39 %)**
Suspicion BHD	30	23 (76,7 %)
Suspicion autre syndrome (BAP1, PTEN, SDHx)	32	8 (25 %)
Suspicion STB	8	3 (37,5 %)
Suspicion VHL	32	5 (15,6 %)
Suspicion HLRCC	3	2 (66,7%)
Total général	**2 057**	**72 (3,5 %)**



Rendement diagnostique



Présentation syndromique	39 %			
	ccRCC <45 ans	Sous-type non ccRCC	RCC multiples ou bilatérales	Histoire familiale RCC
Rendement diagnostique				
Constitutionnel	1.3 %	1.1 %	4.5%	1.8 %

Révisions des indications à venir

PREDIR

- **ccRCC sporadique ≤ 40 ans** *en particulier si IHC FH & SDHB disponibles*

Permet diminution du nombre de tests de 30% dans cette indication

- **Tumeur unique non cellules claires non syndromique non familiale < 50 ans**
- Tumeurs rénales **multiples**
- **Antécédent familial** de tumeur du rein (1er degré)
- Histoire personnelle et/ou familiale **évoquant une forme syndromique** (manifestations extra-rénales)

Rendement diagnostique reste faible…

…mais essentiel pour une prise en charge adaptée

Importance de la consultation de génétique !

RÉSEAU PREDIR

Réseau PREDIR : PREDIspositions héréditaires aux tumeurs du **R**ein

- Créé en 2011
- Coordination HEGP depuis 2024
- Labellisation par l'INCa « réseau cancers rares de l'adulte »

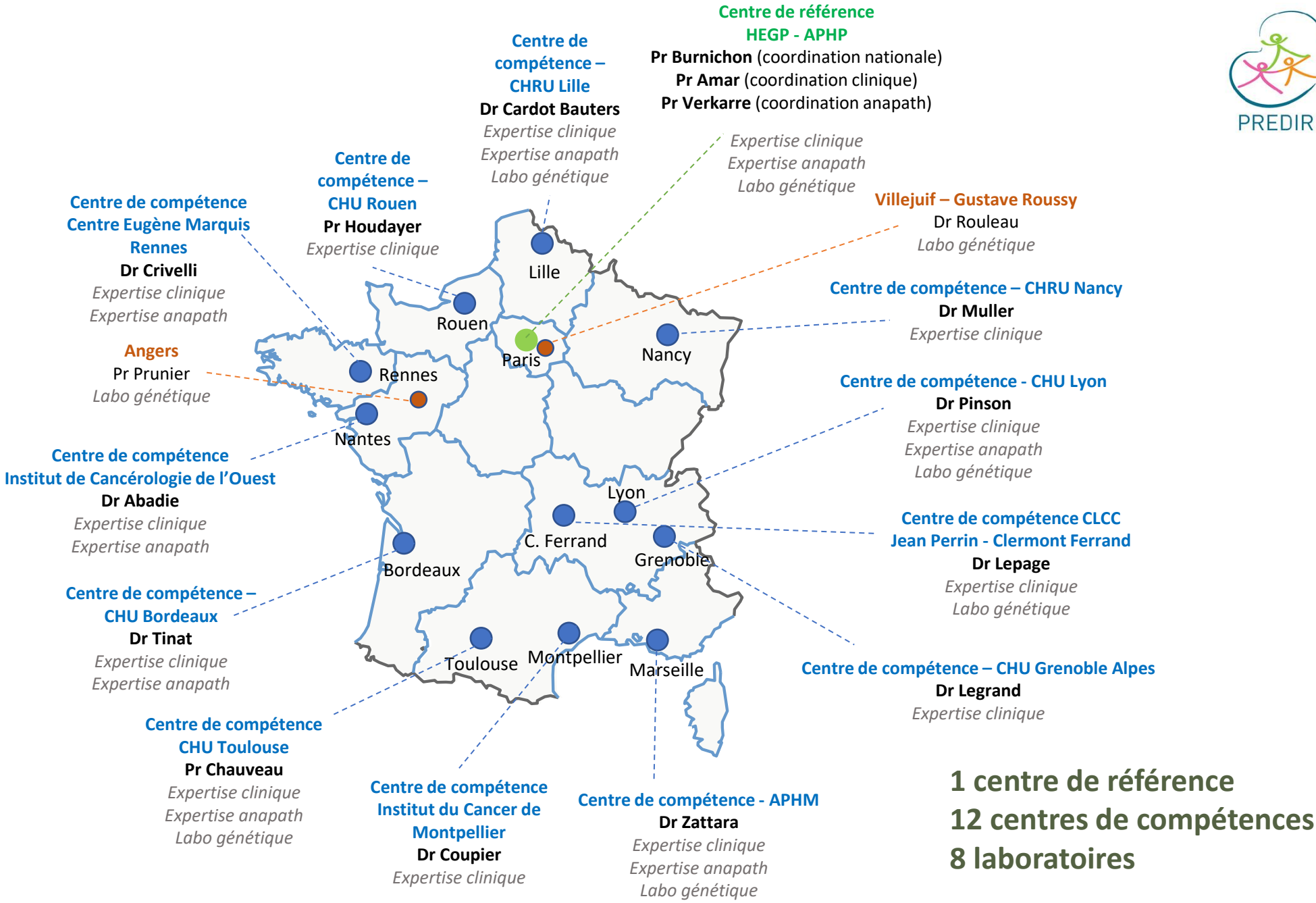


Missions

- *Structuration d'une filière de soins spécifiques*
- *Activité de recours (RCP nationales)*
- *Recommandations de suivi et de traitement*
- *Coordination des recherches (traitements innovants)*
- *Recensement des données et du suivi des patients*
- *Formation/information des soignants et des patients*
- *Liens forts avec association de patients*

VHL FRANCE von Hippel-Lindau

www.predir.org


Centre de référence
HEGP - APHP
Pr Burnichon (coordination nationale)
Pr Amar (coordination clinique)
Pr Verkarre (coordination anapath)
Centre de compétence – CHRU Lille
Dr Cardot Bauters
Expertise clinique
Expertise anapath
Labo génétique
Expertise clinique
Expertise anapath
Labo génétique
Centre de compétence – CHU Rouen
Pr Houdayer
Expertise clinique
Centre de compétence Centre Eugène Marquis Rennes
Dr Crivelli
Expertise clinique
Expertise anapath
Villejuif – Gustave Roussy
Dr Rouleau
Labo génétique
Centre de compétence – CHRU Nancy
Dr Muller
Expertise clinique
Angers
Pr Prunier
Labo génétique
Centre de compétence - CHU Lyon
Dr Pinson
Expertise clinique
Expertise anapath
Labo génétique
Centre de compétence Institut de Cancérologie de l'Ouest
Dr Abadie
Expertise clinique
Expertise anapath
Centre de compétence CLCC Jean Perrin - Clermont Ferrand
Dr Lepage
Expertise clinique
Labo génétique
Centre de compétence – CHU Bordeaux
Dr Tinat
Expertise clinique
Expertise anapath
Centre de compétence – CHU Grenoble Alpes
Dr Legrand
Expertise clinique
Centre de compétence CHU Toulouse
Pr Chauveau
Expertise clinique
Expertise anapath
Labo génétique
Centre de compétence Institut du Cancer de Montpellier
Dr Coupier
Expertise clinique
Centre de compétence - APHM
Dr Zattara
Expertise clinique
Expertise anapath
Labo génétique
Lille
Rouen
Paris
Nancy
Rennes
Nantes
Lyon
C. Ferrand
Grenoble
Bordeaux
Toulouse
Montpellier
Marseille
1 centre de référence
12 centres de compétences
8 laboratoires

Centre de référence

PREDIR

Reins

Necker	HEGP	Bicêtre	G Roussy
JM Corréas	*A Méjean* *MO Timsit* *S Oudard* *V Verkarre*	*S Ferlicot*	*L Albiges* *B Escudier*

SNC

Bicêtre

N Aghakhani

J Nevoux

Rétine

Lariboisière

V Krivosic

Surrénales

HEGP

L Amar

Pancréas

Beaujon

L de Mestier

Coordination

HEGP

N Burnichon

L Amar

Poumons

Bicêtre

L Savale

Oncogénétique

Pitié	HEGP
P Benusiglio	*N Burnichon (labo)* *A Buffet* *AP Roqueplo* *K Lahlou-Laforet*

Grossesses

Bicêtre

AG Pourcelot

Lésions cutanées

Cochin

S Guegan

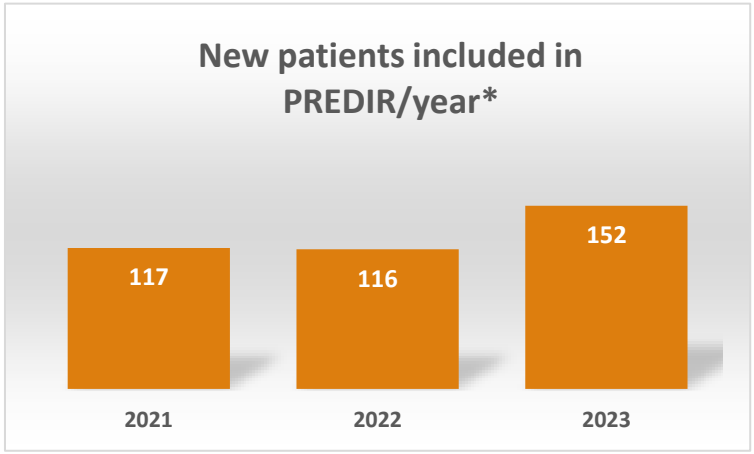
RCP nationale

- 2e et 4e jeudis à l'HEGP + en visoconférence
- Accessible à l'ensemble des centres et cliniciens hors centres (DOM-TOM et autres) sur demande
- Objectifs : relecture d'imagerie / prise de décision collégiale concernant le suivi et le traitement / prise en charge individualisée / validation d'indications traitement par Belzutifan

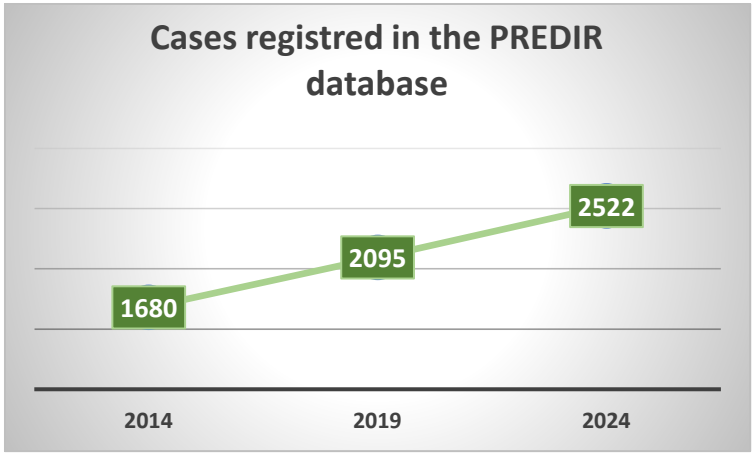
predir.egp@aphp.fr

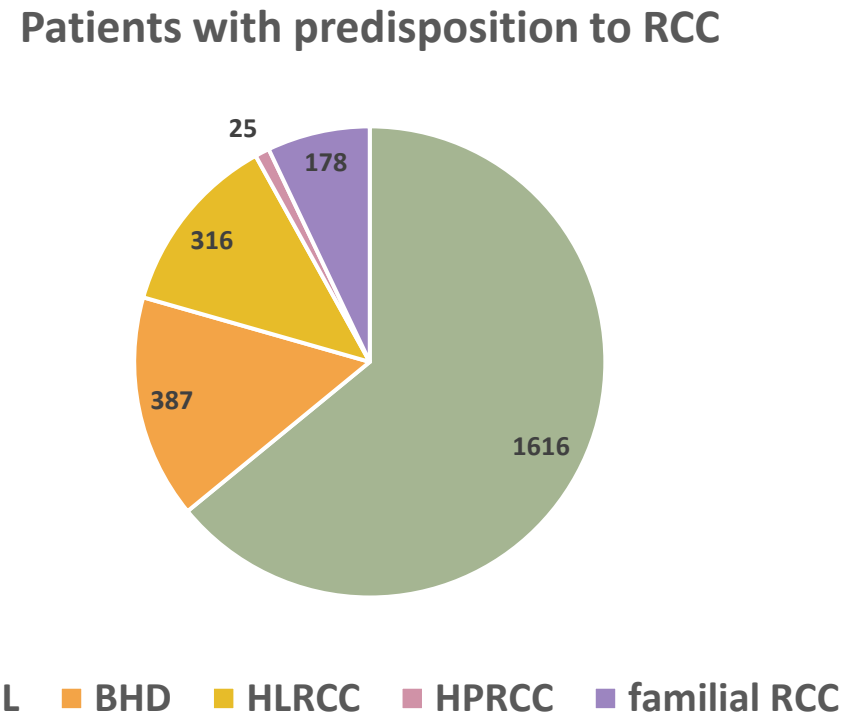
PREDIR

Database nationale PREDIR



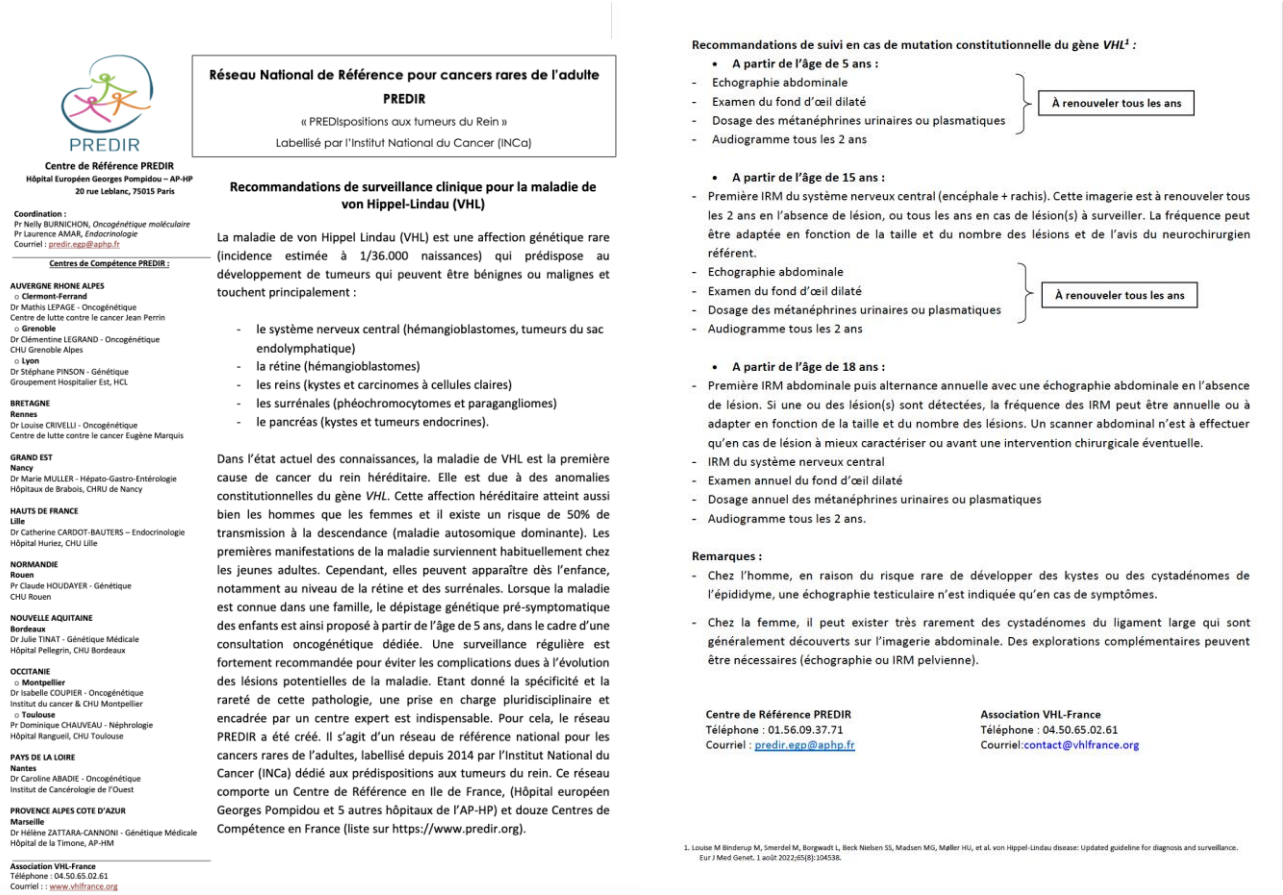
* Including affected patients + at-risk relatives





PREDIR

Recommandations de suivi



PREDIR

Centre de Référence PREDIR
Hôpital Européen Georges Pompidou – AP-HP
20 rue Leblanc, 75015 Paris

Coordination :
Pr Nelly BURNICHON, *Oncogénétique moléculaire*
Pr Laurence AMAR, *Endocrinologie*
Courriel : predir.egp@aphp.fr

Centres de Compétence PREDIR :

AUVERGNE RHONE ALPES
○ **Clermont-Ferrand**
Dr Mathis LEPAGE - Oncogénétique
Centre de lutte contre le cancer Jean Perrin
○ **Grenoble**
Dr Clémentine LEGRAND - Oncogénétique
CHU Grenoble Alpes
○ **Lyon**
Dr Stéphane PINSON - Génétique
Groupement Hospitalier Est, HCL

BRETAGNE
Rennes
Dr Louise CRIVELLI - Oncogénétique
Centre de lutte contre le cancer Eugène Marquis

GRAND EST
Nancy
Dr Marie MULLER - Hépato-Gastro-Entérologie
Hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy

HAUTS DE FRANCE
Lille
Dr Catherine CARDOT-BAUTERS – Endocrinologie
Hôpital Huriez, CHU Lille

NORMANDIE
Rouen
Pr Claude HOUDAYER - Génétique
CHU Rouen

NOUVELLE AQUITAINE
Bordeaux
Dr Julie TINAT - Génétique Médicale
Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

OCCITANIE
○ **Montpellier**
Dr Isabelle COUPIER - Oncogénétique
Institut du cancer & CHU Montpellier
○ **Toulouse**
Pr Dominique CHAUVEAU - Néphrologie
Hôpital Rangueil, CHU Toulouse

PAYS DE LA LOIRE
Nantes
Dr Caroline ABADIE - Oncogénétique
Institut de Cancérologie de l'Ouest

PROVENCE ALPES COTE D'AZUR
Marseille
Dr Hélène ZATTARA-CANNONI - Génétique Médicale
Hôpital de la Timone, AP-HM

Association VHL-France
Téléphone : 04.50.65.02.61
Courriel : : www.vhlfrance.org

Réseau National de Référence pour cancers rares de l'adulte
PREDIR
« PREDIspositions aux tumeurs du Rein »
Labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa)

Recommandations de surveillance clinique pour la maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

La maladie de von Hippel Lindau (VHL) est une affection génétique rare (incidence estimée à 1/36.000 naissances) qui prédispose au développement de tumeurs qui peuvent être bénignes ou malignes et touchent principalement :

- le système nerveux central (hémangioblastomes, tumeurs du sac endolymphatique)
- la rétine (hémangioblastomes)
- les reins (kystes et carcinomes à cellules claires)
- les surrénales (phéochromocytomes et paragangliomes)
- le pancréas (kystes et tumeurs endocrines).

Dans l'état actuel des connaissances, la maladie de VHL est la première cause de cancer du rein héréditaire. Elle est due à des anomalies constitutionnelles du gène *VHL*. Cette affection héréditaire atteint aussi bien les hommes que les femmes et il existe un risque de 50% de transmission à la descendance (maladie autosomique dominante). Les premières manifestations de la maladie surviennent habituellement chez les jeunes adultes. Cependant, elles peuvent apparaître dès l'enfance, notamment au niveau de la rétine et des surrénales. Lorsque la maladie est connue dans une famille, le dépistage génétique pré-symptomatique des enfants est ainsi proposé à partir de l'âge de 5 ans, dans le cadre d'une consultation oncogénétique dédiée. Une surveillance régulière est fortement recommandée pour éviter les complications dues à l'évolution des lésions potentielles de la maladie. Etant donné la spécificité et la rareté de cette pathologie, une prise en charge pluridisciplinaire et encadrée par un centre expert est indispensable. Pour cela, le réseau PREDIR a été créé. Il s'agit d'un réseau de référence national pour les cancers rares de l'adultes, labellisé depuis 2014 par l'Institut National du Cancer (INCa) dédié aux prédispositions aux tumeurs du rein. Ce réseau comporte un Centre de Référence en Ile de France, (Hôpital européen Georges Pompidou et 5 autres hôpitaux de l'AP-HP) et douze Centres de Compétence en France (liste sur https://www.predir.org).

Recommandations de suivi en cas de mutation constitutionnelle du gène *VHL*[1] :

- **A partir de l'âge de 5 ans :**

- Echographie abdominale
- Examen du fond d'œil dilaté
- Dosage des métanéphrines urinaires ou plasmatiques
- Audiogramme tous les 2 ans

→ **À renouveler tous les ans**

- **A partir de l'âge de 15 ans :**

- Première IRM du système nerveux central (encéphale + rachis). Cette imagerie est à renouveler tous les 2 ans en l'absence de lésion, ou tous les ans en cas de lésion(s) à surveiller. La fréquence peut être adaptée en fonction de la taille et du nombre des lésions et de l'avis du neurochirurgien référent.
- Echographie abdominale
- Examen du fond d'œil dilaté
- Dosage des métanéphrines urinaires ou plasmatiques
- Audiogramme tous les 2 ans

→ **À renouveler tous les ans**

- **A partir de l'âge de 18 ans :**

- Première IRM abdominale puis alternance annuelle avec une échographie abdominale en l'absence de lésion. Si une ou des lésion(s) 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 à effectuer qu'en cas de lésion à mieux caractériser ou avant une intervention chirurgicale éventuelle.
- IRM du système nerveux central
- Examen annuel du fond d'œil dilaté
- Dosage annuel des métanéphrines urinaires ou plasmatiques
- Audiogramme tous les 2 ans.

Remarques :

- Chez l'homme, en raison du risque rare de développer des kystes ou des cystadénomes de l'épididyme, une échographie testiculaire n'est indiquée qu'en cas de symptômes.
- Chez la femme, il peut exister très rarement des cystadénomes du ligament large qui sont généralement découverts sur l'imagerie abdominale. Des explorations complémentaires peuvent être nécessaires (échographie ou IRM pelvienne).

Centre de Référence PREDIR
Téléphone : 01.56.09.37.71
Courriel : predir.egp@aphp.fr

Association VHL-France
Téléphone : 04.50.65.02.61
Courriel:contact@vhlfrance.org

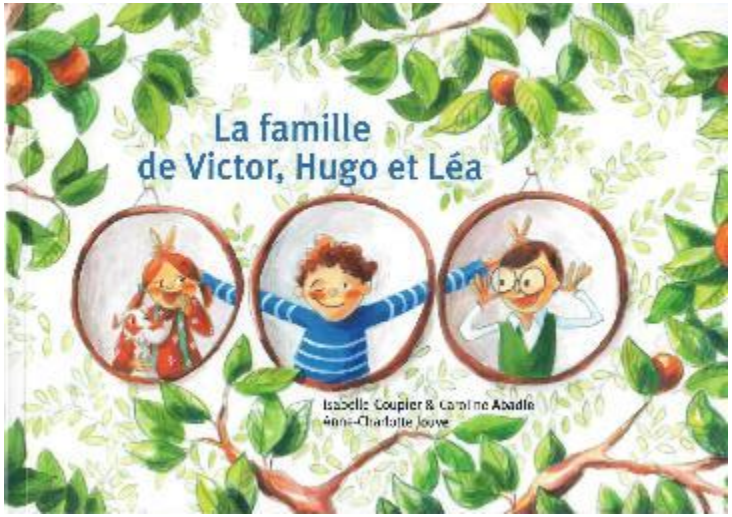
1. Louise M Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MG, Møller HU, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. Eur J Med Genet. 1 août 2022;65(8):104538.

- VHL, HLRCC, BHD, HPRCC
- Fiches jointes au CR génétique
- Mise à disposition des centres de compétences

Liens avec les associations de patients

VHL FRANCE von Hippel-Lindau

depuis 1994



BHD

depuis 2019



TUMEURS RÉNALES HÉRÉDITAIRES : A RETENIR

- **Prédispositions héréditaires rares mais :**

Un diagnostic génétique permet

  - Une surveillance adaptée
  - Un dépistage présymptomatique familial
  - Une approche thérapeutique adaptée
  - Un traitement parfois ciblé ou un essai clinique possible

- Importance d'adresser les patients en **consultation de génétique**
- Gènes de prédisposition nombreux, formes le plus souvent syndromiques

19e Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.

Mercredi 15 avril 2026
À l'Institut Imagine

Merci pour votre attention !

