Hérédité et cancer du rein – Comprendre pour mieux prévenir

Pr Nelly BURNICHON, médecine génomique des tumeurs et cancers

à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP)

Plus de 430 000 nouveaux cas de cancer en France par an, dont 17 141 pour le cancer du rein (4ème chez l'homme et 8ème chez la femme).

Les principales causes :

1) Le hasard (mutation d'un gène)
2) Exposition environnementale (tabac, alcool, autres)
3) Génétique et héréditaire (5% des cas)

Certains gènes que l'on appelle des oncogènes sont liés au risque de cancer. Dans le cancer du rein, le risque est le plus souvent lié à la présence d'anomalies sur les gènes suppresseurs de tumeurs.

Cette anomalie est, dans la grande majorité des cas le fruit du hasard (la cellule devient cancéreuse à la suite de la mutation d'un gène, de sa copie et de leurs réplications). Il s'agit donc d'une **anomalie « acquise »**.

Lorsque c'est héréditaire, la première anomalie est présente dès l'origine et augmente le **risque** de cancer.

Une **prédisposition héréditaire** doit être recherchée lorsqu'on constate un ou plusieurs des facteurs suivants : tumeurs multiples (le plus suspect), récidivantes, précoces (survenant avant 45 ans), cancers de sous-types spécifiques (hors ccRCC), importante survenance familiale. Le risque de transmission d'une prédisposition héréditaire aux enfants s'élève à 50%.

Attention : prévalence familiale ne veut pas dire héréditaire. D'autres facteurs peuvent jouer (risque environnemental commun tels que l'exposition au tabac, le métier).

Il existe une dizaine de syndromes connus. Parmi les plus fréquents :

- Maladie de von Hippel Lindau (anomalie du gène VHL) : 1ère cause de cancer rénal héréditaires
- Syndrome de Reed (anomalie du gène FH) : cause de cancer du rein papillaires agressifs dans 15 à 20 % des cas
- Syndrome de Birt Hogg Dubé (anomalie du gène FLCN) : cause de cancer du rein de tous types dans 25 à 30 % des cas
- Carcinome rénal papillaire héréditaire

La réalisation d'un **test génétique** présente l'intérêt de pouvoir poser un diagnostic et, en fonction du résultat, d'évaluer le risque de développer d'autres tumeurs ou pathologies diverses. Cela peut également avoir un intérêt s'agissant du traitement à administrer (à l'exemple du Belzutifan, traitement préférentiel pour les patients atteints par la maladie de von Hippel Lindau). Enfin, cela offre la possibilité de mesurer le risque pour les apparentés.

Ces tests génétiques sont préconisés pour les personnes dont les antécédents sont évocateurs d'une forme héréditaire (diagnostic avant 45 ans, cancer du rein hors ccRCC, cancer du rein multiple ou bilatéral, prévalence familiale).

Les consultations d'oncogénétique sont disponibles partout en France. Elles consistent en un entretien avec le patient (recueil des informations médicales et des antécédents familiaux), suivi d'une prise de sang. L'échantillon est ensuite envoyé en laboratoire pour réalisation d'un test génétique (sur un panel de 12 gènes sur lesquels sont analysées les variations).

Lorsqu'une mutation caractéristique est décelée, un test génétique est alors proposé aux apparentés.

Le **réseau PREDIR** (prédispositions héréditaires aux tumeurs du rein) :

- 13 centres en France
- Une RCP nationale permettant de formuler des avis pluridisciplinaires sur des cas présentant une prédisposition héréditaire,
- Constitution d'une base de données exploitable pour la recherche,
- Établissement de recommandations de suivi.

QUESTIONS / RÉPONSES

Question : je suis une patiente atteinte du syndrome Birt-Hogg-Dubé. Ma fille a 10 ans. Puis-je lui faire passer une échographie ou un autre examen ?

Non, ce n'est pas opportun. On adapte précisément l'âge de dépistage à l'âge de survenance des premiers symptômes. Dans la mesure où ces symptômes sont susceptibles de survenir plus tardivement, on préfère laisser à chaque individu la liberté de prendre l'initiative de ce dépistage à l'âge adulte.

Question : j'avais fait un test, il y a 3 ans qui est revenu négatif. Pourtant, il m'avait été indiqué que je présentais toutes les caractéristiques d'un syndrome Birt-Hogg-Dubé. Bien après, j'ai passé deux tests qui se sont révélés positifs, je me pose la question de savoir s'il n'y a pas de faux négatifs.

Les évolutions technologiques peuvent expliquer cela. En outre, les cas « suspects » sont gardés en mémoire et peuvent effectivement être revus afin de confirmer ou d'infirmer les investigations initiales.

Question : avez-vous des synergies avec le réseau CARARE (CAncers RAres du REin) ?

Absolument. Les cancers héréditaires du rein sont des cas rares. Le responsable de CARARE fait partie de notre conseil scientifique. Actuellement, on essaye d'optimiser le circuit de déclenchement des investigations génétiques au stade de l'anatomopathologie.

Question : ayant déjà eu un test génétique il y a 26 ans, devrais-je envisager un nouveau test, compte tenu des avancées de la science ?

Si de nouvelles tumeurs ne sont pas apparues depuis, le risque d'avoir une forme héréditaire est peu probable.

Question : est-ce que les outils actuels, notamment l'apport de l'intelligence artificielle, ne permettraient pas d'identifier des caractéristiques que l'on n'était pas en mesure d'identifier par le passé ? Ne pourrait-on pas également élargir le spectre d'investigation aux prédispositions environnementales ?

Il existe effectivement le plan France médecine génomique et l'on s'aperçoit, cependant, qu'il est très difficile de mettre en évidence de nouveaux gènes. On estime que les gènes majeurs ont tous été trouvés. S'agissant du tumoral, il y a effectivement des outils permettant de déceler des « signatures » en fonction des anomalies accumulées, lesquelles pourraient permettre de relier à un facteur environnemental. Cela reste encore un champ d'investigation très complexe.

Question : on a quelques familles pour lesquelles on est certain d'avoir des prédispositions génétiques. Pourtant, on ne trouve pas le gène. Quelle est la démarche suivie ?

Cela relève précisément de plan France médecine génomique, auquel ces cas sont référés.

Question : peut-on déclencher un syndrome de Reed, alors qu'aucun de nos deux parents n'en est atteint ?

Oui. Il y a un moment où l'anomalie commence. Dans ce cas de figure, elle n'est effectivement pas héritée des parents.

Question : sur l'environnement, existe-t-il des recherches ?

Oui, mais c'est extrêmement complexe, car l'exposition environnementale est multifactorielle

Question : existe-t-il une relation entre le cancer de la peau et le ccRCC

Absolument. C'est un syndrome extrêmement rare (lié à des mutations du gène BAP1) qui associe ces deux types de pathologies.

Compte rendu rédigé par Laurent Sabathier, bénévole de l'association A.R.Tu.R. Ce compte-rendu n'a pas été revu par la Professeure Nelly Burnichon. Il est la propriété d'A.R.Tu.R. et ne peut être utilisé que pour un usage strictement privé. Toute autre utilisation est interdite sans autorisation préalable d'A.R.Tu.R.