

# PRÉDISPOSITIONS HÉRÉDITAIRES AU CANCER RÉNAL

par

S. RICHARD<sup>1,2</sup>, D. JOLY<sup>3</sup>, J.-M. CORRÉAS<sup>4</sup>, Y. CHRÉTIEN<sup>5</sup>, V. VASILIU<sup>6</sup>,  
G. BENOÎT<sup>7</sup>, S. FERLICOT<sup>8</sup>, D. BESSIS<sup>9</sup>, A. MÉJEAN<sup>5</sup>, N. THIOUNN<sup>5</sup>,  
E. VAN GLABEKE<sup>10</sup>, L. BOCCON-GIBOD<sup>11</sup>, J.-M. HERVÉ<sup>12</sup>,  
M.-F. AVRIL<sup>13</sup>, B. ESCUDIER<sup>14</sup>, B. GARDIE<sup>1</sup>, R. LIDEREAU<sup>15</sup>,  
B. BRESSAC<sup>16</sup>, D. CHAUVEAU<sup>17</sup>, ET S. GIRAUD<sup>1,18</sup>  
pour le Réseau national des Prédispositions héréditaires au Cancer du Rein

*Principaux participants* : Guy Allègre, Christophe Bérout, Catherine Cardot-Bauters, Chantal Campello, Pierre Colombeau, Isabelle Coupier, Olivier Cussenot, Philippe David, Bruno Delobel, Hélène Dollfus, Yves Dumez, Cathy Gallou, Alain Gaudric, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Jean-Marie Ferrière, Claude Léonard, Marie-Claire Malinge, Yves Menu, Vincent Molinié, Patricia Niccoli-Sire, Jean-Louis Pariente, Fabrice Parker, Pascal Pigny, Laurence Rocher, Annick Rossi, Anne-Sophie Rangheard, Luc Taillandier, Annick Vieillefond, Arnaud Villers.

Le cancer du rein représente près de 3 p. 100 des cancers de l'adulte [1]. Son incidence est d'environ 11/100 000 nouveaux cas par an dans les pays industrialisés et 150 000 nouveaux patients sont découverts chaque année dans le monde dont 7 000 en France [1, 2]. Les principaux types histologiques de tumeurs rénales comprennent le carcinome conventionnel (ou « à cellules claires ») (75 p. 100), les

<sup>1</sup> – Laboratoire de Génétique oncologique EPHE-FRE 2939, Faculté de Médecine Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre et Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>2</sup> – Consultation d'Oncogénétique spécialisée AP-HP, Service d'Urologie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre et Service de Néphrologie, Hôpital Necker, Paris ; <sup>3</sup> – Service de Néphrologie, Hôpital Necker, Paris ; <sup>4</sup> – Service de Radiologie, Hôpital Necker, Paris ; <sup>5</sup> – Service d'Urologie, Hôpital Necker, Paris ; <sup>6</sup> – Laboratoire de Pathologie, Hôpital Necker, Paris ; <sup>7</sup> – Service d'Urologie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; <sup>8</sup> – Laboratoire de Pathologie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; <sup>9</sup> – Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Éloi, Montpellier ; <sup>10</sup> – Service d'Urologie, Centre Hospitalier, Montreuil-sous-Bois ; <sup>11</sup> – Service d'Urologie, Hôpital Bichat, Paris ; <sup>12</sup> – Service d'Urologie, Hôpital Foch, Suresnes ; <sup>13</sup> – Service de Dermatologie, Hôpital Cochin, Paris ; <sup>14</sup> – Département d'Immunothérapie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>15</sup> – Laboratoire de Génétique, INSERM E0017, Centre René Huguenin, Saint-Cloud ; <sup>16</sup> – Laboratoire de Génétique, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>17</sup> – Service de Néphrologie, Hôpital de Rangueil, Toulouse ; <sup>18</sup> – Laboratoire de Génétique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon.

carcinomes papillaires de type 1 (5 p. 100) et 2 (10 p. 100), le carcinome chromophile (5 p. 100) et l'oncocytome (5 p. 100) [3]. Le traitement chirurgical est considéré comme curatif dans le cas de tumeurs localisées mais près de 30 p. 100 des patients ont des métastases lors du diagnostic et le cancer du rein est responsable de 95 000 décès par an dans le monde (dont 3 500 en France) [2]. La majorité des cancers du rein sont sporadiques et le tabac, l'obésité, l'HTA et certaines expositions professionnelles (trichloréthylène, produits pétroliers, amiante, cadmium,) représentent les principaux facteurs de risque connus [2].

Les prédispositions héréditaires sont estimées à 2 à 3 p. 100 de l'ensemble des cancers du rein mais sont d'un intérêt capital tant au plan clinique que fondamental [1]. Une dizaine d'affections spécifiques d'un ou plusieurs types histologiques de tumeur rénale, toutes de transmission autosomale dominante, ont été décrites et quatre gènes de prédisposition majeurs (*VHL*, *MET*, *FH*, *BHD*) ont été identifiés (tableau I) [4-7]. Un test génétique est maintenant réalisable dans un grand nombre de cas et permet un diagnostic présymptomatique et un traitement précoce des tumeurs chez les personnes à risque. La compréhension des rôles physiologiques de ces gènes, dont certains sont aussi impliqués dans les tumeurs rénales sporadiques, permet également d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques en cancérologie, comme c'est le cas pour le gène *VHL* et les traitements anti-angiogéniques ciblés qui constituent un progrès probablement décisif dans le traitement du cancer rénal métastatique [8].

## PRÉDISPOSITIONS MAJEURES AUX TUMEURS RÉNALES

### Maladie de von Hippel-Lindau (VHL) (OMIM 193300)

C'est la principale cause de cancer du rein héréditaire. Cette maladie constitue le modèle de l'angiogenèse tumorale [9]. Les principales manifestations cliniques comprennent des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et de la rétine, des cancers du rein (fig. 1a-c) et des kystes rénaux, des phéochromocytomes, des tumeurs neuroendocrines et des kystes du pancréas, et des tumeurs du sac endolymphatique (fig. 2a-g) [10-11]. L'incidence de la maladie de VHL est estimée à 1/36 000 naissances et plus de 200 familles sont connues et suivies en France par le Réseau national « Maladie de VHL et cancers du rein héréditaires ». Le cancer rénal touche près de 75 p. 100 des patients à 60 ans [12]. Il est découvert en moyenne à 39 ans, mais parfois beaucoup plus tôt et constitue désormais la principale cause de décès des patients [11]. Il s'agit toujours de cancers à cellules claires, le plus souvent bilatéraux et multifocaux, dont l'aspect macroscopique est variable, solide ou fréquemment kystique avec des cloisons multiples et des parois épaissies (voir fig. 1a-c) [9, 12].

La maladie de VHL est due à des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur *VHL*, localisé en 3p25-26 et identifié en 1993, dont le rôle est capital dans la réponse tissulaire à l'hypoxie [13]. La protéine VHL comporte 213 acides aminés et fait partie d'un complexe multiprotéique (avec notamment les élongines C et B, et la culline 2) qui cible pour polyubiquitination et dégradation dans le protéasome les sous-unités cytosoliques (HIF- $\alpha$ ) du facteur de transcription inductible par l'hypoxie HIF (fig. 3) [14]. En présence d'oxygène, HIF- $\alpha$  est très instable et, après avoir été hydroxylé par les prolines hydroxylases, il se lie à la pVHL, puis

TABLEAU I. — PRÉDISPOSITIONS HÉRÉDITAIRES AUX TUMEURS RÉNALES DE L'ADULTE.

AFFECTION	GÈNE	TYPE DE TUMEURS RÉNALES	AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES
Maladie de von Hippel-Lindau	<i>VHL</i> 3p25-26	Carcinome à cellules claires bilatéral et multifocal	Hémangioblastomes du SNC et de la rétine, kystes rénaux, kystes et tumeurs endocrines du pancréas, phéochromocytomes, tumeurs du sac endolymphatique
Cancer papillaire héréditaire	<i>MET</i> 7q31	Carcinome papillaire de type 1, bilatéral et multifocal	Non
Léiomyomatose cutané-utérine héréditaire avec cancer papillaire	<i>FH</i> 1q42-43	Carcinome papillaire de type 2, carcinome des tubes collecteurs, unilatéral et unique	Léiomyomes cutanés et utérins, léiomyosarcomes utérins, (cancer du sein, cancer de la vessie)
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	<i>BHD</i> 17p11.2	Cancers hybrides, chromophobes, oncocytes, carcinome à cellules claires	Fibrofolliculomes, trichodisomes, acrochordons, pneumothorax, kystes pulmonaires, polypes colorectaux
Translocations constitutionnelles du chromosome 3	Inconnu <i>VHL?</i>	Carcinome à cellules claires bilatéral et multifocal	Non
Cancer à cellules claires familial	Inconnu	Carcinome à cellules claires souvent unique	Non
Paragangliome héréditaire	<i>SDHB</i> 1p36	Carcinome à cellules claires	Paragangliomes et phéochromocytomes
Sclérose tubéreuse de Bourneville	<i>TSC1</i> , 9q34 <i>TSC2</i> , 16p13	Carcinome à cellules claires, angiomyolipomes	Kystes rénaux, angiofibromes faciaux, fibromes péri-unguéaux, plaques en « peau de chagrin », macules hypopigmentées, tubers cérébraux, rhabdomyomes cardiaques
Hyperparathyroïdie avec tumeurs des mâchoires	<i>HRPT2</i> 1q25-32	Carcinome papillaire, néphroblastome tardif	Adénomes parathyroïdiens, tumeurs ostéofibreuses de la mandibule et du maxillaire, kystes et hamartomes rénaux
Cancer papillaire familial de la thyroïde avec tumeurs rénales papillaires	Inconnu 1q21	Carcinome et adénomes papillaires	Cancer papillaire de la thyroïde
Diabète MODY5	<i>HNF1β</i> 17cen-q21.3	Carcinome chromophobe	Diabète de type 2, reins dysplasiques, kystes rénaux, oligoméganéphronie, maladie glomérulokystique familiale

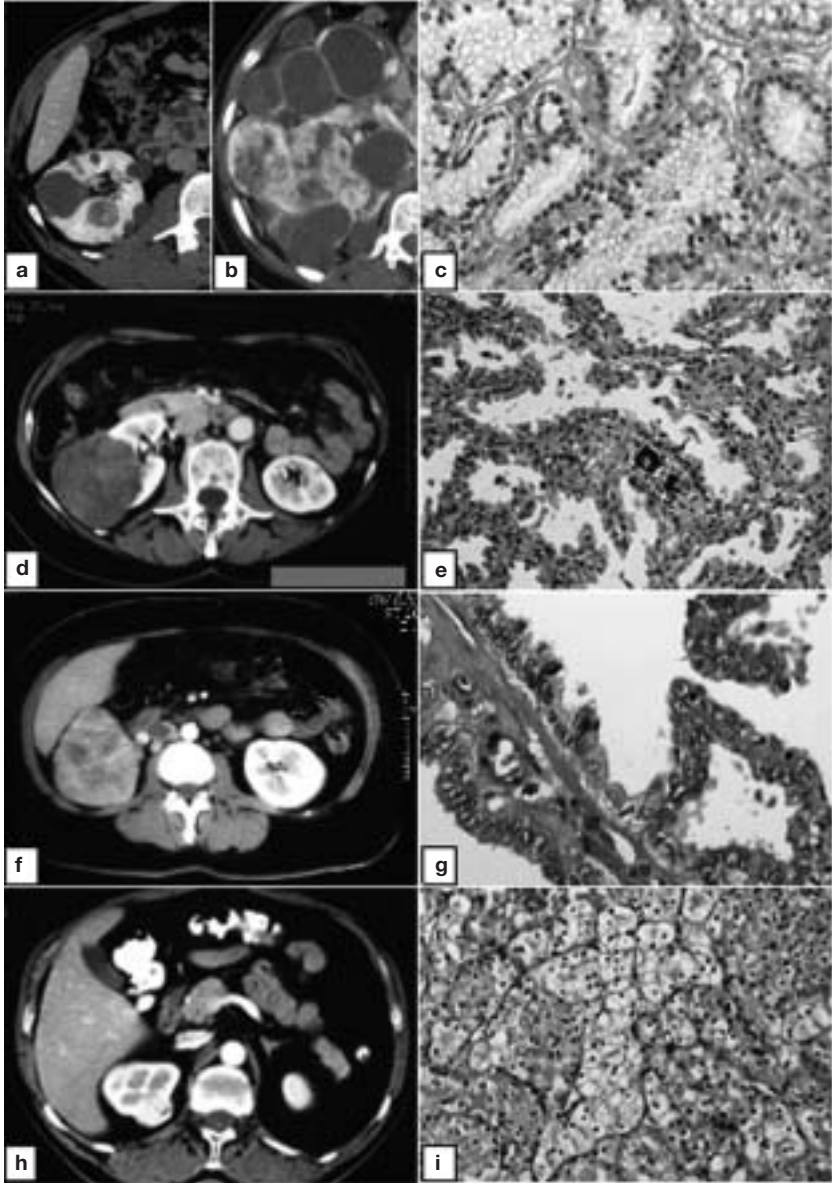


FIG. 1. — Aspects radiologiques et histologiques des tumeurs rénales des principales prédispositions héréditaires. Maladie de von Hippel-Lindau (1a-c). TDM : tumeurs solides et kystiques (1a). Forme évoluée avec lésions monstrueuses (1b). Carcinome à cellules claires (1c). Cancer rénal papillaire héréditaire (1d-e). TDM : volumineuse tumeur hypodense (1d). Carcinome papillaire de type 1 avec calcosphérites (1e). Léiomyomatose cutané-utérine avec cancer papillaire (1f-g). TDM : tumeur rénale droite (1f). Carcinome papillaire de type 2 avec cellules pseudo-stratifiées et mitoses (1g). Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (1h-i). TDM : tumeur rénale (1h). Tumeur hybride associant des aspects de carcinome chromophile et d'oncocytome (1i).

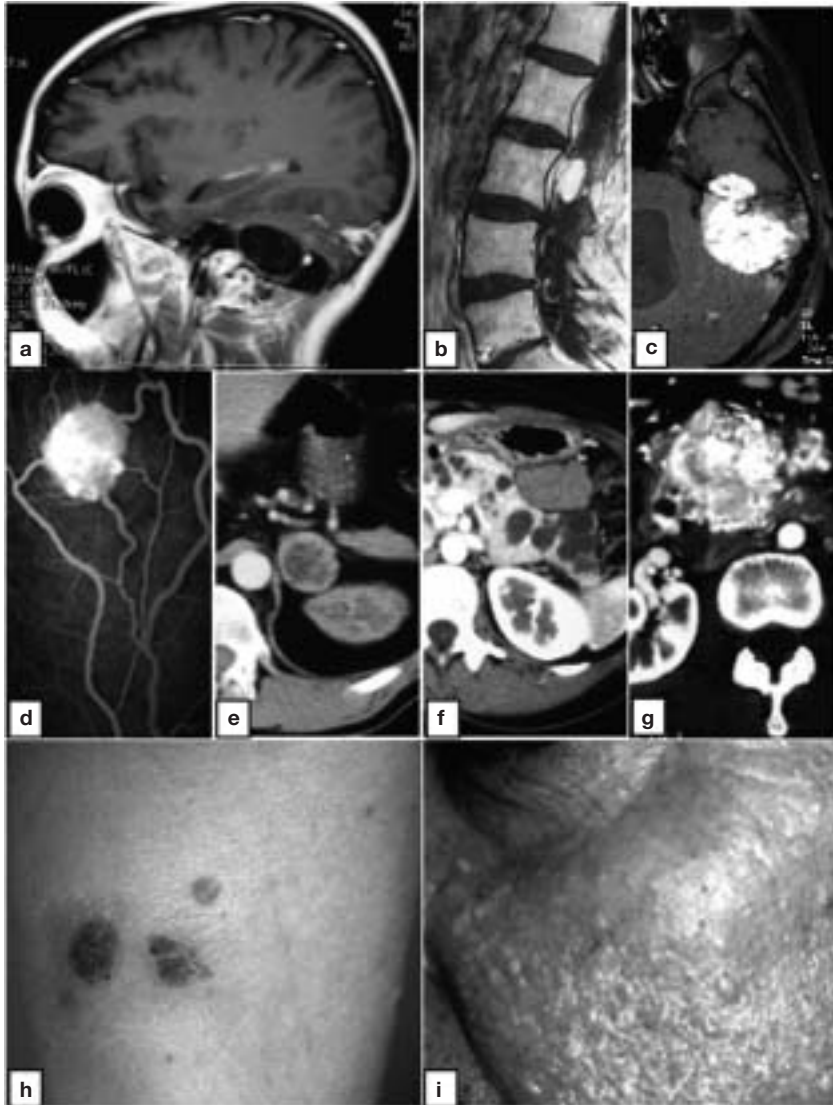


FIG. 2. — Manifestations extra-rénales des principales prédispositions héréditaires au cancer du rein. Maladie de VHL (2a-g). Hémangioblastomes kystiques du cervelet (IRM, 2a). Hémangioblastome rachidien (IRM, 2b). Tumeur du sac endolymphatique (IRM, 2c). Hémangioblastome rétinien (angiographie à la fluorescéine, 2d, cliché dû à la courtoisie du Pr A. Gaudric). Phéochromocytome (TDM, 2e). Kystes pancréatiques (TDM, 2f). Tumeur endocrine du pancréas (TDM, 2g). Léiomyomatose cutané-utérine avec cancer rénal papillaire héréditaire de type 2 (2 h) : léiomyomes cutanés sur la cuisse d'un patient. Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (2i) : fibrofolliculomes multiples sur le visage. Figs 2b et 2c reproduites d'après Richard S, Parker F, Aghakhani N et al. La maladie de von Hippel-Lindau : progrès cliniques et génétiques récents. *J Neuroradiol*, 2005 ; **32** : 157-167.

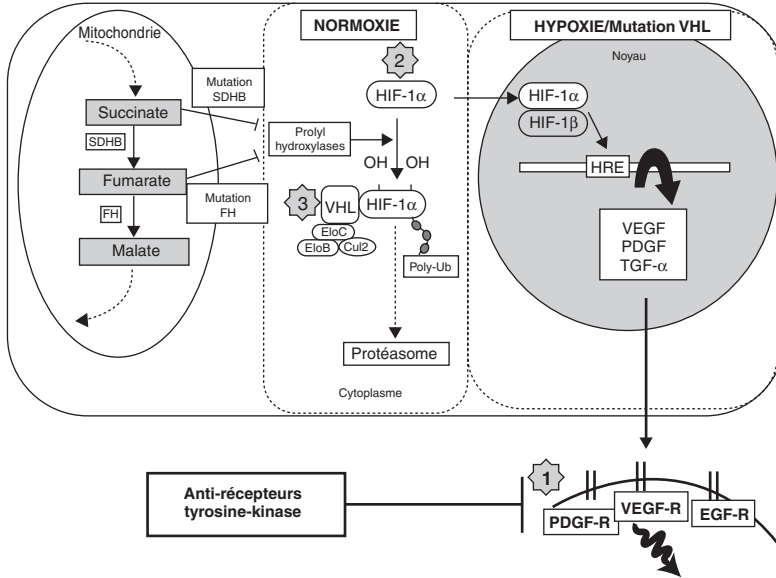


FIG. 3. — Rôle simplifié du gène *VHL* dans la régulation tissulaire à l'hypoxie et possibilités thérapeutiques. En présence d'oxygène, HIF-1 $\alpha$  est hydroxylé par les prolines hydroxylases, se lie à la pVHL puis est dégradé dans le protéasome. En situation d'hypoxie ou lorsque le gène *VHL* est inactivé, HIF-1 $\alpha$  passe dans le noyau et se conjugue à HIF-1 $\beta$  pour entraîner l'expression de nombreux gènes dont le VEGF, le PDGF $\beta$ , et le TGF- $\alpha$ . Les mutations des gènes *SDHB* et *FH* inhibent indirectement l'activité des prolines hydroxylases et conduiraient aux mêmes conséquences. Les possibilités thérapeutiques théoriques se situent à trois niveaux : inhibition des récepteurs tyrosine kinase (1) (applications cliniques actuelles), inhibition ou dégradation de HIF (2), restauration de la fonction du gène *VHL* (3).

est dégradé dans le protéasome. En situation d'hypoxie, HIF- $\alpha$  est au contraire stabilisé dans le cytoplasme, puis passe dans le noyau où il se conjugue à HIF-1 $\beta$  [15]. L'hétérodimère actif formé (HIF) entraîne l'expression d'une quarantaine de gènes impliqués dans l'angiogenèse (VEGF, PDGF- $\beta$ ), la croissance cellulaire (TGF- $\alpha$ ), le métabolisme du glucose (transporteur de glucose Glut1), l'érythropoïèse (EPO), l'équilibre acido-basique (CA9 [anhydrase carbonique IX]) et la survie cellulaire [15-16]. La pVHL joue aussi des rôles clés dans la régulation du cycle cellulaire (possiblement via la cycline D1), la différenciation des cellules épithéliales, la stabilité des microtubules, l'assemblage de la matrice extracellulaire de fibronectine et contrôle sans doute plusieurs centaines de gènes différents dont certains impliqués dans la dissémination métastatique (CXCR4) [17-20].

Plus de 150 mutations germinales distinctes du gène *VHL* ont été identifiées et l'analyse des corrélations génotype-phénotype a conduit à la distinction de plusieurs types de maladie de VHL [11, 21, 22]. Le type 1 est caractérisé par un risque minime de phéochromocytome et est habituellement associé à des délétions étendues ou des mutations conduisant à une protéine tronquée qui ne permet plus de dégrader HIF- $\alpha$ . Le type 2 est associé à un risque prédominant de phéochromocytome et les mutations les plus fréquentes sont des substitutions. Le type 2B

prédispose à l'ensemble des tumeurs de la maladie de VHL et est également associé à une surexpression de HIF- $\alpha$ . Le type 2A se caractérise par un risque plus faible de cancer rénal et de tumeur endocrine du pancréas, et la persistance d'une dégradation de HIF (mais les mutations responsables sont associées à une déstabilisation des microtubules). Enfin, le type 2C est associé uniquement à la survenue de phéochromocytomes et les mutations causales n'affectent pas la dégradation de HIF, mais sont responsables d'un défaut d'assemblage de la fibronectine. Plus récemment, il a été montré que le risque de cancer rénal serait globalement plus élevé chez les patients avec mutation conduisant à une protéine tronquée mais plus faible chez les patients présentant une délétion étendue du gène *VHL* [23, 24].

Le développement des tumeurs au cours de la maladie de VHL est lié à l'inactivation somatique de la seconde copie du gène *VHL* et la réexpression d'un gène *VHL* normal dans des lignées de cancer rénal *VHL*<sup>-/-</sup> prévient le développement de tumeurs lors de xénogreffes chez la souris nude [revue in 16]. Les étapes conduisant aux hémangioblastomes du SNC (tumeurs vasculaires bénignes emblématiques de la maladie de VHL) sont assez bien comprises. L'accumulation de HIF dans les cellules tumorales (appelées cellules stromales) entraîne la production de VEGF et de PDGF- $\beta$ , qui stimulent la prolifération des cellules endothéliales et des péricytes et le développement de néocapillaires sanguins, et de TGF- $\alpha$  qui agit comme un facteur autocrine sur la prolifération des cellules stromales. Enfin, la production anormale d'érythropoïétine par les cellules stromales est responsable de la classique polyglobulie secondaire qui accompagne certains hémangioblastomes du cervelet.

Les mécanismes sont plus complexes au niveau du tubule rénal, car les cellules épithéliales bordant les kystes bénins présentent déjà une inactivation des deux copies du gène *VHL* et une surexpression de HIF [25]. Des événements génétiques supplémentaires touchant des oncogènes ou d'autres gènes suppresseurs apparaissent donc indispensables pour la transformation maligne, comme le laissent présager les nombreux remaniements chromosomiques observés dans les cancers rénaux [16]. Les cellules épithéliales rénales sont très sensibles aux effets mitogènes du TGF- $\alpha$  dont la surexpression expliquerait le développement des kystes en conjonction avec des anomalies dans l'assemblage de la matrice extracellulaire. Après la transformation maligne des cellules, la production anormale de VEGF et PDGF- $\beta$  serait responsable comme pour les hémangioblastomes du développement important de la vascularisation.

Dans les cancers à cellules claires sporadiques, l'événement moléculaire majeur est représenté par l'inactivation somatique du gène *VHL* par mutation ou hyperméthylation du promoteur, observé dans près de 75 p. 100 des cas [15, 26].

Certaines mutations germinales du gène *VHL* sont également à l'origine d'une affection héréditaire autosomique récessive, la polyglobulie de Chuvash, première cause de polyglobulie congénitale et caractérisée par un taux d'EPO élevé et l'absence de tumeur [27]. La mutation la plus caractéristique affecte un codon qui n'est jamais touché au cours de la maladie de VHL ni dans les cancers du rein sporadiques (R200W) et qui conserve la capacité de dégrader HIF, mais de manière retardée.

### **Cancer papillaire héréditaire (HPRC) (OMIM 605074)**

C'est une affection rare, caractérisée par le développement de carcinomes papillaires de type 1, bilatéraux et multifocaux (*voir* fig. 1d-e) [28]. Ces tumeurs sont

constituées de délicats axes conjonctivo-vasculaires bordées d'une seule assise de cellules basophiles et contiennent de fréquentes calcifications et des macrophages spumeux. Elles apparaissent hypodenses au scanner et sont souvent invisibles en échographie. Classiquement, les tumeurs se développent plutôt dans la cinquième décennie et sont de bas grade, mais une étude récente a montré qu'elles peuvent aussi survenir à un âge précoce et s'accompagner de métastases [29]. Une trentaine de familles ont été décrites dans la littérature et quatre familles sont actuellement connues en France. En 1997, il a été montré que l'affection était due à des mutations activatrices du proto-oncogène *MET*, localisé en 7q31 et qui code le récepteur tyrosine-kinase normalement activé par le facteur de croissance hépatocytaire (HGF) [30]. La voie de signalisation MET-HGF est importante pour le développement embryonnaire, la croissance cellulaire, la différenciation et la régulation de la migration cellulaire dans un grand nombre de tissus. Toutes les mutations germinales décrites sont des substitutions situées dans la boucle d'activation de *MET* ou dans la poche de liaison à l'ATP qui entraînent une activation de *MET* indépendante de son ligand [6, 29-30]. Dans les cellules rénales, il se produit une duplication du chromosome 7 qui porte le gène *MET* muté, responsable de la trisomie 7 observée dans les tumeurs [31]. Dans les cancers papillaires de type 1 sporadiques, des mutations somatiques de *MET* sont observées dans seulement 13 p. 100 des cas, suggérant l'intervention d'autres gènes dans ces cas [30].

### **Léiomyomatose héréditaire avec cancer rénal (OMIM 605839)**

Elle prédispose au développement de léiomyomes cutanés et utérins multiples et de cancers rénaux papillaires de type 2 ou de cancers des tubes collecteurs (*voir* fig. 1f-g fig. 2h) [32]. Les cancers papillaires de type 2 sont des tumeurs de haut grade aux papilles revêtues par un épithélium pseudo-stratifié fait de cellules éosinophiles de grande taille, avec des métastases souvent présentes dès la découverte et un pronostic sombre (*voir* fig. 1f-g) [33]. Le risque de cancer du rein est multiplié par 6,5 et celui de léiomyosarcomes utérins par 71 chez les personnes atteintes et il semble également exister un risque accru de cancer du sein et de la vessie [34]. Le gène responsable a été identifié en 2002 comme étant le gène *FH*, localisé en 1q42-43 et qui code la fumarate hydratase, enzyme mitochondriale du cycle de Krebs qui transforme le fumarate en malate [35]. Des pertes d'hétérozygotie et des mutations somatiques sont observées dans les tumeurs des patients montrant qu'il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur [33, 36, 37]. Plus de 50 mutations différentes de *FH* conduisant souvent à une protéine tronquée ont été identifiées et sont distribuées tout le long du gène avec un hot-spot au codon 190 [35-38]. Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype, mais l'existence de cancer rénal dans certaines familles seulement est en faveur de l'existence de gènes modificateurs. Une dizaine de familles dont cinq avec cancer rénal au premier plan ont été recensées en France [38]. Il vient d'être montré que l'inactivation des deux copies du gène *FH* entraîne une accumulation intracellulaire de fumarate qui agit comme un inhibiteur compétitif des proline hydroxylases à l'origine d'une surexpression de HIF, comme lorsque le gène *VHL* est muté (*voir* fig. 3) [39]. Les mutations germinales homozygotes du gène *FH* sont responsables du déficit en fumarase, une affection métabolique congénitale caractérisée par un important retard de développement et un décès avant l'âge de 10 ans [35]. Enfin, aucune mutation somatique de *FH* n'a été mise en évidence dans les cancers du rein sporadiques [40].

### Syndrome de *Birt-Hogg-Dubé* (*BHD*) (OMIM 135150)

C'est une génodermatose qui prédispose les patients à des lésions cutanées bénignes du visage et du cou (fibrofolliculomes, trichodiscomes et acrochordons), des pneumothorax spontanés récidivants, des kystes pulmonaires et des tumeurs rénales (voir fig. 1h-i ; fig. 2i) [41]. Le risque de tumeur du rein est multiplié par 7 et celui de pneumothorax par 50 [42]. Les tumeurs du rein surviennent à un âge variable et peuvent être uniques ou souvent bilatérales et multifocales. L'association de tumeurs de type histologique différent est une des caractéristiques fondamentales de l'affection. Le plus souvent, il s'agit de cancers chromophobes et de tumeurs hybrides chromophobes-oncocytomes ; mais des cancers à cellules claires, des oncocytomes et rarement des tumeurs papillaires peuvent s'observer [42, 43]. Des polytypes et des tumeurs recto-coliques ont également été décrits dans quelques familles [44]. Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé est dû à des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur *BHD* localisé en 17p11.2 et identifié en 2002 [45]. Le gène *BHD* code la folliculine, une nouvelle protéine hautement conservée au cours de l'évolution mais de fonction encore inconnue et qui ne présente aucune homologie avec une protéine connue. Ving-trois mutations distinctes ont jusqu'à présent été identifiées dans une soixantaine de familles dont trois initialement classées comme « oncocytomes familiaux ». Toutes les mutations décrites sont des insertions, des délétions ou des mutations non sens conduisant à une protéine tronquée et plus de la moitié se situent dans un « tract » polyC situé dans l'exon 11 [44-47]. Une quinzaine de familles sont connues et suivies en France [47]. Dans les tumeurs rénales des patients, le second évènement est très souvent aussi une mutation « frameshift » [43]. Les mutations somatiques de *BHD* sont très rares dans les cancers du rein sporadiques mais des LOH et des hyperméthylations du promoteur sont observées dans environ 30 p. 100 des cancers rénaux de tout type histologique [48].

### Translocations constitutionnelles du chromosome 3 (OMIM 603046)

Neuf translocations équilibrées impliquant le chromosome 3 ont été rapportées depuis la première description d'une translocation t(3;8)(p14;q24) dans une large famille avec 10 cas de cancer du rein à cellules claires touchant quatre générations [49-51]. Le cancer rénal est habituellement bilatéral et multifocal, de révélation parfois précoce. Une perte d'hétérozygotie du 3p et des mutations somatiques du gène *VHL* ont été mises en évidence chez la plupart des patients et un modèle en trois étapes est actuellement proposé pour expliquer le développement des cancers rénaux [51]. La transmission d'une translocation constitutionnelle du chromosome 3 serait suivie au niveau rénal par la perte du chromosome dérivatif portant le 3p, puis le gène *VHL* restant serait inactivé par une mutation ou une hyperméthylation. D'autres gènes suppresseurs de tumeurs situés aux points de cassure des différentes translocations pourraient aussi être impliqués dans la tumorigenèse rénale (*FHIT*, *TRC8*, *DIRC1*, *DIRC2*, *DIRC3*, *LSAMP*, *NORE1A*) [50-52].

### Cancer à cellules claires familial

Il est caractérisé par la survenue de cancers à cellules claires isolés sans mutation germinale du gène *VHL* ni translocation constitutionnelle [53, 54]. Onze familles comportant de 2 à 5 personnes atteintes ont été décrites dans la littérature [53, 54].

La découverte du cancer rénal s'effectue une fois sur deux avant l'âge de 50 ans et les tumeurs sont le plus souvent uniques. Une dizaine de familles semblables sont connues en France et un effort international de collecte de familles est actuellement réalisé afin de localiser le ou les gènes en cause [6, 55].

## AUTRES AFFECTIONS HÉRÉDITAIRES POUVANT COMPORTER DES TUMEURS RÉNALES

### **Parangliomes héréditaires associés au gène *SDHB* (OMIM 185470 et 605373)**

Les mutations germinales dans les gènes codant les différentes sous-unités de la succino-déshydrogénase mitochondriale (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) sont responsables de parangliomes et phéochromocytomes [56]. Trois cas de cancer rénal à cellules claires découverts à un âge précoce ont été rapportés en 2004 chez des patients porteurs d'une mutation germinale du gène *SDHB* (localisé en 1p36) et il existait une perte de l'allèle sauvage dans toutes les tumeurs [57]. La diminution de l'activité enzymatique liée à l'inactivation du gène *SDHB* entraîne une accumulation de succinate qui aurait un effet inhibiteur sur les proline hydroxylases. L'absence d'hydroxylation de HIF en résultant conduirait là encore à l'activation des gènes inductibles par l'hypoxie comme dans le cas de la maladie de VHL (voir fig. 3) [56]. Aucune mutation somatique du gène *SDHB* n'a été mise en évidence dans les cancers rénaux sporadiques [57].

### **Sclérose tubéreuse de Bourneville (OMIM 191100)**

Elle est bien connue des néphrologues par ses angiomyolipomes et kystes rénaux multiples, mais des cancers à cellules claires, parfois révélateurs, sont aussi observés dans 1 à 2 p. 100 des cas [58, 59]. Deux gènes suppresseurs de tumeurs ont été identifiés en 9q34 (*TSC1*) et 16p13.3 (*TSC2*). *TSC1* code l'hamartine et *TSC2* la tubérine qui sont des régulateurs clés de la croissance cellulaire et de la prolifération et interagissent physiquement [60]. Une accumulation anormale de HIF lorsque le complexe *TSC1/TSC2* n'est plus fonctionnel (liée à l'activation du gène mTOR) pourrait jouer un rôle dans le développement tumoral [61]. Aucune mutation somatique des gènes *TSC* n'a été mise en évidence dans les cancers rénaux sporadiques.

### **Hyperparathyroïdie avec tumeurs des mâchoires (OMIM 145001)**

Cette affection prédispose au développement d'adénomes parathyroïdiens multiples, de tumeurs ostéofibreuses des mâchoires et de lésions rénales variées incluant kystes rénaux, hamartomes, néphromes mésoblastiques et tumeurs de Wilm's à révélation tardive. Un cas de cancer papillaire a également été rapporté. Le gène en cause, *HRPT2*, a été récemment identifié en 1q24-32 [62]. Il agit comme un gène suppresseur de tumeur et code une nouvelle protéine de fonction inconnue appelée parafibromine.

### **Cancer papillaire de la thyroïde associé à des tumeurs rénales (FPTC-PRN) (OMIM 605642)**

Dans environ 5 p. 100 des cas, les cancers papillaires de la thyroïde surviennent dans un contexte familial, en association avec des nodules bénins de la thyroïde. Une grande famille de ce type avec trois générations atteintes a été décrite dans laquelle deux membres présentaient également des tumeurs rénales (cancer papillaire dans un cas, adénomes papillaires multiples dans l'autre cas) [63]. Aucune mutation du gène *MET* n'a été trouvée et l'analyse de liaison a localisé un gène en 1q21 qui n'a pas encore été identifié.

### **Diabète MODY 5 (OMIM 604284)**

Il est dû à des mutations germinales du gène *HNF1β* (*TCN2*), localisé en 17cen-q21.3, qui code le facteur nucléaire hépatocytaire, facteur de transcription qui régule notamment les gènes *PKHD1* (dont les mutations sont responsables de la polykystose rénale récessive) et *UMOD* (uromoduline) [64]. Cette affection comporte une atteinte rénale constante avec des reins dysplasiques, des kystes rénaux, une oligoméganéphronie ou une maladie glomérulokystique familiale. En 2005, une équipe française a mis en évidence une mutation germinale de *HNF1β* chez deux patients avec carcinome rénal chromophile (sur douze étudiés), associée à une délétion de l'allèle sauvage dans la tumeur et une diminution de l'expression de *PKHD1* et *UMOD* montrant qu'il s'agit d'un gène suppresseur [65].

Enfin, il est possible que d'autres syndromes de prédisposition aux tumeurs rénales restent à identifier. Ainsi, une large étude épidémiologique réalisée récemment en Suède a mis en évidence des arguments en faveur de l'existence de probables facteurs récessifs dans la survenue de cancers rénaux précoces chez des frères et sœurs dont les parents sont indemnes de tumeurs [66].

## **DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE MÉDICALE**

Il est très important que les médecins, et tout particulièrement les néphrologues, les urologues, les oncologues et les oncogénéticiens, connaissent les différentes affections prédisposant au cancer rénal afin d'éviter un diagnostic tardif qui pourrait s'avérer lourd de conséquences pour les patients et leur famille [6]. Le diagnostic précoce de l'affection en cause permet la mise en place d'une surveillance clinique régulière et un traitement spécifique des tumeurs rénales ainsi que des autres manifestations cliniques potentielles propres à chaque affection. La prise en compte de l'ensemble du dossier médical du patient, la réalisation d'un arbre généalogique détaillé avec l'ensemble des antécédents familiaux, un examen cutané et des explorations complémentaires spécifiques selon le type d'affection évoquée (IRM du SNC, examen ophtalmologique, relecture du scanner abdominal avec attention particulière portée au pancréas et aux surrénales, dosage des métanéphrines urinaires, ...) sont indispensables pour orienter le diagnostic. La plupart des affections connues présentent des aspects cliniques et radiologiques caractéristiques et leur diagnostic devrait être systématiquement

évoqué chez tout patient avec une histoire clinique personnelle ou familiale démonstrative (voir tableau I) [6, 67]. Le diagnostic clinique peut maintenant être confirmé par une analyse génétique dans la plupart des cas puisque l'analyse des principaux gènes de prédisposition (*VHL*, *MET*, *BHD*, *FH*, *SDHB*, *HNF1 $\beta$* , *TSC*) est désormais réalisable en routine, après information et obtention du consentement éclairé des patients) [6].

Il est aussi capital de suspecter une possible prédisposition chez les patients avec une tumeur rénale apparemment sporadique chaque fois que l'âge de découverte est précoce (avant 45 ans), que les tumeurs sont bilatérales ou multiples, ou encore présentent un aspect inhabituel (tumeur kystique). Les investigations génétiques dépendent du type histologique de la tumeur et une relecture des lames de la lésion initiale par un uropathologiste expérimenté est souvent utile (fig. 4) [6]. Chez les patients avec cancer à cellules claires, une analyse du gène *VHL* est proposée dans un premier temps puis suivie, si l'analyse s'avère négative, d'un caryotype constitutionnel à la recherche d'une éventuelle translocation du chromosome 3. Chez les patients avec carcinome papillaire de type 1, une étude systématique du gène *MET* est à réaliser. Devant un carcinome papillaire de type 2 ou un cancer des tubes collecteurs, une analyse du gène *FH* doit être effectuée. Enfin, une recherche de mutation du gène *BHD* est indiquée en première intention devant une tumeur hybride, un cancer chromophile ou un oncocytome ou devant l'association de plusieurs tumeurs de type histologique différent. Une analyse du gène *HNF1 $\beta$*  est à envisager dans un second temps chez les patients avec carcinome chromophile.

Lorsqu'une anomalie génétique spécifique a été identifiée chez le proposant, un test génétique peut être proposé aux personnes à risque de la famille et un suivi clinique régulier doit être mis en place chez les personnes porteuses de la mutation [3, 68]. Une étroite surveillance rénale est également recommandée chez le patient

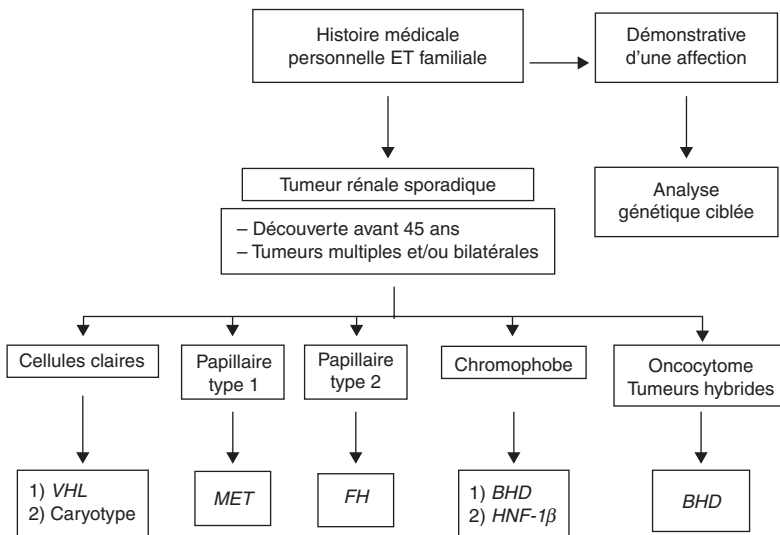


FIG. 4. — Choix des analyses génétiques dans le diagnostic des prédispositions héréditaires aux tumeurs rénales.

et ses apparentés quand il existe une suspicion clinique de prédisposition au cancer rénal sans gène connu (cancer à cellules claires familial, agrégation familiale non décrite de tumeurs rénales) ou que la mutation causale n'est pas identifiable.

Dans la maladie de VHL, une demande de diagnostic prénatal (DPN) est compréhensible et souvent souhaitée par les parents devant la gravité potentielle de l'affection et malgré l'existence de possibilités thérapeutiques certaines [69]. Le DPN ne devrait pas être réalisé en situation d'urgence, mais toujours être discuté avec les parents en consultation de conseil génétique et dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire, en ménageant un temps suffisant de réflexion [68]. Le diagnostic prénatal est réalisé en France depuis 1995 et une vingtaine de tests ont déjà été effectués. Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) est en cours de développement et plusieurs couples sont actuellement engagés dans cette démarche [70]. DPN et DPI pourraient être envisagés dans le futur pour les patients avec léiomyomatose avec cancer papillaire de type 2, en raison de la particulière gravité de l'atteinte rénale.

La prise en charge médicale des patients présentant une prédisposition héréditaire aux tumeurs rénales s'effectue au mieux dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire spécialisée. La périodicité, le type de surveillance et le traitement des différentes manifestations cliniques sont propres à chaque affection et dépendent de la nature et du nombre des lésions [6, 71]. En ce qui concerne les tumeurs rénales, un contrôle annuel ou semestriel par TDM, IRM ou échographie selon la taille des tumeurs est recommandé [5, 6, 10].

## TRAITEMENT DES TUMEURS RÉNALES

La *chirurgie conservatrice* est désormais le traitement de référence chez les patients avec cancer du rein héréditaire qui ont un risque de tumeurs multiples nécessitant souvent des interventions récurrentes (maladie de VHL, cancer papillaire héréditaire de type 1, syndrome de Birt-Hogg-Dubé) [6, 72-74]. L'exérèse des tumeurs solides est habituellement effectuée lorsque les lésions atteignent 3 cm car le risque de dissémination est quasi nul en deçà de cette taille [75], sauf pour les cancers papillaires de type 2 où les tumeurs doivent être enlevées dès leur découverte en raison de leur agressivité particulière. Une *néphrectomie* bilatérale s'avère encore souvent inévitable au cours de l'évolution de la maladie ou lorsque le diagnostic des tumeurs est effectué trop tardivement [12]. Dans ces cas, il est possible d'envisager une transplantation après un délai sans survenue de métastase de 1 à 2 ans [76] et une dizaine de greffes ont déjà été effectuées en France chez des patients atteints de maladie de VHL ou de carcinome papillaire de type 1.

Récemment, l'*ablation-radiofréquence* et la *cryothérapie* ont été introduites dans le traitement des tumeurs rénales de petite taille chez les patients atteints par la maladie de VHL et le cancer papillaire héréditaire de type 1 et pourraient s'avérer d'un intérêt capital pour éviter ou retarder la chirurgie et pour la préservation de la fonction rénale [77, 78]. Des résultats très prometteurs ont été obtenus, mais une étroite surveillance en imagerie des lésions traitées est impérative et le recul manque encore. Le *traitement par ablation-radiofréquence* est utilisé à l'hôpital Necker depuis 18 mois et apparaît comme une méthode de choix pour la maladie de VHL. Il repose sur le dépôt d'une énergie calorifique effectué par une électrode unique ou multiple, obtenue par un courant électrique de haute fréquence (300 à

500 Hz). L'échauffement des tissus au-delà de 55 à 60 °C aboutit à une nécrose de coagulation entourée d'une coque inflammatoire dont la résorption peut prendre plusieurs mois ou années. Le succès du traitement dépend de la température atteinte dans les zones tumorales à distance de l'électrode. Les tumeurs qui relèvent d'un traitement par radiofréquence sont essentiellement les tumeurs solides de moins de 3 cm, sans extension sinusale, à distance (au moins 5 mm) des structures digestives, de la vésicule biliaire ou des uretères. L'ablation-radiofréquence est aujourd'hui réalisée sous sédation sans anesthésie générale et permet une nécrose complète de la tumeur dès la première séance (*voir fig. 5*) [79]. Les complications sont rares et consistent en un saignement rétropéritonéal ou sous-capsulaire (5 p. 100) qui nécessite rarement une transfusion. Les autres complications sont les atteintes de la voie excrétrice (urinome, sténose urétérale ou calicelle 1 p. 100) ou les brûlures au niveau des électrodes placées sur les cuisses (< 1 p. 100) [79].

### CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les prédispositions héréditaires au cancer rénal sont des affections rares, souvent méconnues, dont la reconnaissance et la prise en charge précoces sont capitales pour les patients et leurs familles. En quelques années, des progrès

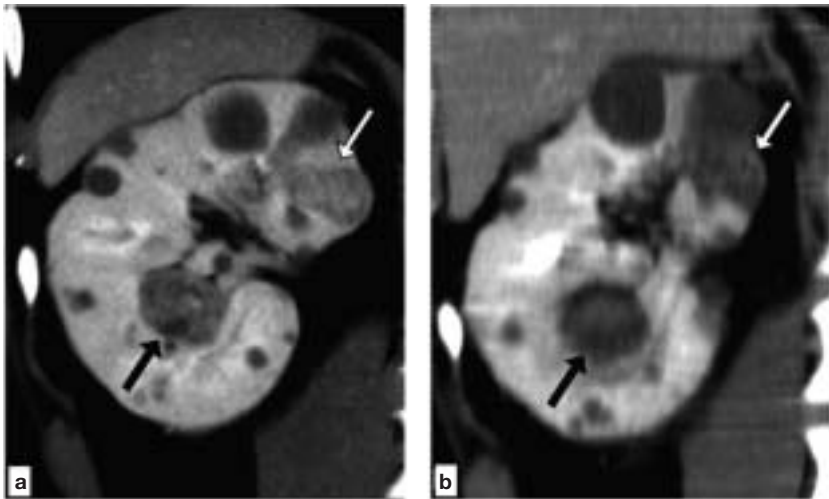


FIG. 5. — Radiofréquence chez un patient présentant une maladie de VHL. Tumorectomies gauches (3) en 1995, tumorectomies droites (2) en 2000, récurrence tumorale mixte à gauche de plus de 3 cm de diamètre traitée par néphrectomie gauche en 2002. Apparition de deux tumeurs solides polaires supérieures oblongues de 32 × 25 mm et d'une tumeur arrondie de 30 mm à développement sinusal sur le rein droit restant (flèches). **A** : Reconstruction de coupes coronales obliques au temps tubulaire. **B** : Aspect après traitement par radiofréquence (Système Radionics, électrode CoolTip® triple, 24 minutes au pôle supérieur et 12 minutes pour la lésion sinusale). Il n'existe aucune prise de contraste détectable au niveau des territoires traités. La surveillance ultérieure à 6 mois devra vérifier l'absence de récurrence tumorale.

considérables ont été effectués dans l'identification et la compréhension du rôle des principaux gènes de prédisposition dans le développement des cancers rénaux héréditaires mais aussi sporadiques, et ouvrent ainsi la voie à de nouvelles approches thérapeutiques [6, 16, 80].

### Thérapeutiques ciblées

Les progrès récents dans les fonctions du gène *VHL*, en particulier son rôle dans la réponse tissulaire à l'hypoxie et la dégradation de HIF, ont fourni les bases moléculaires pour le développement d'inhibiteurs spécifiques de HIF et/ou de ses gènes cibles. Ces nouveaux médicaments sont en train de transformer le traitement des cancers rénaux métastatiques dans lesquels la voie de l'hypoxie est activée, mais pourraient aussi représenter une avancée majeure pour les patients atteints par la maladie de VHL. Parmi les nombreuses approches envisageables, l'une des plus prometteuses est l'utilisation d'inhibiteurs dirigés contre plusieurs récepteurs tyrosine kinase (VEGF, PDGF, TGF- $\alpha$ ) [81, 82]. Plusieurs molécules sont actuellement en cours d'essai dans le cancer rénal sporadique et les premiers résultats sont très encourageants puisqu'une stabilisation ou une réponse est obtenue dans près de 70 p. 100 des cas [1, 82]. Dans la maladie de VHL, après les résultats intéressants obtenus avec un premier inhibiteur du récepteur au VEGF, il apparaît logique d'envisager la réalisation d'essais cliniques avec ces nouveaux produits [16, 83, 84]. Ceux-ci pourraient s'avérer efficaces pour les cancers rénaux, mais également pour l'ensemble des tumeurs que peuvent présenter les patients et notamment les hémangioblastomes du SNC et de la rétine parfois inaccessibles aux traitements classiques [81, 82]. Ce type de traitement ciblant les récepteurs des gènes inductibles par l'hypoxie pourrait également être proposé aux patients avec cancer papillaire héréditaire de type 2, en raison de la surexpression de HIF récemment mise en évidence. Une autre piste de recherche concerne une intervention plus en amont, grâce à des inhibiteurs de la chaperonine Hsp90 (geldanamycine) qui permettent *in vitro* de dégrader HIF dans des lignées de cancer rénal *VHL*<sup>-/-</sup>. Pour le cancer papillaire héréditaire de type 1, des inhibiteurs de *MET* se fixant par liaison compétitive à la poche ATP et bloquant son autophosphorylation ont donné des résultats encourageants *in vitro*, mais aucun essai clinique n'a encore été réalisé [6, 85].

La caractérisation des profils d'expression génique spécifiques des tumeurs rénales des différents syndromes pourrait mettre en évidence d'autres cibles thérapeutiques potentielles et permettre d'identifier des facteurs prédictifs de réponse potentielle aux traitements [6, 86].

### Thérapie génique ?

Le remplacement thérapeutique des gènes déficitaires représente le défi futur pour les affections qui impliquent l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur comme *VHL*, *BHD* ou *FH*, mais ne semble pas applicable en clinique dans des délais prévisibles [6]. Le développement de modèles animaux serait d'un intérêt majeur dans cette perspective, mais jusqu'à présent les souris *Vhl*-knockout présentent des angiomes hépatiques et des vaisseaux anormaux, mais ne développent aucune des tumeurs observées dans la maladie de VHL et un modèle murin dans

lequel le gène *VHL* serait spécifiquement inactivé dans le tube rénal proximal reste à développer [87]. À l'inverse, deux modèles animaux spontanés avec mutations germinales dans les gènes homologues de *BHD* ont été récemment décrits pour le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (rat Nihon et une lignée de Berger allemand) [88, 89]. Le rat Nihon en particulier est porteur d'une micro-insertion du gène *Bhd* et développe des cancers rénaux surtout à cellules claires avec une pénétrance quasi complète. Très récemment des rats Nihon transgéniques ont pu être obtenus chez lesquels la réintroduction du gène sauvage *Bhd* supprime le développement des tumeurs rénales et ouvre la voie à des études fonctionnelles qui pourraient s'avérer très précieuses pour la compréhension du rôle du gène *BHD* dans la cancérogenèse humaine [90, 91].

### Remerciements

Nous tenons à remercier particulièrement le Professeur Jean-Pierre Grünfeld et le Professeur Philippe Lesavre pour leur soutien constant et leurs précieux conseils, le Professeur Pierre Ronco, le Professeur Bernard Charpentier, Guy Allègre, Marie-Laurence Richard et l'Association de Familles de patients VHL-France.

Ce travail a été réalisé grâce au soutien des Comités du Cher et de l'Indre de la Ligue contre le Cancer, de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins du Ministère de la Santé, de l'Institut National du Cancer et de la Fédération des Maladies Orphelines.

### BIBLIOGRAPHIE

1. COHEN HT, MCGOVERN FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2005 ; **353** : 2477-2490.
2. GODLEY P, KIM SW. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2002 ; **14** : 280-285.
3. KOVACS G, AKHTAR M, BECKWITH BJ et al. The Heidelberg classification of renal tumors. *J Pathol*, 1997 ; **183** : 131-133.
4. TAKAHASHI M, KAHNOSKI R, GROSS D et al. Familial adult renal neoplasia. *J Med Genet*, 2002 ; **39** : 1-5.
5. ZBAR B, KLAUSNER R, LINEHAN WM. Studying cancer families to identify kidney cancer genes. *Annu Rev Med*, 2003 ; **54** : 217-233.
6. PAVLOVICH CP, SCHMIDT LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer*, 2004 ; **4** : 381-393.
7. RICHARD S, LIDEREAU R, GIRAUD S. The growing family of hereditary renal-cell carcinomas. *Nephrol Dial Transplant*, 2004 ; **19** : 2954-2958.
8. RINI BI, SMALL EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005 ; **23** : 1028-1043.
9. RICHARD S, GRAFF J, LINDAU J et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 2004 ; **363** : 1231-1234.
10. MAHER ER, KAEIN WGJr. Von-Hippel-Lindau disease. *Medicine*, 1997 ; **76** : 381-391.
11. LONSER RR, GLENN G, WALTHER McC et al. Von-Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 2003 ; **361** : 2059-2067.
12. CHAUVEAU D, DUVIC C, CHRÉTIEN Y et al. Renal involvement in von Hippel-Lindau disease. *Kidney Int*, 1996 ; **50** : 944-951.
13. LATIF F, TORY K, GNARRA J et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 1993 ; **260** : 1317-1320.

14. MAXWELL PH, WIESENER MS, CHANG GW et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*, 1999 ; **399** : 271-275.
15. KAEALIN WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer*, 2002 ; **2** : 673-682.
16. KIM WY, KAEALIN WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol*, 2004 ; **22** : 4991-5004.
17. ZATYKA M, DA SILVA NF, CLIFFORD SC et al. Identification of cyclin D1 and other novel targets for the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by expression array analysis and investigation of cyclin D1 genotype as a modifier in von Hippel-Lindau disease. *Cancer Res*, 2002 ; **62** : 3803-3811.
18. OHH M, YAUCH RL, LONERGAN KM et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. *Mol Cell*, 1998 ; **1** : 959-968.
19. HERGOVICH A, LISZTZWAN J, BARRY R et al. Regulation of microtubule stability by the von Hippel-Lindau tumour suppressor protein pVHL. *Nat Cell Biol*, 2003 ; **5** : 64-70.
20. KAEALIN WG Jr. The von Hippel-Lindau protein, HIF hydroxylation, and oxygen sensing. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005 ; **338** : 627-623.
21. ZBAR B, KISHIDA T, CHEN F et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe and Japan. *Hum Mutat*, 1996 ; **8** : 348-357.
22. BÉROUD C, JOLY D, GALLOU C et al. Software and database for the analysis of mutations in the VHL gene. *Nucleic Acids Res*, 1998 ; **26** : 256-258. [www.umd.be:2020/](http://www.umd.be:2020/)
23. GALLOU C, CHAUVEAU D, RICHARD S et al. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau families with renal lesions. *Hum Mutat*, 2004 ; **24** : 215-224.
24. MARANCHIE JK, AFONSO A, ALBERT PS et al. Solid renal tumor severity in von Hippel Lindau disease is related to germline deletion length and location. *Hum Mutat*, 2004 ; **23** : 40-46.
25. MANDRIOTA SJ, TURNER KJ, DAVIES DR et al. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys : evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. *Cancer Cell*, 2002 ; **1** : 459-468.
26. GNARRA J, TOTY K, WENG Y et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinomas. *Nat Genet*, 1994 ; **7** : 85-90.
27. ANG SO, CHEN H, HIROTA K et al. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. *Nat Genet*, 2002 ; **32** : 614-621.
28. ZBAR B, GLENN G, LUBENSKY I et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma : clinical studies in 10 families. *J Urol*, 1995 ; **153** : 907-912.
29. SCHMIDT LS, NICKERSON ML, ANGELONI D et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma : germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol*, 2004 ; **172** : 1256-1261.
30. SCHMIDT L, DUH FM, CHEN F et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*, 1997 ; **16** : 68-73.
31. ZHUANG Z, PARK WS, PACK S et al. Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat Genet*, 1998 ; **20** : 66-69.
32. LAUNONEN V, VIERIMAA O, KIURU M et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci*, 2001 ; **98** : 3387-3392.
33. KIURU M, LAUNONEN V, HIETALA M et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol*, 2001 ; **159** : 825-829.
34. LEHTONEN HJ, KIURU M, YLISAUKKO-OJA SK et al. Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutations. *J Med Genet*, 2006, *in press*.
35. TOMLINSON IP, ALAM NA, ROWAN AJ et al. Multiple Leiomyoma Consortium. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet*, 2002 ; **30** : 406-410.
36. ALAM NA, ROWAN AJ, WORTHAM NC et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet*, 2003 ; **12** : 1241-1252.
37. WEI MH, TOURE O, GLENN G et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet*, 2006 ; **43** : 18-27.

38. GARDIE B, LEFÈVRE S, LADROUE C et al. Premières mutations germinales du gène FH dans les familles françaises atteintes par la léiomyomatose cutané-utérine avec cancer papillaire du rein. Assises Nationales de Génétique, Montpellier, 26-28 janvier 2006. Médecine-Sciences, 2006 ; **22** : 178-179.
39. ISAACS JS, JUNG YJ, MOLE DR et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer : novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell*, 2005 ; **8** : 143-153.
40. KIURU M, LAUNONEN V, HIETALA M et al. Few FH mutations in sporadic counterparts of tumor types observed in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer families. *Cancer Res*, 2002 ; **62** : 4554-4557.
41. BIRT AR, HOGG GR, DUBÉ WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*, 1977 ; **113** : 1674-1677.
42. ZBAR B, ALVORD WG, GLENN G et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002 ; **11** : 393-400.
43. VOCKE CD, YANG Y, PAVLOVICH CP et al. High frequency of somatic frameshift BHD gene mutations in Birt-Hogg-Dubé-associated renal tumors. *J Natl Cancer Inst*, 2005 ; **97** : 931-935.
44. KHOO SK, GIRAUD S, KAHNOSKI K et al. Clinical and genetic study of Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *J Med Genet*, 2002 ; **39** : 906-912.
45. NICKERSON ML, WARREN MB, TORO JR et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell*, 2002 ; **2** : 157-164.
46. SCHMIDT LS, NICKERSON ML, WARREN MB et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet*, 2005 ; **76** : 1023-1033.
47. GIRAUD S, BESSIS D, ROSSI A et al. Place du diagnostic génétique dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Assises Nationales de Génétique, Montpellier, 26-28 janvier 2006. Médecine-Sciences, 2006 ; **22** : 20.
48. KHOO SK, KAHNOSKI K, SUGIMURA J et al. Inactivation of BHD in sporadic renal tumors. *Cancer Res*, 2003 ; **63** : 4583-4587.
49. COHEN AJ, LI FP, BERG S et al. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med*, 1979 ; **301** : 592-595.
50. BONNE AC, BODMER D, SCHOENMAKERS EF et al. Chromosome 3 translocations and familial renal cell cancer. *Curr Mol Med*, 2004 ; **4** : 849-854.
51. BODMER D, VAN DEN HURK W, VAN GRONINGEN JJ et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet*, 2002 ; **11** : 2489-2498.
52. CHEN J, LUI WO, VOS MD et al. The t(1;3) breakpoint-spanning genes LSAMP and NORE1 are involved in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Cell*, 2003 ; **4** : 405-413.
53. TEH BT, GIRAUD S, SARI NF et al. Familial non-VHL non-papillary clear-cell renal cancer. *Lancet*, 1997 ; **349** : 848-849.
54. WOODWARD ER, CLIFFORD SC, ASTUTI D et al. Familial clear cell renal cell carcinoma (FCRC) : clinical features and mutation analysis of the VHL, MET, and CUL2 candidate genes. *J Med Genet*, 2000 ; **37** : 348-353.
55. WOODWARD ER. Familial non-syndromic clear cell renal cell carcinoma. *Curr Mol Med*, 2004 ; **4** : 843-848.
56. GOTTLIEB E, TOMLINSON IPM. Mitochondrial tumour suppressors : a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer*, 2005 ; **5** : 857-866.
57. VANHARANTA S, BUCHTA M, MCWHINNEY SR et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet*, 2004 ; **74** : 153-159.
58. LENDVAY TS, MARSHALL FF. The tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations. *J Urol*, 2003 ; **169** : 1635-1642.
59. MALINGE MC, BRESSAC-DE PAILLERETS B, ESCUDIER B et al. Cancer rénal à cellules claires révélateur de sclérose tubéreuse de Bourneville : rôle de l'analyse génétique. Assises Nationales de Génétique, Montpellier, 26-28 janvier 2006. Médecine-Sciences, 2006 ; **22** : 171-172.

60. HENSKÉ EP. The genetic basis of kidney cancer : why is tuberous sclerosis complex often overlooked ? *Curr Mol Med*, 2004 ; **4** : 825-831.
61. BRUGAROLAS J, KAELEN WG Jr. Dysregulation of HIF and VEGF is a unifying feature of the familial hamartoma syndromes. *Cancer Cell*, 2004 ; **6** : 7-10.
62. CARPTEN JD, ROBBINS CM, VILLABLANCA A et al. HPRT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*, 2002 ; **32** : 676-680.
63. MALCHOFF CD, SARFARAZI M, TENDLER B et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia : genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000 ; **85** : 1758-1764.
64. GIUFFRIDA FM, REIS AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab*, 2005 ; **7** : 318-326.
65. REBOUSSOU S, VASILIU V, THOMAS C et al. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *Hum Mol Genet*, 2005 ; **14** : 603-614.
66. HEMMINKI K, LI X. Age-specific familial risks for renal cell carcinoma with evidence on recessive heritable effects. *Kidney Int*, 2004 ; **65** : 2298-2302.
67. CHOYKE PL, GLENN GM, WALTHER MM et al. Hereditary renal cancers. *Radiology*, 2003 ; **226** : 33-46.
68. GIRAUD S, PLAUCHU H, DOLLFUS H, RICHARD S. La maladie de von Hippel-Lindau. Fiche de recommandation de la Société Française de Génétique Humaine. Les Cahiers du diagnostic génétique, INSERM, 2001.
69. LÉVY M, RICHARD S. Opinion of patients with VHL disease towards presymptomatic genetic testing for their children and prenatal diagnosis. *J Med Genet*, 2000 ; **37** : 476-478.
70. SIMPSON JL, CARSON SA, CISNEROS P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2005 ; **34** : 87-90.
71. RICHARD S, PARKER F, AGHAKHANI N et al. La maladie de von Hippel-Lindau : progrès cliniques et génétiques récents. *J Neuroradiol*, 2005 ; **32** : 157-167.
72. HERRING JC, ENQUIST EG, CHERNOFF A et al. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma : 10-year experience. *J Urol*, 2001 ; **165** : 777-781.
73. ROUPRET M, HORPITEAN V, MÉJEAN A et al. Nephron-sparing surgery in von Hippel-Lindau's disease : a single center experience. *J Urol*, 2003 ; **170** : 1752-1755.
74. PAVLOVICH CP, GRUBB RL 3rd, HURLEY K et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol*, 2005 ; **173** : 1482-1486.
75. DUFFEY BG, CHOYKE PL, GLENN G et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol*, 2004 ; **172** : 63-65.
76. GOLDFARB DA, NEUMANN HP, PENN I, NOVICK AC. Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation*, 1997 ; **64** : 1726-1729.
77. PAVLOVICH CP, WALTHER MCM, CHOYKE PL et al. Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors : initial results. *J Urol*, 2002 ; **167** : 10-15.
78. SHINGLETON WB, SEWELL PE J.-R. Percutaneous renal cryoablation of renal tumors in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol*, 2002 ; **167** : 1268-1270.
79. GERVAIS DA, Mc GOVERN FJ, ARELLANO RS et al. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma : Part 1, indications, results and role in patient management over a 6 year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenology*, 2005 ; **185** : 64-67.
80. LINEHAN WM, VASSELLI J, SRINIVASAN R et al. Genetic basis of cancer of the kidney : disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*, 2004 ; **10** : S6282-S6289.
81. STAEBLER M, ROHRMANN K, HASEKE N et al. Targeted agents for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Curr Drug Targets*, 2005 ; **6** : 835-846.
82. MOTZER RJ, MICHAELSON MD, REDMAN BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006 ; **24** : 16-24.
83. RICHARD S, CROISILLE L, YVART J et al. Paradoxical secondary polycythemia in von Hippel-Lindau patients treated by anti-vascular endothelial growth factor receptor therapy. *Blood*, 2002 ; **99** : 3851-3853.
84. MADHUSUDAN S, DEPLANQUE G, BRAYBROOKE JP et al. Antiangiogenic therapy for von Hippel-Lindau disease. *JAMA*, 2004 ; **291** : 943-944.

85. SATTLER M, PRIDE YB, MA P et al. A novel small molecule met inhibitor induces apoptosis in cells transformed by the oncogenic TPR-MET tyrosine kinase. *Cancer Res*, 2003 ; **63** : 5462-5469.
86. TAN MH, ROGERS CG, COOPER JT et al. Gene expression profiling of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004 ; **10** : S6315-S6321.
87. TSUCHIYA MI, OKUDA H, TAKAKI Y et al. Renal cell carcinoma- and pheochromocytoma-specific altered gene expression profiles in VHL mutant clones. *Oncol Rep*, 2005 ; **13** : 1033-1041.
88. HAASE VH. The VHL tumor suppressor in development and disease : functional studies in mice by conditional gene targeting. *Semin Cell Dev Biol*, 2005 ; **16** : 564-574.
89. OKIMOTO K, SAKURAI J, KOBAYASHI T et al. A germline in the Birt-Hogg-Dubé (BHD) gene gives rise to the nihon rat model of inherited renal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004 ; **101** : 2023-2027.
90. LINGAAS F, COMSTOCK KE, KIRKNESS EF et al. A mutation in the canine *BHD* gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinomas and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog. *Hum Mol Genet*, 2003 ; **12** : 3043-3053.
91. TOGASHI Y, KOBAYASHI T, MOMOSE S et al. Transgenic rescue from embryonic lethality and renal carcinogenesis in the Nihon rat model by introduction of a wild-type Bhd gene. *Oncogene*, 2006 ; *in press*.