

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1738

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Benoît GUILLON

Le 15 octobre 2021

*État des lieux de l'Activité de la consultation d'oncogénétique
rénale au CHU de Toulouse, hors syndrome de prédisposition
héréditaire connu.*

*Évaluation de l'adressage de recours, de l'adhésion aux recommandations de dépistage et
analyse des résultats génétiques de 2010 à 2020.*

Directeurs de thèse : Dr Christine CHEVREAU / Pr Dominique CHAUVEAU

JURY

Monsieur le Professeur Jean Pierre DELORD
Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU
Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD
Madame le Docteur Christine CHEVREAU
Madame le Docteur Sarah PERICART
Monsieur le Docteur Nicolas DOUMERC

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur

GUILLON Benoit 2021 TOU3 1738

**TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020**

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		

Professeurs Emérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur ARBUS Louis	Professeur SIMON Jacques
Professeur ARLET Philippe	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur BOUTAULT Franck	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur CHAMONTIN Bernard	
Professeur CHAP Hugues	
Professeur CONTÉ Jean	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur GRAND Alain	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur LAGARRIGUE Jacques	
Professeur LANG Thierry	
Professeur LAURENT Guy	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur MAGNAVAL Jean-François	
Professeur MANELFE Claude	
Professeur MASSIP Patrice	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur MOSCOVICI Jacques	
Professeur MURAT	
Professeur RISCHMANN Pascal	
Professeur RIVIERE Daniel	
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	P.U. Médecine générale	
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie	Professeur Associé Médecine générale	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. ABITTEBOUL Yves	
M. IZOPE Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence	Mme MALAUAUD Sandra	
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale		
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses		
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			
Professeur Associé de Médecine Générale			
Mme IRI-DELAHAYE Motoko			

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	P.U. Médecine générale	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. BOYER Pierre	
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
Professeur Associé de Médecine Générale			
M. STILLMUNKES André			

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Aeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VJJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

REMERCIEMENTS

Pr Delord :

Je vous remercie de présider ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail. Merci de votre aide dans notre internat.

Pr Chauveau : merci pour ce sujet de thèse et votre longue expérience dans l'oncogénétique rénale

Pr Guimbaud : Merci pour ces 6 mois passés en Oncodig à manier le FOLFIRINOX comme personne. Votre implication dans OncoMIP et votre expertise en génétique seront indispensables au cours de la discussion.

Mme Chevreau, Merci de votre optimisme à toute épreuve, en particulier pour l'accompagnement de cette thèse. Vos petits mots d'encouragement et votre aide constante auront été salvateurs. Merci également pour ces 6 mois au 2A sans chef de clinique, j'y aurais appris votre rigueur et votre implication, mais surtout et le plus important, votre dévouement auprès de vos patients depuis le début de votre carrière. J'espère pouvoir un jour être à votre hauteur.

Dr Pericart, merci de la relecture attentive de l'anapath de cette thèse, et c'est peut être si elle est variée !

Dr Doumerc, merci de votre présence dans ce jury de thèse pour nous apporter votre expertise en Urologie, pierre angulaire de la prise en charge des critères du Rein.

Merci également à toute l'équipe de biostats de l'Oncopôle, Thomas Filleron, Fanny puis Leonor pour votre aide. Merci à Toute l'équipe d'OncoMIP, et Séverine Thibault en particulier, de votre aide attentive et du travail fourni pour l'extraction de toutes ses données.

Merci au Pr Malavaud, d'avoir pris plusieurs heures de son temps pour nous aider dans une période charnière.

A ma famille

Maman, j'admire le courage d'avoir fait grandir 3 « gamins » comme les tiens. C'est qu'ils t'en auront donné du fil à retordre... Aide précieuse et discrète, tu auras toujours répondu présente. Merci pour ces nombreuses discussions au téléphone. Merci pour la relecture de cette thèse.

Et puis, bien entendu, Merci pour ta foi indéniable en la médecine !!

Tes petites leçons de la vie ne me manqueront jamais.

Papa, Baboon pour les intimes, comme ça tout le monde saura. Au final, est ce que tu ne serais pas un grand nounours au cœur d'artichaut mais que tu ne veux pas te l'avouer ? Merci de nous avoir appris beaucoup de la débrouille. Tes anecdotes (qui n'en sont plus depuis le temps que tu nous les racontes !!) . Parait qu'il y en a qui dise que je te ressemble. J'en suis fier.

Mes chers frères, votre absence ce soir me manque. Vos pérégrinations de l'autre côté du globe, m'auront permis de voyager par procuration pendant plusieurs années, maintenant je vais pouvoir vous rejoindre. Nicolas, grand frère marionnettiste, tu nous auras fait découvrir pleins de choses. Tes opinions diverses et ton œil averti sur des aspects différents de la vie seront toujours une grande source de discussions. Je suis heureux pour toi de ta vie à La Réunion, ton amour de l'Océan et de la Montagne. Nos soirées autours d'une bonne bouteille de Rhum à se raconter nos vies et refaire le monde jusqu'au bout de la nuit me manque, je te l'avoue. Un jour peut-être on ira faire une Marée ensemble ! Et puis à tout ce que je ne pas dire ici, maintenant j'aurais tout le temps de venir sur le Terrain pour pouvoir en profiter !

Olivier. Dur dur de grandir à côté d'un Jumeau. La comparaison est finalement intrinsèque. Tu as pris ton envol très tôt par-delà les Océans. A tout ce qu'on aura vécu et ce qui vient après. A ces appels du lundi matin, me tenant éveillé dans la voiture. A tous tes conseils de Papâtissier Émérite, qui m'as permis de rattraper plus d'une fois des ratés et des faux pas, me permettant un petit peu de me rapprocher de toi. Je l'avoue enfin, en fait c'est toi qui fais tout. J'espère à présent avoir plus le temps pour voyager et venir te rejoindre dans tes pérégrinations. Bon, faut dire ton chat est beaucoup trop mignon (presque plus que toi ^^)

Au reste de la famille :

Julie, Sophie, vous êtes deux étoiles partis bien trop tôt, cristal brisé par les chemins de la vie. Vos sourires et votre joie de vie à tous les instants sont des modèles à suivre (même si on va se l'avouer, je ne suis pas forcément celui qui y arrive le mieux, hein !!). A un de ces jours, on se le rattrapera tout ce temps perdu !

Mamou, ta foi immense, et je pense surtout en l'humanité est un phare au milieu des tempêtes. De la famille que tu as construit avec Papou, vous en aurez fait un monde de diversité à elle toute seule. Merci pour tes pensées à chaque instant, tes lettres toujours justes (pour lequel, je suis désolé, je n'ai pas toujours pris le temps d'y répondre).

Mammick et Grand père, vous êtes 2 supers grand parents, qui nous avez plus que gâtés.

Grand père, je regrette vraiment être passé à côté tant d'années et suis très heureux d'avoir découvert un 2^{ème} grand père le jour où tu as pu avoir la parole sans qu'elle soit coupé. Merci pour tes appels réguliers, pour parler de la pluie et du beau temps, de la pousse et du poids de tes tomates, du rugby et de tout et de rien. Au naturel. Tes talents de jardinier en disent long sur l'homme que tu es. Au milieu du désert tu serais capable de trouver des copains !! Le roseau plie mais ne rompt jamais.

Mammick, ton esprit est si loin de toi maintenant... Tu as su par toutes tes petites (et grandes !!) attentions, nous recevoir et nous choyer plus qu'il ne le faut !! Tes talents de cuisinières ont très probablement déclenché des passions chez tes petits enfants.

Sophie, Pierre Yves, depuis notre enfance, vous avez été des oncles et Tante toujours présents. Merci de nous avoir reçus chez vous dès que possible, en mettant toujours les petits plats dans les grands ! Et a ces soirées passées sur la terrasse ou près de la cheminée toujours accompagnés d'un bon breuvage. Et puis à vos 3 enfants, cousins chéris avec qui on a quand même bien rigolé. Je crois bien que je vous aurai tous les 3 ce soir, et ça c'est quand même vraiment cool ! A ces parties de Catane endiablés, cette rando au Balaitous mémorable avec Marine et Gaspard, la prochaine fois qu'on y va, promis on ne se trompe pas de

cheminée, à ces journées de ski ! Gaspar, très heureux que tu prennes le relais, tu verras la thèse ça arrive plus vite que ce qu'on ne croit !

Corinne, Fanfan, merci pour tous vos accueils à La Rochelle dans cette maison que vous avez su formidablement faire évoluer et qui permet à cette grande famille de rester souder.

Yann, parrain en Or. Merci de m'avoir instruit les Oreilles. Merci pour ta patience dans le peu de leçons de piano que j'ai réussi à faire. Un jour, j'aurais peut-être le temps de me remettre à lire et vider ta bibliothèque. A Bea, tante bordelaise et Paul, marin d'eau douce dans l'âme.

Anne, cousine éloignée, finalement on aura fini dans la même région et presque la même spécialité. Je ne sais pas comment le dire, mais t'es le genre de personnes qu'on ne voit pas pendant des années, mais les retrouvailles sont comme si c'était hier. Merci de m'avoir chapeauté à mon arrivé à Toulouse. Il y a 4 ans presque jours pour jour, c'était ta Thèse qui me faisait mettre les pieds pour la première fois dans le bains de l'Oncologie Toulousaine! La boucle est bouclée.

A tout le reste des cousins cousines, oncles et tantes plus ou moins éloignés. La famille, ce sont des amis qu'on ne choisit pas, mais visiblement la nature fait bien le boulot !!

Rosa, que dire. D'une marraine éloignée physiquement, tu as su rester toujours présente, se rappelant de tout, n'oubliant jamais une date, une petite carte postale et tout le reste. Et même si ton fillot ne répondait pas toujours. Et merci pour nos retrouvailles à Annecy le temps d'une soirée, ça reste un super moment à 4 !!

A mes amis

A la team bordelaise des Josés, avec lesquelles j'ai tout appris et me serait pris les plus belles. Résumer en quelques mots tout ce qu'on a vécu ensemble serait bien vain. Des soirées chez les uns les autres, du ferret, du Pépère, des matchs de rugby, surtout en tribunes, un peu moins sur le terrain, aux enterrements de vie de garçons d'hier aux mariages demain, il y en aurai à raconter. Max, l'oreille toujours attentive, merci de ton accompagnement depuis maintenant 16 ans. Premier papa du groupe, avec laeti, vous êtes surement les plus beaux parents du monde. Pedro, que les débuts ont été difficiles mais la suite n'est que plaisir ! Y a que ça qui compte. Arthur, hâte de pouvoir enfin fêter ça avec quelques mois de retard!! Merci pour tes accueils répétés à Paris. . Bapt, tu es un Roi quand on aborde l'hospitalité. Faut dire que tu as été à bonne école !! (remercie d'ailleurs tes parents de ma part). Antoine, A quand le retour en Province ? Pas le dernier avec qui tard le soir ou de bonne heure, tout dépend du point de vue, on refaisait le monde. Jeannot, Maternelle puis par hasard au collège, merci d'avoir permis tout ça ! Polo, un sommelier dans les chaussons d'un « boulanger » que demander de plus ...

A mes amis de Fac (les Basques, un peu les Landais, et le fou périgourdin)

Charly, qui l'eut cru que tu finirais Docteur avant moi ! Merci pour ces 6 années à écumer les bars, jouer aux fléchettes, et finir sur les toits de Bordeaux entre autres. A ces pauvres chouffes qui n'en demandaient pas tant. Merci pour ton amitié sincère. On aura réussi finalement à aller à La Plagne après de nombreuse péripéties (promis vous ne voulez pas partir en vacances avec ce type) Un jour on finira par le faire ce trip en moto !! A moins que ce soit le stop Toulouse Le Caire (qui au moins t'auras permis de réviser ta géographie)

Juju, ton mariage cette été m'a fait me rendre compte à quelle point notre amitié compte !! Et puis vous êtes si beau avec rémi! Il faut d'urgence se reprévoir une session n°2 du Puy de Dômes (cette fois ci peut être un peu moins saoul qu'on ait au moins une vision nette). Naiou, ta bonne humeur et ton rire "cristallin" reconnaissable entre tous auront égayés toutes ces années passées avec toi. Mimi, Véritable tatie de ce groupe, un mot, un geste doux pour tous ceux qui t'entourent. Tom, Alexis, Tim, Phiphi, Ida, Zovi, merci pour tout !

A l'équipe du 3B, en particulier Yo, charlotte, Chloé, Hakim, Maïlys, Marjo et Mathieu. Merci de m'avoir accueilli pour mon 1er semestre et transmis toute votre expérience de Vieux Baroudeurs de l'ORL ! ça aura été chaud, mais j'en garde que des bons souvenirs !! Caro, que demander de mieux que de t'avoir en tant que première cointerne ! Merci de ton soutien de tous les jours sur cette arrivée quelque peu fracassante à Toulouse !! Lise et Godji, cointernes de galère de l'étage d'en dessous ! Merci Godji de tes initiations à l'escalade.

Ariane et Tatiana, duo de choc des nuits oncopolitaines !! et des petits thaïs qui font du bien !! Et à ces quelques courses dans les couloirs à une heure où il ne faudrait pas courir. « Allo Benoit, là je crois qu'il faut que tu viennes !! » Bip

Ce 2ème semestre en radiothérapie aura été mémorable ! non pas que j'y ai trouvé ma passion, mais j'y aurais trouver une bonne bande de copains. Sosh, blonde au rire gouailleur, Experte des canulars montés avec finesse et surtout avec une logistique à toute épreuve. Qu'on puisse en faire encore des nombreuses randos ensemble, le soir autour du feu avec un festin et beaucoup de fumée ^^

Maintenant, il ne reste plus que toi pour qu'on puisse retourner en Aveyron, se le déguster ce Gargouillou de chez Bras. (Ps: Thib (je ne dirais pas ici ton surnom, des yeux sensibles), merci de suivre Emy dans ses bêtises et de jouer au facteur, ça te va si bien)

Loo, Extraterrestre venu de l'est, ta culture n'est l'égale que ta profonde gentillesse, il faut juste la comprendre ! Bon vent en Iran, ce si beau pays bien incompris. Flo, dermatologue déjanté, Charline la boobsologue, Laulau, élu le pneumologue plus beau gosse de France, Lucie, radiothérapeute dans l'âme, merci de temps en temps de nous avoir remis sur le droit chemin de la radiothérapie. Esteyrie, tu te souviens comment on s'appelle ?

Et puis laeti, tu auras été un peu comme notre cointerne d'adoption durant ce semestre !

A l'équipe de folie d'oncodig! Nadim, chef de clinique incroyable, passer auprès de toi est l'une des meilleures choses qui me soit arrivée durant cet internat. Tes conseils avisés m'auront fait grandir. Et puis parce que quand tous les feux sont au vert, on va pouvoir faire salade tomate oignons. Marine, Gériatre de folie, à ces nouveaux ans à jouer du trombone, toutes ces soirées ensemble. Coco paquito, ma petite brioche. Gendre parfait parmi tous alors que tu es le diable incarné ^^ Qu'est-ce qu'on se sera marré quand même à préparer les points du matin. Rizzo, je l'ai encore ton mot dans mon petit carnet, en non mon ventre ne dépasse pas encore complètement de la blouse, même s'il a bien grandi. Angélique, Nouria, Ide les plus trash du monde. Bon je vous laisse une demi-heure, je vais "valider" des chimio.

Aux haricots Tarbais, la vue sur les Pyrénées au boulot, c'est quand même le pied. Brice, sans toi, le stage n'aurait quand même pas eu le même goût. T'auras enfin réussi à te marier ! Ça me fait penser que je n'ai toujours pas visité ta cave. Yann, le chef de Pôle le plus gentil et métalleux de France. Merci pour ton accueil dans ce service. Louise et Mathilde, en plus d'être des supers infirmières, on se sera bien marrés. Le voisin, je crois, ne garde pas un souvenir aussi ému.

Julie, Ghattas, Jérôme et tous les chats, nos soirées d'été resteront mémorables. Encore une fois je ne crois pas que le voisin soit du même avis. Jérôme merci de tout tes conseils divers et variés, de tes coins à champignons, recettes de cuisine et tout le reste. Julie, j'espère que tu trouves ton pied en Ariège !

A l'hémato en folie. Tant de drogues réunis dans un si petit endroit, ça fait un cocktail explosif !! Loïc, te suivre en visite n'était pas de tout repos. Un esprit qui va à 10 000Km/h, des assommages de patients à coup de pieds à perf, des coups de téléphones mémorable. Lucie, tu as été une véritable maman pendant ces 6 mois, merci de tous tes conseils et tout ce que tu m'auras appris pour m'ouvrir les portes de l'hémato. Martin, notre hémato apiculteur. Ta mémoire d'éléphant est incroyable, tout comme ta gentillesse. Merci d'avoir été mon chef de clinique pendant 6 mois. Ton ouverture sur le monde est un vrai bol d'air. Aurore, promis je n'ai toujours rien compris au myélome, mais ce n'est pas faute d'avoir essayé. Merci de ta gentillesse avec moi, de tes compétences et ton envie de transmettre à toute épreuve... A mon tour de faire le Kilimandjaro ! Aux autres chefs, Sarah, Sarah bis, Suzanne, Cécile, merci de votre aide continue, même après être parti du service ! A mes cointernes, pour les apéros terrasses, Noémie, Sophie, Camille, Davy et encore Emy, ces 7 mois de stage

d'hémato, merci coco, auront été un vrai plaisir. Davy, il te reste 6 mois pour creuser la piscine à débordement avant qu'on arrive goûter les douceurs à la passion ! Bon retour à Gwada ! Noémie, bon vent à Tarbes, l'équipe que tu rejoins est au top, elle sera encore mieux ! Sarah, tu m'auras fait expérimenter la gentillesse de l'Aveyron avant l'heure ! Même si tu roumègues de temps en temps, faut dire que je le cherchais. Et puis ton coté chat noir est si agréable !

A toute l'équipe du 2A, vous qui êtes si attentionnés avec vos jeunes patients ! En particulier Alex, cucu, Laurène, Léa et Laurent ! En particulier pour cet embourbement de grande qualité ! Thibaud, merci d'avoir été notre chef de clinique de substitution, j'espère qu'on n'aura pas été que des trompettes. Lucile, merci de ta rigueur et de ton aide dans ce stage. Enfin Christine et Liliane, merci de votre aide constante et de vos encouragements au quotidien, petites douceurs entre notre bureau et la salle de soin. Laure best cadre ever, même si tu ne veux pas prêter la PS4 de ton bureau !

A la team pneumo qui m'aura permis de manier l'immuno comme jamais ! Pr Mazières, votre service est à votre image, de la compétence consciencieusement enveloppée de gentillesse et d'attention. Laurence, merci de ta douceur avec les patients, Audrey, avoir une cheffe comme toi est impressionnant, tu réponds toujours présente à nos interrogations, j'aimerais un jour avoir la moitié de tes connaissances. Val, on peint ou on ne peint pas ? ça m'aura appris la prudence. Merci de ton aide en tant que chef de clinique, de ses transmissions parfois dantesques et surtout de m'avoir supporté. On retourne jouer des manivelles quand tu veux. La team des 3 assistantes, Louisiane, lise et Mathilde, merci de votre aide et de votre gentillesse. Enfin à mes 3 cointernes de folies, j'espère que je ne vous aurai pas trop traumatisé. Jeune padawan, j'aurai voulu être au moins aussi fort que toi à mon premier semestre. Et Au moins aussi bien sapé ! Mathilde, la Zoreil du groupe, grande adepte de la PPP, prépare-toi à me voir débarquer à La Réunion. SYm, Simoncello et autres petits surnoms, qui l'aurait cru ! J'espère que cette année complète à mes côtés n'aura pas été trop longue et que mon absence pendant 6 mois ne sera pas trop courte... Les gens ne peuvent pas comprendre notre amour vache, même si tu me le rends bien. Au jeu du "qui aime bien châtie bien" j'ai découvert un super pôte en toi ! Et puis maintenant que j'ai des photos de toi en couche culotte, tu ne peux plus rien ahahah. En tout cas t'es une de mes très belles rencontres de l'internat !

Enfin la team Ruthénoise pour la fin de ce parcours ! Merci beaucoup beaucoup de votre accueil chaleureux dans votre belle région. Merci Laurent d'être impliqué dans la formation des internes qui passent chez vous ! Guillermo, ton petit accent à son charme il faut dire, merci de ton aide sur quelques dossiers difficiles, de ta grande expérience et des conseils que tu prodigues. Merci Véro pour toutes ses histoires variées et nos discussions non médicales. Beran, Edith, Anne Claire et la Stagiaire, merci de votre aide, de mes envois d'images plus que nombreux, de mes demandes souvent farfelues, de mes changements de décisions régulier et tout le reste. Vous faites une super équipe et participe vraiment au bien être des internes qui arrivent ! Ne changer rien !

Ps: brûlez les dossiers Papiers ;)

Anne et Christel, vous nous mâchez le boulot, et toujours dans la joie et la bonne humeur ! Merci pour ces milliers de bons de transfu signés, bios vues et petits messages. Merci de votre gentillesse avec les patients qui font de vous une entrée moins difficile pour eux dans ce monde particulier. A toute l'équipes d'IDE d'HDJ pour votre accueil et votre bienveillance. Francoise, merci de ton implication pour les gens et ta gentillesse. Mary, pour être le véritable guide du Routard® de l'Aveyron, connaissant les meilleurs bars et restaurants, mais également le "Who's Who®" des personnalités aveyronnaises, le "geotrouvetou" des examens en urgence! Je t'en dois quelques-unes.

Gwen, maman de l'internat aux milles vies. Ce semestre à tes cotés aura été fantastique. Tu n'as pas idée à quel point tu fais remonter les urgentistes dans mon estime. A cette soirée de l'Estivada qui restera mémorable, je te propose même jours, même heure, l'année prochaine, équipés de nos plus beaux marceles. Et j'attends ton invitation pour aller plonger dans toutes les mers du monde.

Eve, petite sœur de l'internat, on en aura quand même passé du temps ensemble ce semestre! Petit ventre sur pattes, qui ne dis jamais non à un gâteau ou un petit plat. Promis on retournera à la Prairie l'année prochaine!

Le duo d'aveyronnais, Pierre Luc et Louise, pour le le trio du midi, merci Louise d'avoir supporté toutes nos conneries. PL, maintenant que la thèse est finis, on va pouvoir retourner faire un peu de vélo!

Raf, un jour tu retiendras les prénoms de tout le monde avec les lettres dans le bon sens, je crois en toi! Hugo, le type le plus fou, vrille totalement à l'arrivée de Queen, les manches des balais n'ont plus de secret pour toi ! Marie, ton côté dejeanté me fait quand même très rire ! TarTar, le dernier fidèle debout, excellent compagnon de fin de soirée! Chloé, Bruno, Hugo, Ariane, olivia, Greg, nico, merci pour ces 6 mois de Folie !!

A tous mes autres cointerne,

La team radiothé, parce qu'en vrai je vous aime beaucoup ! Celin, tu sais tout ce que je pense de toi ! Ludo, mon sudiste préféré, parce qu'avant tout c'est la clinique, Anais, passage éclair à toulouse qui a marqué les esprits !

Marion Jaff, la sportive du groupe, Samy, le vieux de la vieille, un jour tu vas le finir ton internat ! merci de tout ces temps passés ensemble, Anais, la deuxième sportive du groupe, Charly, le plus geek de nous tous, mais aussi un des plus gentil.

A mes autres cointernes, Victor, ilfad, Vincent, Jacques, Juliette, Marion Aux petits nouveaux, Maeva, Marie, Caro, Francois, Celia, Benjamin. Blandine, bonne installation en Aveyron !

A tous les autres toulousains

Axou, l'italiana più bella del mondo, merci de ton rire et des soirées ensemble. Juju, promis ce soir, je ne te mets pas de vin sur ta chemise ! la gentillesse incarnée.

Ninon, la plus belle des gynécologues, voisine d'en face de l'internat, tu es devenue une vraie amie. à cette soirée impromptue à l'internat. A nos discussions sur ton balcon. Je te dois toujours un plan de travail !

Cécile, merci de ces moments qu'on a passés ensemble, de ta voix de cristal en jam.

Raph, le type le plus perché du monde, pas de nouvelle pendant 2 ans puis tu débarques, comme si c'était hier !

Le meilleur pour la fin, chouchou, winnie dans les bons moments, schwinnie dans les moins bons ^^ Tu es la meilleure chose qu'il me soit arrivé. Déjà parce que rattraper toutes tes petites catas, c'est quand même bien marrant. Ta joie de vivre, ta simplicité, ton empathie avec les gens m'ont beaucoup adouci ! Merci de me prendre comme je suis, de continuer tous les jours d'essayer de me comprendre, de me faire rire de tous mes petits surnoms, tes petites mimiques et ton petit côté collant ! Je suis heureux de pouvoir partager tous ces moments avec toi, tes amis et ta famille qui m'ont accueilli si gentiment (sous couvert d'une accusation injuste de TIAC, je saurais me venger !). Tu es mon atout cœur. Nous n'en sommes qu'au début, il nous reste encore des milliers de choses à faire découvrir toutes les montagnes du monde, naviguer sur toutes les mers, plonger sur tous les récifs. Merci de m'accompagner comme ça, je souhaite à tout le monde de trouver quelqu'un comme toi. Maintenant à nous de partir pour 6 mois se remplir les yeux de souvenirs, et quoi de mieux que de le faire à 2 !

Enfin merci à tous nos patients passés, présents et futurs. Merci de nous accorder votre confiance dans ces moments si difficiles. A ceux qui laissent un souvenir indélébile. Et désolé à ceux qui ont pu expérimenter mes moments de mauvaises humeurs, et mon caractère un peu « entier », on me glisse à l'oreille qu'il y en a eu quelques-uns...

Merci également à tous celles et ceux qui nous aident au quotidien, infirmier(e)s, secrétaires, cadres, aides-soignants(e)s, manip radio, on ne vous le dit jamais assez .

Jeux de mots ou je de maux

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
I. Un point sur l'épidémiologie.....	2
A. Incidence.....	2
B. Mortalité	3
C. Facteurs de risque	3
II. Clinique	5
III. Anatomopathologie.....	5
A. Classification OMS (WHO) 2016 des tumeurs rénales	6
B. Carcinome rénal à cellules claires (ccRCC)	7
C. Carcinome papillaire (pRCC)	8
D. Carcinome chromophile (chRCC)	9
E. Oncocytome	9
F. Variantes communes à tous les carcinomes rénaux.....	10
IV. Caractéristiques cytogénétiques.....	10
A. Caractéristiques cytogénétiques du ccRCC	11
B. Caractéristiques cytogénétiques du pRCC.....	12
C. Caractéristiques cytogénétiques ChRCC	13
D. Caractéristiques cytogénétiques de l'oncocytome	13
V. Voies de signalisation impliquées	14
A. Rôle du VHL.....	14
B. Voie HIF	14
C. Activation de la voie mTOR/PI3K	15
D. Voie HGF/MET	16
VI. Place la génétique dans le carcinome rénal : prédispositions monogéniques, syndromiques et non syndromiques.....	16
A. Maladie de Von Hippel Lindau	17
B. Syndrome de Birt Hogg Dubé (BHD)	19
C. Léiomyomatose héréditaire avec cancer du rein (hIRCC).....	20
D. Carcinome lié à un déficit en succinate déshydrogénase (déficient SDH)	22
E. Sclérose tubéreuse de Bourneville	22
F. Syndrome de Cowden	24
G. Carcinome papillaire héréditaire (hpRCC).....	24
VII. Réseaux de soins	25
A. Organisationnelle	25
B. Expertise	25
VIII. Indications passées et actuelles des consultations en oncogénétique.	27
A. La consultation d'oncogénétique	27
B. Analyse des résultats.....	29
C. Évolution des pratiques en France	29
D. Recommandations à l'étranger	29
E. Expérience Toulousaine : consultation d'oncogénétique	31
MATERIEL ET METHODE	32
I. Caractéristiques de la population	32
A. Critères d'inclusion.....	32
B. Critères d'exclusions.	32
C. Recueil des données.....	33
D. Tests génétiques réalisés.....	34
E. Analyses statistiques	34

RESULTATS	35
I. Cohorte Nephrogen	35
A. Caractéristiques de la population.....	35
B. Résultats.....	39
C. Aspects génétiques.....	40
II. Cohorte OncoMIP	42
A. Caractéristiques de la population.....	42
B. Résultats.....	43
DISCUSSION	44
CONCLUSION	47
ANNEXES	48
BIBLIOGRAPHIE	54
ABSTRACT	59

LISTE DES ABREVIATIONS

- 3C : Centres de Coordination en Cancérologie
- ADN: acide désoxyribonucléique
- AFU : Association Française d'Urologie
- ASCO : American Society of Clinical Oncology
- BAP1 : BRCA1 Associated Protein 1
- BHD : Birt Hogg Dubé
- BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
- CARARE : Cancer Rare du Rein
- ccRCC : Carcinome Rénal à Cellules Claires
- ChRCC : Carcinome Rénal Chromophile
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- CIM10 : Classification internationale des maladies 10ème révision
- CPTS : Communauté Professionnelle Territoriale de Santé)
- DAC; dispositifs d'appui à la coordination
- DCC : Dossier Communicant de Cancérologie
- DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
- EAU : European Association of Urology
- FH: Fumarate Hydratase
- Francim : Réseau français des registres des cancers
- GLOBOCAN : Global Cancer Observatory : registre dirigé par l'OMS pour informer et favoriser la recherche.
- HIF: Hypoxia-inducible factors
- HLRCC : Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer
- HTA : Hypertension Artérielle
- IGF1 : Insulin Like Growth Factor 1
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IMDC : International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
- INCa : Institut National du Cancer
- IRC: Insuffisance rénale Chronique
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- MITF : Melanocyte Inducing Transcription Factor
- mTOR: mechanistic Target Of Rapamycin
- NC : Nouveaux Cas
- OS: Survie Globale
- PA : Paquet Année
- Pi3K/AKT : Phosphoinositide 3-kinase/protéine kinase B
- pRCC: Carcinome Papillaire Rénal
- PTEN : Phosphatase and TENsin homolog
- RCC: Carcinomes à cellule Rénal
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RRC : Réseaux Régionaux de Cancérologie
- SDD : Succinate déshydrogénase
- SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results (program)
- TCGA : The Cancer Genome Atlas
- TDAH : Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité
- TNF α : Tumour Necrosis Factor alpha
- TP53 : Tumor Protein 53
- TRACERx : TRACKing Cancer Evolution through therapy
- TSM : Taux (d'incidence ou de mortalité) standardisé sur la population mondiale
- VADS : Voies aérodigestives supérieures
- VEGF: Vascular endothelial growth factor
- VHL : von Hippel Lindau
- WHO: Organisation mondiale de la santé

INTRODUCTION

I. Un point sur l'épidémiologie

Le cancer du rein représente 3,3 % des cancers de l'adulte dans le monde soit une prévalence de près d'1 / 200 000 patients. C'est le 7^{ème} cancer tout confondu. (1)

L'âge médian au diagnostic est 66 ans chez l'homme et 69 ans chez la femme. Le sex ratio est de 2,4H/F.

A. Incidence

Le cancer du rein représente, plus précisément, le 6^{ème} cancer chez l'homme, et le 9^{ème} chez la femme en termes d'incidence. Une constante augmentation de son incidence se dessine à travers le monde. Le registre GLOBOCAN (base de données en ligne de l'OMS fournissant des statistiques mondiales concernant le cancer et des estimations sur l'incidence et la mortalité pour 36 types de cancers dans 185 pays) témoigne de 338 000 nouveaux cas pour l'année 2012. (2) Son actualisation en 2020 en décompte 438 000.(3) Cette augmentation d'incidence n'est que partiellement expliquée par l'augmentation de la population mondiale.

Le risque cumulé de cancer du rein à 75ans est de 0,5% (0, 7% chez l'homme et 0,3% chez la femme). Pour comparaison, les risques cumulés du cancer du poumon, du sein et du colon sont respectivement de 2,7%, 4,6% et 2%.

Il existe une grande disparité dans la distribution géographique, avec une nette prédominance dans les pays développés. Le taux d'incidence est de 12,6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme dans les pays développés versus 3,4 dans les pays les moins développés.

Les raisons avancées pour expliquer cette différence sont : (4)

- Une exposition plus importante aux facteurs de risque avérés du cancer du rein dans la population développée. En effet le tabac, l'HTA, le surpoids et l'inactivité sont des fléaux bien plus importants dans les pays développés. (5)
- Un recours plus courant à des examens d'imagerie avec en corollaire des diagnostics fortuits. (6)
- Un moins bon rapport des cas incidents et des décès dans les pays les moins développés. L'absence d'infrastructures dans les zones rurales éloignées, le manque de recours aux soins par faute d'argent et l'attribution de la mortalité à d'autres causes par absence de confirmation de diagnostic entraînent des dérives déclaratives importantes. Dans les pays au niveau économique plus élevé la mise en place de registres des cancers a permis d'améliorer le risque de sous déclaration.

L'augmentation de l'incidence est également observée en France. Elle passe de 6077 nouveaux cas en 1990 à 15323 cas en 2018 soit une augmentation de +152%.(7) Cette franche augmentation n'est pas complètement expliquée par l'évolution démographique et le vieillissement de la population. Le taux d'incidence (TSM) a une augmentation annuelle moyenne de +1,7%/an dans la période 1990 – 2018. (Figure 1)

En région Occitanie, sur la période 2007 à 2016, le nombre de nouveaux cas par an est estimé à 804 diagnostics chez l'homme et 375 chez la femme. (8) (annexe 1 et 2) Ce taux est l'un des plus élevé en France. (9)

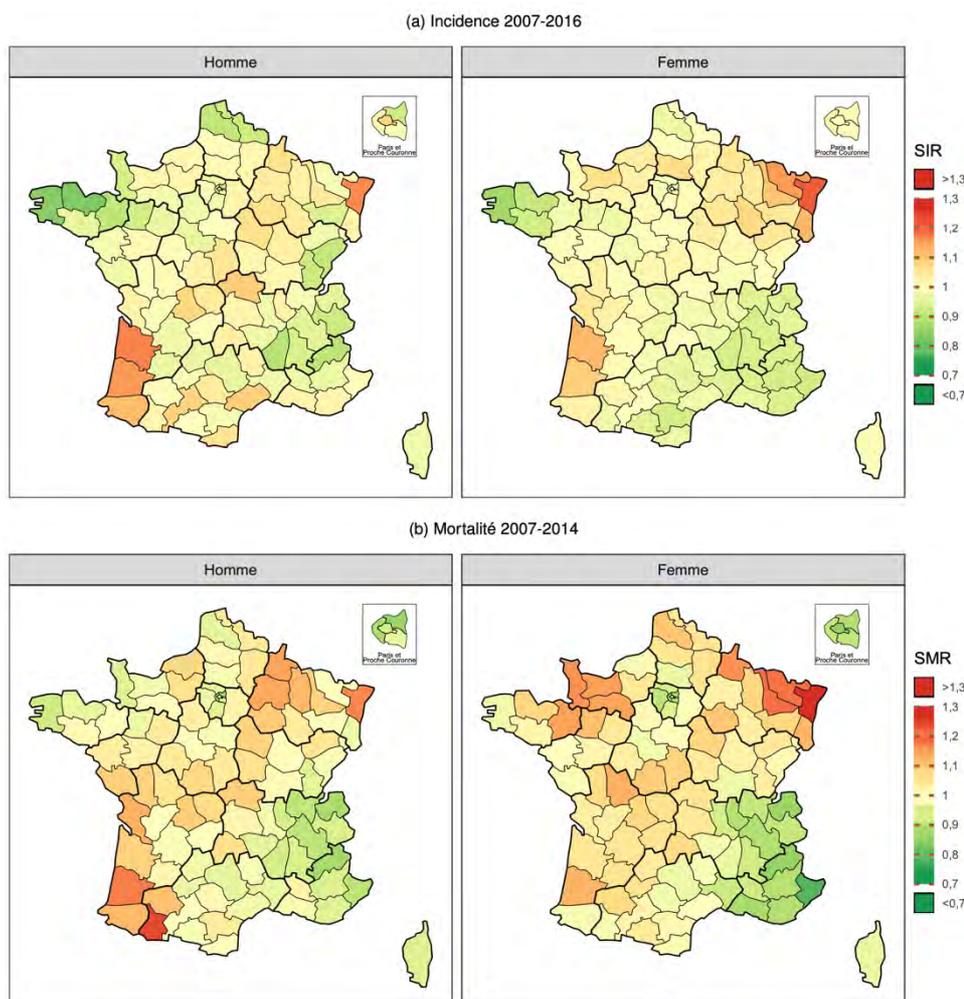


Figure 1: rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) lissés, par sexe et département de France métropolitaine entre 2007 et 2014

B. Mortalité

L'actualisation du registre GLOBOCAN en 2020 témoigne d'une mortalité de 179 368 personnes, ce qui en fait le 16^{ème} cancer en termes de mortalité dans le monde. (10) 145 000 décès avait été recensés en 2012. L'augmentation de la mortalité est inférieure à celle de l'incidence. Cela s'explique à la fois grâce à une meilleure efficacité des traitements et grâce aussi à des diagnostics établis à un stade plus précoce.

En France, il existe une tendance à la baisse de la mortalité, qui s'observe principalement chez les jeunes. (4)

C. Facteurs de risque

La preuve d'un facteur de risque du cancer du rein est compliquée à établir. L'intrication de ces facteurs entre eux les rend difficilement individualisables. Les facteurs de risques ont généralement été étudiés sans distinction des sous types histologiques rénaux. La répartition habituelle des différents sous types histologiques est marquée par une très nette prédominance des carcinomes à cellules claires. Les études de facteurs de risque se sont concentrées principalement sur les carcinomes à cellules claires ou sur les carcinomes rénaux, sans distinction histologique. A notre connaissance, il n'y a pas eu d'études pour individualiser les facteurs de risque dans les autres sous types. Les

différences des voies de cancérogénèse, de la présentation clinique et des sujets atteints font que ces facteurs de risque sont à prendre avec précaution pour les autres sous types histologiques.

A ce jour, il existe 3 facteurs de risque confirmés : le tabac, l'HTA et l'obésité ; Les autres facteurs de risque supposés sont l'insuffisance rénale chronique, la consommation d'alcool, la sédentarité et l'exposition au trichloroéthylène.(11)

1. *Tabac :*

Le tabac est le principal facteur de risque de cancer du rein, retrouvé dans l'ensemble des études. Contrairement aux mécanismes de cancérogénèse évoqués dans le cancer du poumon, des VADS par action directe, le processus pour le cancer du rein est différent. Il serait dû à un état d'hypoxie chronique, à l'exposition chronique aux NO ou aux maladies pulmonaires induites par le tabac tel que la BPCO. Cet Hypoxie entraînerait une cascade d'activation de la voie HIF.

Il existe une relation dose dépendante avec une augmentation de risque de 1.60 (95% CI = 1.21–2.12), 1.83 (95% CI = 1.30–2.57), et 2.03 (95% CI = 1.51–2.74) respectivement pour les fumeurs d'un, 1 paquet et 2 paquets par jours (12)

Cette augmentation est réversible, avec un bénéfice au sevrage du tabac pour les patients ayant arrêté de fumer depuis au moins 10 ans. (12). Il semblerait que la poursuite du tabac durant le traitement du cancer du rein métastatique donne une moins bonne réponse aux traitements. (13,14)

2. *Obésité :*

A ce jour, l'obésité est considérée comme le deuxième facteur de risque dans l'ensemble des cancers. Ce facteur tend à devenir le premier à l'horizon 2025-2030. Aux États Unis , 40% de tous les cancers sont estimés être liés à l'obésité (15). Près de 25% des cancers du rein seraient liés au surpoids et à l'obésité. (16)

La physiopathologie est complexe. Elle fait intervenir principalement l'inflammation chronique (17–19), la voie de l'IGF1 et du TNF α . La voie de l'IGF1 entraîne une hyperactivation des voies Pi3K/AKT et mTOR/cylineD1 induisant la prolifération cellulaire, une hyper angiogenèse qui bloque l'apoptose. (20–22)

Face à des personnes de poids normal, les personnes avec un IMC > 30 kg/m² ont 1,60 fois plus de risque de présenter un cancer du rein(22). Un gain d'IMC de 5kg/m² augmente le risque de 1,24(23)(17)

De manière paradoxale, l'obésité augmente le risque de cancer du rein mais semble être également un facteur pronostic important dans le cancer du rein métastatique et non métastatique. L'étude de la Cohorte IDMC en 2016 montre une nette amélioration de l'OS chez les patients métastatiques dont l'IMC est > 30 (24) quel que soit le traitement reçu. Cependant celle-ci reste exploratoire et à confirmer grâce à d'éventuelles grandes études prospectives. (25)

3. *HTA :*

L'Épic Cohort représente une cohorte de près de 500 000 patients européens recrutés entre 1992 et 1998. Le risque de RCC chez les patients ayant la tension la plus élevée (> 220mmHg) est quasi doublée par rapport aux patients ayant la tension la plus basse (< 120 mmHg) avec une nette majoration du risque à partir d'une TA > 160mmHg (26) (facteur de risque indépendant du sexe, du statut tabagique et du poids).

L'usage de médicaments antihypertenseurs avec un bon contrôle tensionnel semble avoir un effet protecteur. Une HTA non traitée ou non contrôlée, est associée à un plus grand risque de cancer du rein qu'une hypertension contrôlée par un traitement. (17,26)

L'un des mécanismes avancés serait dû à l'hypoxie chronique des reins. Celle-ci entraîne une hyperexpression de HIF et du VEGF intervenant dans la carcinogénèse rénale. (27)

L'HTA et l'obésité sont des facteurs de risques indépendants et se potentialisent l'un l'autre. (28)

4. *Autres Facteurs de risques débattus :*

Le diabète et l'IRC terminale sont souvent rapportés dans les études observationnelles, mais pour le moment, il n'a pas été possible de les dissocier en tant que facteur de risque avérés. Ils sont souvent associés chez les patients obèses et hypertendus.

Certains toxiques présents dans l'environnement sont également rapportés comme carcinogènes probables, en particulier le trichloréthylène. C'est un solvant chloré utilisé principalement pour le dégraissage et le nettoyage des métaux. Il est aussi utilisé dans l'industrie du caoutchouc, des produits d'entretien, des peintures et vernis, etc. Il est considéré comme un cancérigène avéré pour l'homme (groupe 1 du CIRC) pour le cancer du rein.

D'autres substances présentes en milieu professionnel sont suspectées d'être des facteurs de risque de cancer du rein : le cadmium, l'arsenic (cancérigènes avérés pour d'autres localisations de cancer), les procédés d'imprimerie (groupe 2B), les dérivés pétroliers, les fluides de coupes, Les huiles pétrolières, etc....

Remarque: la littérature rapporte quelques facteurs protecteurs, tel que la consommation d'alcool modérée, la pratique d'une activité physique et la consommation de légumes et fruits.

Les prédispositions héréditaires sont un facteur de risque de cancer du rein dans 3 à 6% des cas. Elles seront abordées dans un autre chapitre.

II. Clinique

Les signes cliniques principaux associent une hématurie, de la douleur, et une masse du flanc en cas de grosse tumeur. Un syndrome paranéoplasique est fréquemment associé.

Le diagnostic du cancer du rein est le plus souvent de découverte fortuite au cours d'une imagerie effectuée pour d'autre bilan clinique. Le bilan local et d'extension est l'uroscanner en l'absence d'altération de la fonction rénale. 20% des patients sont diagnostiqués au stade métastatique d'emblée. Le stade TNM permet une classification pronostique des tumeurs rénales (annexe 3)

La prise en charge est principalement chirurgicale en cas de diagnostic à un stade précoce. La néphrectomie partielle est la règle en l'absence d'envahissement locorégional.

Dans le cas des maladies métastatiques, la prise en charge thérapeutique a considérablement changé ces presque vingt dernières années, grâce à une meilleure compréhension des voies pronocogéniques (notamment la voie VHL) et la confirmation du caractère immunogénique de cette tumeur. Avec pour conséquence l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique, permettant la modification radicale du pronostic (29–31)

Les modalités de la prise en charge sont parfaitement codifiées. (32,33)

III. Anatomopathologie

Les primitifs rénaux ne représentent pas une seule maladie homogène mais un ensemble hétérogène de cancers. En effet chaque histologie correspond à des variations génétiques, cliniques et pronostiques différentes.

La classification histologique des tumeurs rénales a beaucoup évolué ces dernières années. La première classification date de 1981. Elle ne distinguait, alors, que 2 groupes : le carcinome rénal à cellule claire et les autres histologies non à cellules claires. Par la suite, plusieurs classifications se sont succédées avec la description de nouveaux sous type histologiques.

Ils sont classés selon des critères morphologiques et microscopiques par l'Organisation mondiale de la Santé. La dernière classification éditée date de 2016, révisant la précédente de 2004. (34)

A. Classification OMS (WHO) 2016 des tumeurs rénales

Elle intègre cinq nouvelles entités dans les tumeurs rénale basées sur des données intégrant les caractéristiques génétiques et moléculaires des tumeurs du rein. Des concepts développés dans la classification OMS 2004 ont pu être revus et développés grâce au recul pris pendant les 10 années écoulées depuis la dernière classification.

Renal cell tumours	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3 ¹
Multilocular clear cell renal cell carcinoma	8310/3
Papillary renal cell carcinoma	8260/3
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3
Carcinoma of the collecting ducts of Bellini	8319/3
Renal medullary carcinoma	8319/3
Xp11 translocation carcinomas	
Carcinoma associated with neuroblastoma	
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3
Papillary adenoma	8260/0
Oncocytoma	8290/0

Figure 2 : Classification histologique OMS 2016 des tumeurs épithéliales du rein

Les nouvelles entités dans la classification OMSO 2016 (34) sont :

- Carcinome rénal associé à la hLRCC
- Carcinome lié à un déficit en succinate déshydrogénase
- Carcinome tubulo-kystique
- Carcinome associé à une maladie kystique acquise
- Carcinome papillaire à cellules claires
- Carcinome rénal avec translocation des gènes de la famille TFE (Famille *MIT*)

Elle reconnaît ainsi des altérations moléculaires tumorales pathognomoniques à certains sous types de RCC :

- Carcinome avec translocation des gènes de la famille TFE (famille MIT).
- Carcinome lié à un déficit en succinate déshydrogénase (déficient SDH)
- Carcinome rénal associé à un déficit en Fumarate Hydratase (Famille hLRCC)

Elle confirme aussi l'utilisation du grade nucléolaire selon l'ISUP « Four Tiered WHO/ISUP grading system » pour classer la tumeur à la place de l'ancien grade selon Fuhrman. Ce grading est basé essentiellement sur la description du nucléole en fonction du grossissement (grade 1 : pas de nucléole visible au x400, grade 2 : nucléole visible au grossissement x 200, grade 3 : nucléole visible au grossissement x100, grade 4 : composante sarcomatoïde/rhabdoïde et/ou atypies très sévères). A l'heure actuelle, il est validé uniquement pour le grading du Carcinome à cellules claires (ccRCC) et du carcinome papillaire (pRCC).

B. Carcinome rénal à cellules claires (ccRCC)

Il s'agit de la forme histologique la plus fréquente. Il représente près de 70 à 80 % des RCC. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans, principalement chez l'homme. Moins de 5% des cas sont diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique.

1. Description macroscopique

La tumeur est développée aux dépens du cortex rénal et apparaît typiquement nodulaire, bien limitée, faisant protrusion dans le parenchyme rénal sain. Elle est habituellement accompagnée d'une pseudo capsule. Cette tumeur est classiquement de couleur jaunâtre (du fait de leur contenu riche en lipides intra-cytoplasmiques) . (35)

La taille moyenne de découverte est d'environ 7 cm.

Elles sont majoritairement isolées et unilatérales dans les cas sporadiques. La découverte d'une tumeur bilatérale ou plurifocale, un âge de découverte jeune doit faire suspecter un syndrome héréditaire. La présence de kystes intra-tumoraux peut orienter également vers une maladie de Von Hippel Lindau.

2. Description microscopique

L'architecture est hétérogène et variable : massive, en nids, tubulaire, en nappe voir papillaire. Elle associe des cellules claires ou plus éosinophiles (notamment dans les secteurs de haut grade). Le stroma peut être plus ou moins abondant avec fréquemment des remaniements fibro-hyalins et une riche vascularisation caractéristique qui peuvent aider au diagnostic. On note également fréquemment des remaniements hémorragiques et des macrophages tatoués d'hémosidérines. Le stroma peut être plus ou moins riche en éléments inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes et histiocytes). Les cellules tumorales possèdent un cytoplasme clair qui est optiquement vide du fait d'une richesse du cytoplasme en glycogènes et lipides, détruits au décours des techniques habituelles de fixations en histologie.

L'Immunohistochimie est un outil diagnostique complémentaire notamment dans les formes atypiques. Les cellules tumorales des ccRCC sont typiquement : CAIX+ (>90% des cas), CD10+ (86% des cas), Vimentine et EMA + dans la moitié des cas. Elles sont classiquement CK7 – (bien qu'une positivité hétérogène soit décrite dans 20 à 30% des ccRCC). Enfin en cas de doute, l'origine rénale primitive peut être confortée par la positivité de PAX8 (33).

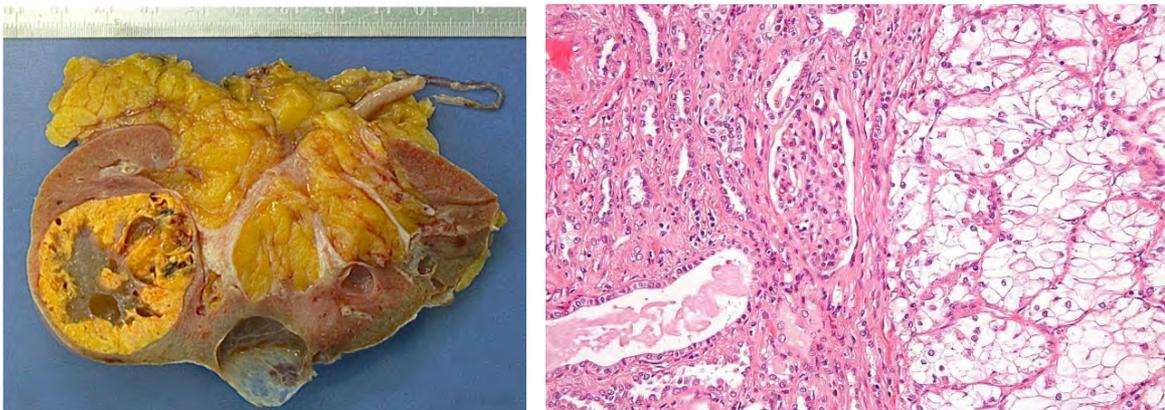


Figure 3: aspect macroscopique et examen microscopique d'un ccRCC: présence typique des cellules optiquement vides (à gauche)

Outre le stade pTNM, les critères histologiques pronostiques du ccRCC qui doivent apparaître dans le compte rendu d'anatomopathologie sont :

- Le grade nucléolaire selon l'ISUP,
- La présence ou non d'une composante sarcomatoïde et/ou rhabdoïde,
- La présence ou non de nécrose tumorale et la présence d'embolies tumorales vasculaires.

C. Carcinome papillaire (pRCC)

C'est la 2^{ème} forme histologique la plus fréquente. Elle représente 10 à 15% des RCC. La distribution en termes d'âge et de sexe est similaire à celle du carcinome à cellules claires.

1. Description macroscopique

Il s'agit de tumeurs développées aux dépens du cortex rénal., apparaissant comme des masses plus ou moins kystiques avec de nombreuses plages de nécroses ou d'hémorragie. Une atteinte bilatérale ou multifocale est beaucoup plus fréquente dans les carcinomes papillaires que dans le reste des autres tumeurs.

2. Description microscopique

Elles se caractérisent par une prolifération tumorale d'architecture papillaire et/ou tubulo-papillaire avec des axes fibrovasculaires. Ils comportent très fréquemment des amas de lipophages (macrophages chargés en graisse). Il s'y associe souvent des remaniements nécrotiques avec des cristaux de cholestérols ainsi que des remaniements inflammatoires chroniques (35).

Sur le plan immunohistochimique, les carcinomes papillaires ont un profil classique : PAX8+, CK7+, P504s+, CA9IX -, Vimentine +.

Il s'agit toutefois d'un sous-groupe hétérogène de tumeurs rénales avec le dénominateur commun d'une architecture papillaire. Il existe 2 variantes histologiques qui représentent deux phénotypes différents. (38). Il existe cependant des chevauchements morphologiques et certaines tumeurs papillaires peuvent être hétérogènes et composées à la fois de zones « type 1 » et de zone « type 2 ».

Cette classification démontre la difficulté à classer près de 20% des carcinomes papillaires. Il existe des tentatives de nouvelles classifications s'appuyant sur les caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques mais également moléculaires. Elles ne sont pas validées à l'heure actuelle.

a) Carcinome Papillaire de type 1

Il est caractérisé par une prolifération papillaire avec une disposition unistratifiée des cellules le long de la membrane basale et des axes riches en lipophages. Les cellules sont classiquement basophiles ou plus clarifiées, de petites tailles et souvent associées à un bas grade nucléolaire (1-2). Sa présentation est multifocale ou bilatérale dans 15 à 30% des cas.

b) Carcinome Papillaire de type 2

La prolifération papillaire montre une disposition plus désorganisée, avec une disposition pluristratifiée des cellules le long des papilles. Les axes papillaires sont moins riches en lipophages. Les cellules sont de plus grandes tailles avec des cytoplasmes plus éosinophiles et classiquement associées à un grade nucléolaire plus élevé (grade 3-4).

3. *Caractéristiques cliniques*

Les formes non métastatiques des carcinomes papillaires ont un meilleur pronostic que le ccRCC. Dans les formes métastatiques, le pronostic est considéré équivalent entre les papillaires de type 1 et les ccRCC mais le pronostic est plus défavorable pour les types 2. (41) (42)
L'atteinte bilatérale dans le carcinome papillaire de type 1 est souvent métachrone, impliquant une surveillance à long terme des patients.

Des essais cliniques sont en cours actuellement pour évaluer l'intérêt des anti MET (Crizotinib, Tepotinib, Capmatinib) dans les carcinomes papillaires ayant une altération du gène MET.

D. Carcinome chromophile (chRCC)

Il s'agit de la 3^{ème} entité la plus fréquente avec près de 5 à 7% des cas. Elle est diagnostiquée principalement chez la femme jeune à un stade précoce. Sa présentation au stade métastatique est extrêmement rare.

Cette tumeur se développe aux dépens des cellules du néphron distal à l'opposé des ccRCC développées aux dépens des tubules proximales.

Le pronostic du carcinome chromophile est meilleur que le ccRCC à un stade localisé mais le rejoint à un stade métastatique. (45)

1. *Description macroscopique*

Il s'agit généralement d'une tumeur arrondie, homogène et bien limitée avec très peu de nécrose ou de remaniements hémorragiques. Son aspect macroscopique se rapproche de l'oncocytome. Sa taille médiane au diagnostic est de 6 cm, et le plus souvent sans capsule.

2. *Description microscopique*

L'architecture tumorale la plus souvent observée est faite de larges alvéoles, massives ou en nids de cellules séparées par de fines cloisons fibrovasculaires. On retrouve 2 types de cellules tumorales prépondérantes : les cellules d'aspect « classique » et les cellules d'aspect « éosinophile ».

Du fait de la présence d'atypies cyto-nucléaires inhérentes au carcinome chromophile et sans lien avec le pronostic, le grade selon l'ISUP n'est pas applicable et non recommandé par l'OMS dans ces tumeurs.

En immunohistochimie, les cellules tumorales sont généralement PAX8+, CK7+, Vimentine – et c-Kit (CD117)+ (36). A l'inverse, de l'oncocytome, qui représente le diagnostic différentiel sur le plan histologique, qui lui est classiquement CK7-.

E. Oncocytome

Il s'agit d'une tumeur bénigne qui représente 5 à 7% des tumeurs rénales. Le diagnostic est porté chez des patients plus âgés, aux alentours de la septième décennie.

Le pronostic de l'oncocytome est favorable. Il est considéré comme une tumeur d'évolution « bénigne ».

1. *Description macroscopique*

Il s'agit d'une tumeur ronde, de couleur brunâtre, bien limitée sans remaniement hémorragique ou nécrotique. La présence d'une cicatrice fibreuse centrale est caractéristique de l'oncocytome (figure 4) . (46)

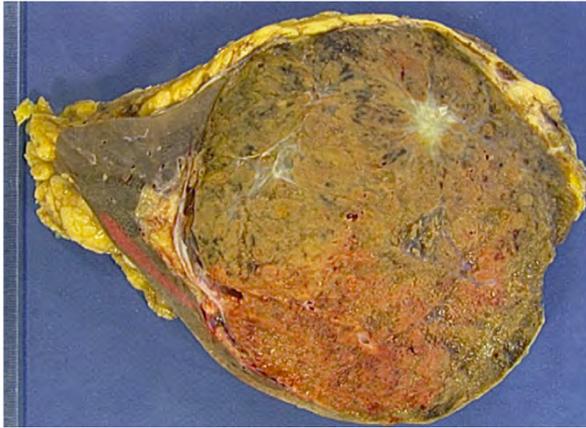


Figure 4 présence d'une cicatrice centrale évocatrice d'une croissance lente (oncocytome)



Figure 5 tumeur chamois, multilobée et bien limitée évoquant un oncocytome ou un Carcinome Chromophile

2. Description microscopique

Le profil immunohistochimique montre une positivité de PAX8, de c-kit (cd117) et de la e-cadhérine, et une négativité de la Vimentine (36). CK7 est classiquement négative, ce qui le différencie du ChRCC. Il est cependant difficile dans certains cas de le différencier du ChRCC. La coloration du fer de Hale montre un marquage différent dans l'oncocytome et le ChRCC pouvant apporter une aide au diagnostic.

Dans les années à venir, la classification des tumeurs éosinophiles du rein, englobant le ChRCC et l'oncocytome va vraisemblablement évoluer. De nouvelles entités ont été décrites récemment dans la littérature, tel que le « Low grade Oncocytic Tumor » (47) et le carcinome rénal à cellules éosinophiles inclassées de bas grade.(48)

F. Variantes communes à tous les carcinomes rénaux

Il existe 2 variantes principales : la variante sarcomatoïde et la variante rhabdoïde.

Ces variantes ne sont pas considérées comme des sous types histologiques particuliers. Elles sont communes à l'ensemble des primitifs rénaux.

L'incidence est d'environ 3 à 7% des RCC.

Il s'agit surtout d'un indicateur de mauvais pronostic.

IV. Caractéristiques cytogénétiques

Les mécanismes de cancérogénèse dans les carcinomes rénaux sont liés à des mutations somatiques dans certaines voies de signalisations cellulaires. L'atteinte de ces voies de signalisations est différente dans chacun des sous types histologiques précédemment décrits. Elles ont été principalement étudiées dans le cadre du carcinome à cellules claires..

A l'initiatives de séquençage à grande échelle, telles que le Atlas du Genome du Cancer (TCGA) et le Consortium International du Génome du Cancer (ICGC), qui ont profilé des milliers de tumeurs

primaires à travers de nombreux types de cancer, a permis de mieux comprendre les caractéristiques moléculaires et les voies de cancérogénèse.

Nous allons aborder dans ce chapitre les caractéristiques cytogénétiques somatiques des différents sous types histologiques rénaux et nous verrons dans le chapitre suivant leurs impacts dans les voies de signalisation concernées.

A. Caractéristiques cytogénétiques du ccRCC

L'altération majeure et la plus précoce de l'oncogenèse des ccRCC est la perte du bras court du chromosome 3 (3p) trouvée dans près de 90% des cas. La perte du 3p est l'évènement « driver » le plus précoce arrivant principalement dans l'adolescence. Le deuxième évènement est la mutation/perde de l'allèle restant du gène VHL par hyper méthylation, délétion ou mutation somatique.

L'étude TRACERx Rénal a montré également un réarrangement entre les bras courts du chromosome 3 et le bras long du chromosome 5 par un phénomène de chromotripsis. Ce phénomène, qui a lieu au cours d'un seul évènement cellulaire, entraîne un processus mutationnel massif dans lequel un ou plusieurs chromosomes subissent plusieurs cassures simultanément, les fragments résultants étant joints dans un ordre aléatoire. (49) Les conséquences de ce remaniement sont la perte d'une copie du 3p et le gain d'une copie de 5q. Le chromosome 3 est porteur des gènes PBRM1V, SETD2 et BAP1 également impliquées dans le ccRCC.

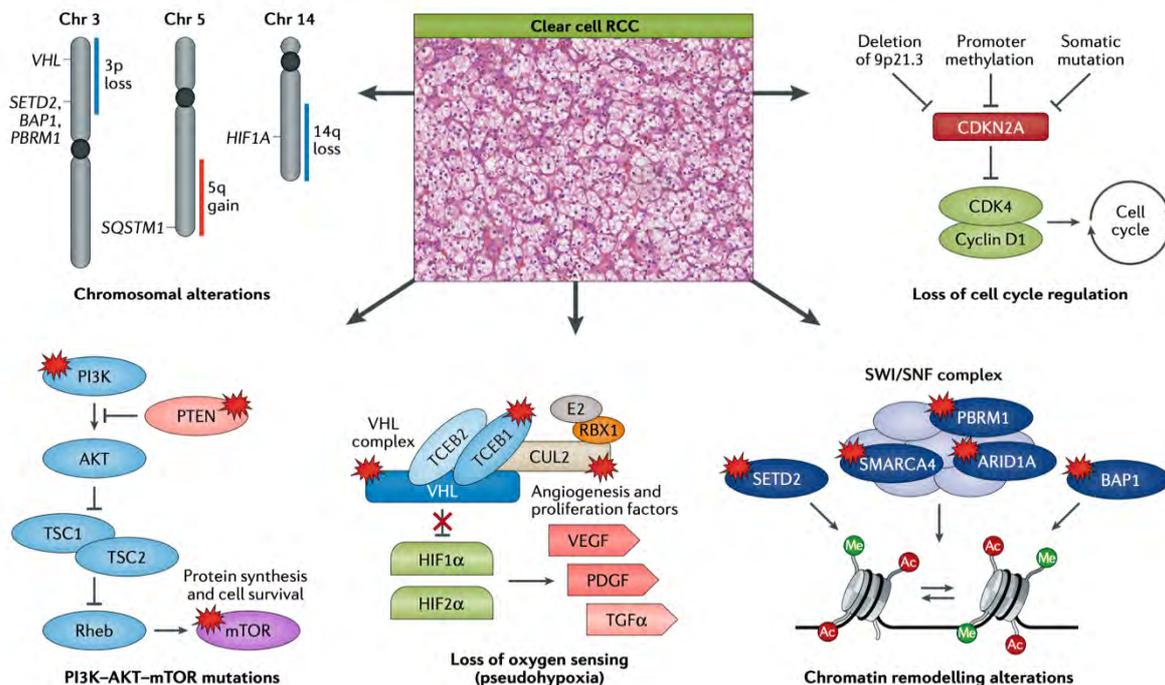


Figure 6 : principales altérations moléculaires dans le ccRCC

Des modèles moléculaires sont également à l'étude pour expliquer la transition vers des maladies métastatiques ou plus ou moins agressives avec l'évolution vers la variante sarcomatoïde et rhabdoïde. De multiples mutations additionnelles sont retrouvées en particulier au niveau des gènes TP53, PTEN et RELN. (35)

B. Caractéristiques cytogénétiques du pRCC

Les carcinomes papillaires de type 1 présentent principalement des altérations au niveau du gène MET. Des mutations, des délétions, une amplification de MET ou des gains de copies du chromosome 7 (encodant le gène MET entre autres) sont retrouvés dans 80% des cas. (39) L'hyperactivation de MET permet la multiplication cellulaire, l'angiogenèse et la dissémination cellulaire via les voies principalement de RAS, Pi3K /AKT/mTOR et stat3.

Les autres anomalies moléculaires retrouvées sont une trisomie 7 ou 17, une perte des chromosomes 2,3,12,16 ou 20, et une perte du Y chez l'homme. Le Chromosome 7 est particulièrement important car il est aussi porteur des gènes BRAF, EGFR et PMS2, gènes clés en oncologie.

Le carcinome papillaire de type 2 semble être une maladie plus hétérogène avec 3 clusters génétiques différents : mutation dans le gène FH (encodant la protéine FH intervenant dans le cycle de Krebs et qui a un rôle dans la réparation de l'ADN), dans le gène CDKN2A (gène suppresseur de tumeur encodant la protéine p16) et SetD2 (suppresseur de tumeur). La mutation de MET est également retrouvée dans un certain nombre de cas (40).

Quelques carcinomes de type 2 ont une fusion du gène TFE3 ou TFEB avec différents partenaires (PRCC, RBM10, DVL2, etc.). Ces fusions entraînent une activation non contrôlée des facteurs de transcription MITf impliqués dans la croissance cellulaire et le métabolisme cellulaire.

Enfin, certaines mutations sont communes. Ainsi des mutations dans la voie de signalisation Hippo impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose sont retrouvées. La perte de CDKN2A est retrouvée dans l'ensemble des pRCC, mais de manière plus importante dans les carcinomes papillaires de type 2 (20 vs 5%). La perte de CDKN2A entraîne une hyperactivation du cycle cellulaire. C'est un facteur de mauvais pronostic dans le carcinome papillaire de type 2.

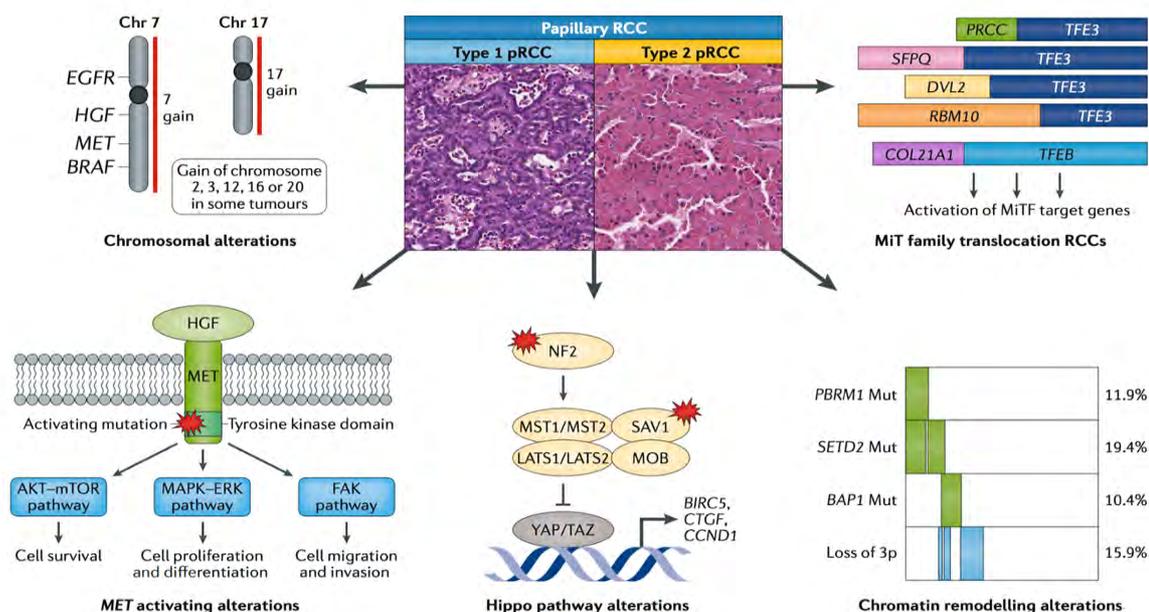


Figure 7 Principales altérations moléculaires dans le pRCC

C. Caractéristiques cytogénétiques ChRCC

Les carcinomes chromophobes sont reconnus pour avoir un modèle unique de perte complète d'une copie des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13 et 17. La recherche de ces pertes par étude moléculaire en CGH array peut apporter une aide au diagnostic en routine car elles ne sont pas observées dans l'oncocytome.

L'analyse initiale du TCGA retrouve ce modèle dans 86% des cas. Il entraîne des anomalies dans les gènes de la Telomérase Reverse Transcriptase (TERTp) amenant à une hyperexpression de la télomérase. L'augmentation de son activité prévient la dégradation de l'extrémité des chromosomes, nécessaire dans la multiplication cellulaire rapide et l'immortalité cellulaire.

Dans l'analyse TCGA, on retrouve également la présence d'une mutation de p53 dans 30% des cas et de PTEN dans 8% des cas. Comme dans le ccRCC et le pRCC, on peut observer la perte de CKDN2A dans près de 20% des cas. Elle est corrélée avec un pronostic plus sombre. (43) La perte de HNF1B et la mutation TP53 entraîne une évolution vers un phénotype plus agressif. (44)

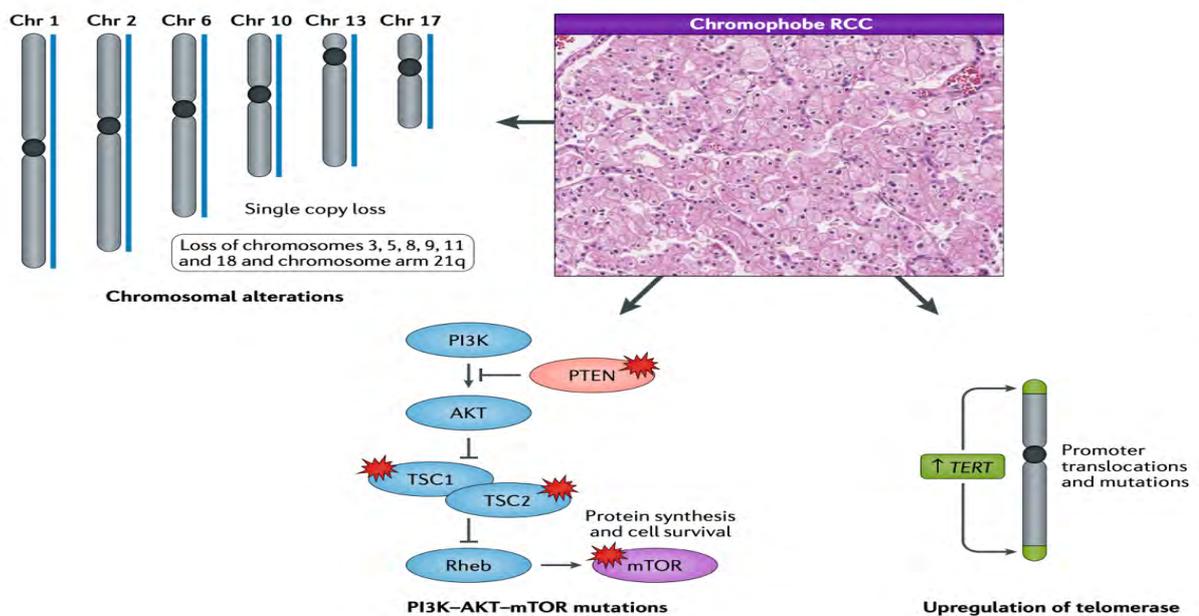


Figure 8 Principales altérations moléculaires dans le chRCC

D. Caractéristiques cytogénétiques de l'oncocytome

Sur le plan moléculaire, les oncocytomes présentent, dans environ 30% des cas, un réarrangement du gène CCND1. Il peut être mis en évidence par analyse moléculaire en hybridation in situ (FISH). Ce réarrangement n'est pas décrit dans les ChRCC.

L'analyse moléculaire en CGHa montrant un profil globalement simple dans l'oncocytome.

V. Voies de signalisation impliquées

La physiopathologie dans les carcinomes rénaux a été principalement étudiée dans les carcinomes à cellules claires. L'étude de ces voies outre les implications dans la compréhension de l'oncogenèse peut également avoir un impact en thérapeutique avec le développement de traitements ciblés.

A. Rôle du VHL

De nombreuses études retrouvent une perte biallélique du gène VHL dans 90% des ccRCC. Le gène VHL est situé sur le chromosome 3 dans le locus p25-26. La protéine VHL agit comme une protéine suppressive de tumeur. Elle interagit sur un ensemble de mécanismes cellulaires comme l'apoptose, la senescence cellulaire, l'activité NFκB, et la transcription de l'ADN via l'ubiquitination de la RNA polymérase II. (50)

Des études expérimentales ont montré que la réinjection de gènes VHL wild type dans des lignées cellulaires déficientes en VHL permettait de limiter la croissance de ces lignées cellulaires.

Cependant, la perte de VHL n'est pas la seule prérogative à la transformation d'une cellule normale en cellule de RCC. D'autres altérations dans les gènes de régulation de l'épigénétique (PBRM1, BAP1, SETD2), des gènes impliqués dans le cycle génétique (TP53, CDKN2A, et MYC), ou de la voie Pi3K (PIK3CA, PTEN, MTOR, et TSC1) surviennent de manière récurrente.

B. Voie HIF

Parmi les nombreuses fonctions attribuées à la protéine VHL, son action sur HIF est la plus liée au développement du carcinome à cellules claires

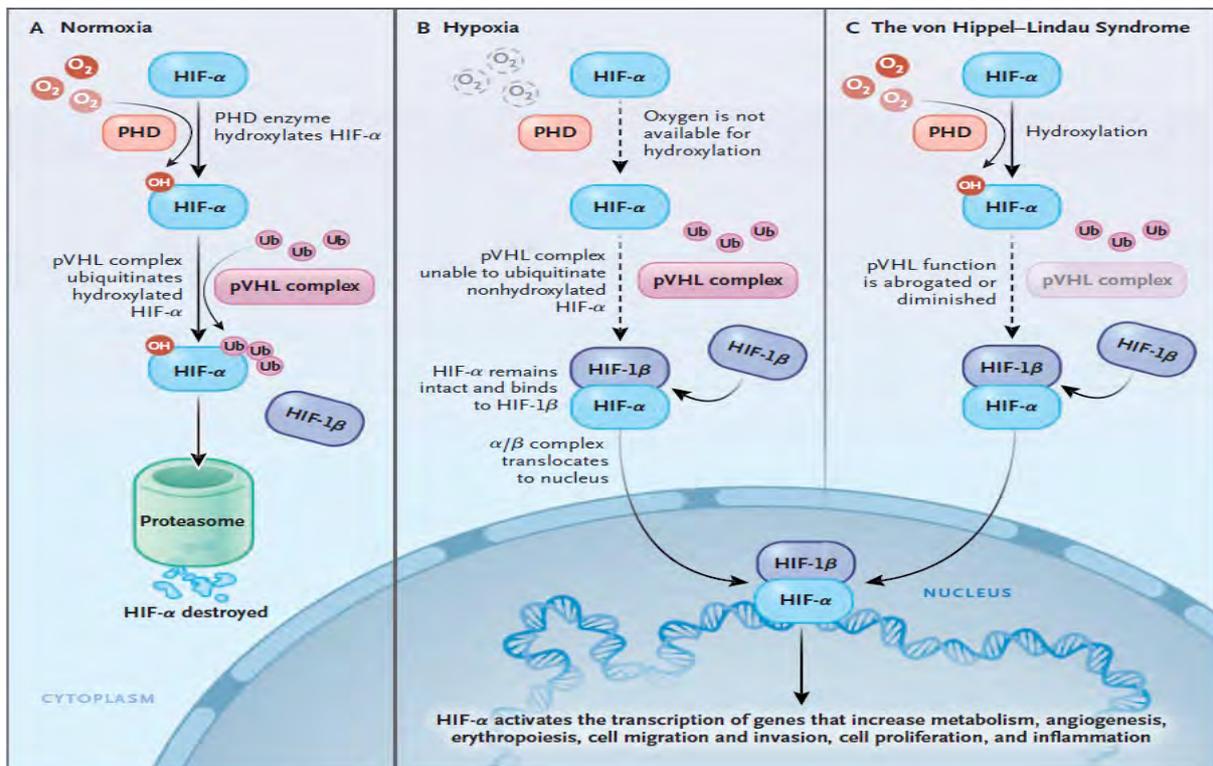


Figure 9 Voie HIF

La protéine VHL fonctionne comme la sous-unité de reconnaissance d'une ubiquitine E3 ligase qui cible le HIF-1 α et HIF-2 α pour le dégrader dans le protéasome. La mutation bi allélique de VHL entraîne une stabilisation de HIF et son accumulation intracellulaire. (51)

HIF (Hypoxia Induced Factor) est un hétérodimère composé d'une sous unité HIF1 α instable et d'une sous unité HIF1 β stable. Il est un facteur de transcription permettant de réagir au stress hypoxique. En situation de normoxie, HIF1 α est très instable et rapidement dégradé grâce à l'activité Ubiquitine Ligase E3 de la protéine VHL. La mutation bi allélique de VHL entraîne un défaut de dégradation de HIF, son accumulation intracellulaire et son activation qui va coordonner l'induction de plusieurs gènes impliqués dans la stimulation de l'angiogenèse (VEGF, PDGFR) de l'érythropoïétine (EPO) et de la glycolyse anaérobie.(52,53) L'hyperexpression de PDGF et VEGF stimule la néoangiogenèse, voies importantes de la cancérogénèse. (51)

C. Activation de la voie mTOR/PI3K

Il s'agit de la seconde voie majeure impliquée dans la carcinogénèse rénale. L'activation de mTOR est présente dans l'ensemble des sous types histologiques et pas uniquement dans le ccRCC. C'est aussi une voie importante dans l'ensemble de la carcinogénèse. On retrouve 6% de mutations mTOR dans les ccRCC.

mTOR est une serine/thréonine Kinase. Via des signaux intra et extra cellulaires, elle régule les fonctions cellulaires vitales telles que la croissance, la prolifération et le métabolisme cellulaire. Il s'agit d'un point de convergence de nombreuses voies de signalisation. Par conséquent, il est influencé par un certain nombre de facteurs de croissance.

La protéine mTOR favorise la synthèse protéique en permettant la synthèse de l'ARNm, la synthèse lipidique qui permet de générer les membranes cellulaires, et l'augmentation de la glycolyse en activant la transcription de HIF-1 α . L'activation d'AKT est impliquée dans la prolifération, la survie, le métabolisme cellulaire, la croissance et la migration. (54)

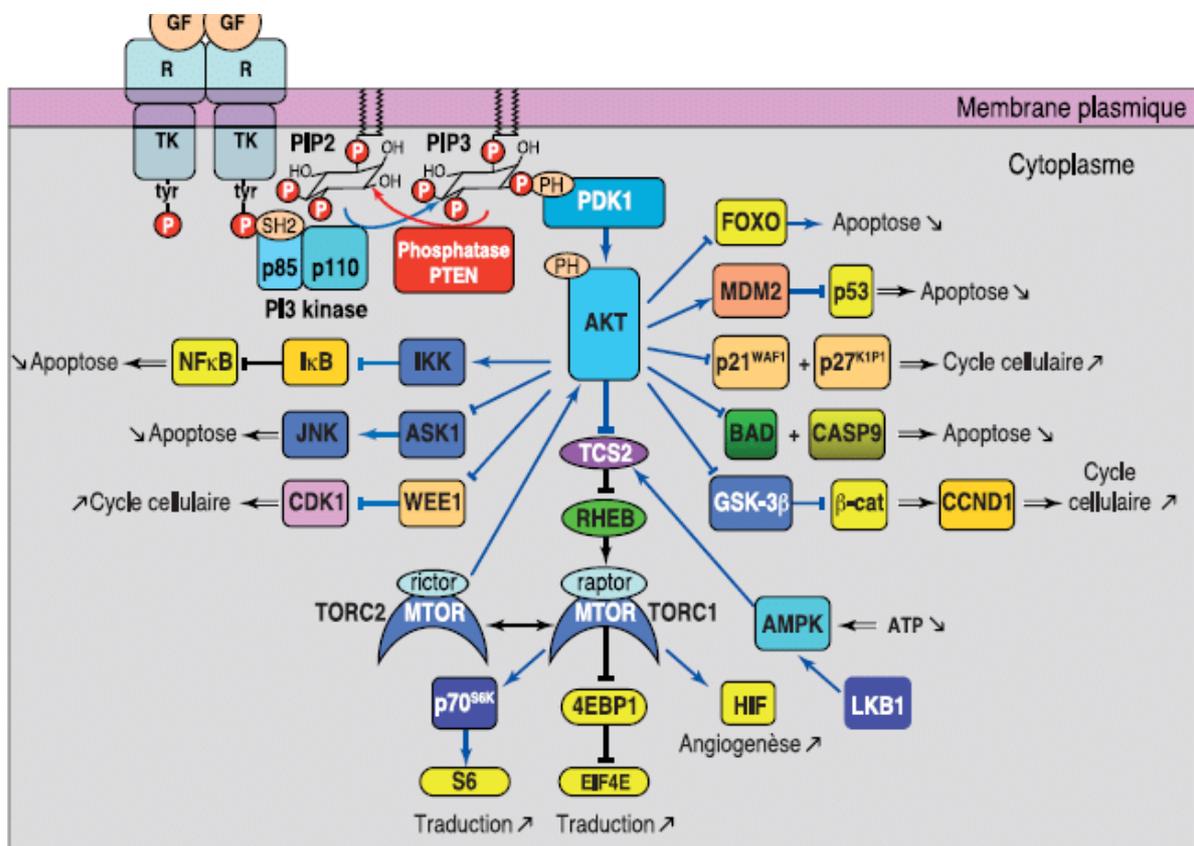


Figure 10 Voie de signalisation mTOR

L'un des points de contrôle le plus important de mTOR est la voie TSC1/2. Lorsque TSC1/2 est réprimé, RHEB stimule l'activité de mTOR qui va pouvoir activer les voies de la réplication et de la néo angiogénèse.(47) La voie TSC est particulièrement importante dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Des inhibiteurs de mTOR ont été développés au fil des ans, et ont démontré leur efficacité dans le carcinome rénal à cellules claires.

D. Voie HGF/MET

Dans les conditions normales, l'HGF se lie à c-MET. Il va activer GAB1 qui a son tour agit sur les voies de Pi3k/AKT /mTOR, FAK et RAF/MAPKinase. Celles-ci jouent un rôle important, entre autres, dans la prolifération, l'invasion, la survie et la dissémination métastatique. Elle intervient également au niveau de HIF1 α . (55)

L'activation de la voie cMET a principalement été décrite dans les carcinomes papillaires tant sporadiques qu'héréditaires. (56)

Il a également été découvert plus récemment que l'expression de VHL inhibe, via la β -cathénine, le signal stimulé par HGF.(57) Par conséquent, la perte de VHL dans le ccRCC empêche le rétrocontrôle de HGF et entraîne de facto, une hyperactivation de c-MET.

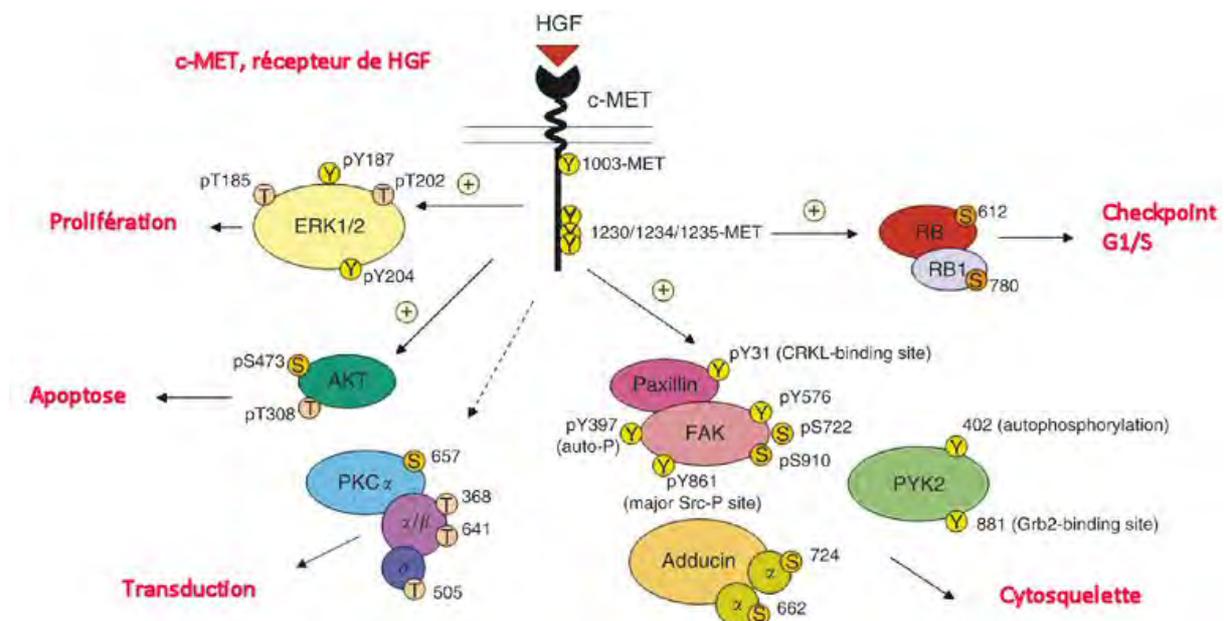


Figure 11 voie HGF/MET

VI. Place la génétique dans le carcinome rénal : prédispositions monogéniques, syndromiques et non syndromiques

Les prédispositions héréditaires représenteraient 3 à 6% de l'ensemble des carcinomes primitifs rénaux mais les données sont difficilement évaluables de manière fiable.

Les analyses pangénomiques tumorales retrouvent une incidence plus élevée des mutations constitutionnelles dans les formes non à cellules claires et dans les formes métastatiques d'emblée. Ainsi 6% des ChRCC et 9% des pRCC seraient dus à des formes syndromiques.

Il existe 11 syndromes, tous de transmission autosomique dominante, avec 17 gènes identifiés : *VHL*, *MET*, *FH*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PTEN*, *BAP1*, *PBRM1*, *TSC1*, *TSC2*, *FLCN*, *MITF*, *CDC73*, *CDKN2B*, *HNF1β*. Les tumeurs du rein les plus fréquemment rencontrées dans ces prédispositions sont les carcinomes à cellules claires, papillaires, chromophobes, et les angiomyolipomes. Les connaissances sur ces syndromes évoluent régulièrement et des nouvelles entités sont décrites régulièrement.

A noter toute la difficulté de diagnostiquer ces formes syndromiques. Il s'agit de formes à pénétrance extrêmement variable même au sein d'une même famille, avec des atteintes d'organes différentes et qui se révèlent à des âges différents de la vie et ceux, chez un nombre très limité de patients (par exemple, il existe 30 familles BAP1 en France). La pénétrance des cancers du reins dans les formes syndromiques varie de 5 % à 100 % selon la maladie en cause.

A. Maladie de Von Hippel Lindau

Il s'agit de la forme syndromique la plus représentée et la plus connue au sein des RCC. C'est un syndrome héréditaire appartenant aux groupes des phacomatoses, caractérisé par l'apparition de multiples tumeurs vascularisées en lien avec l'inactivation de la protéine VHL.

La première description est faite par von Hippel en 1911 et complétée par Lindau en 1926. Le gène VHL est quant à lui découvert en 1993. Sa découverte a été récompensée d'un Prix Nobel de Médecine en 2019.

Sa transmission est autosomique dominante, touchant 1/36 000 personnes dans le monde. L'histoire familiale est négative pour 10 à 23% des patients VHL recensés aux États Unis, et est due à une mutation de novo. A notre connaissance, il y a plus de 150 mutations retrouvées responsables de ce syndrome et de nouvelles mutations sont découvertes chaque année.

La découverte du rôle des mutations constitutionnelles de VHL permet de proposer un diagnostic présymptomatique, recommandé chez les apparentés d'un cas-index. Elle permet également de faciliter les diagnostics précoces, avant qu'un individu sans antécédent familial ne développe tous les critères cliniques diagnostiques. On suggère que la maladie de VHL est la cause de 1/3 des hémangioblastomes cérébraux, plus de 50% de hémangiomes rétiens, 50% des phéochromocytomes familiaux et 1% des ccRCC(58)

1. Classification clinique :

Le spectre clinique est large, associant des tumeurs rénales, des kystes rénaux et pancréatiques, des phéochromocytomes et paragangliomes, des TNE pancréatiques, des hémangioblastomes du SNC et de la rétine, et plus rarement des cystadénomes de l'épididyme chez l'homme.

La maladie de VHL a été classée en différents sous types cliniques. Le type 1 et type 2 se distinguent par le risque de développer un phéochromocytome. Le type 2 est lui-même divisé en 3 groupes en fonction du risque de ccRCC (59)

2. Signes cliniques

a) Hémangioblastomes du CNS

Ils surviennent chez 40 à 80% des patients porteurs d'une maladie de VHL. En France, il est recommandé de les dépister à partir de l'âge de 15 ans.

Les localisations sont principalement le cervelet et la moelle épinière. Même s'il s'agit d'une tumeur bénigne, les hémangioblastomes ont tendance à grossir au fil du temps et à devenir symptomatiques. L'expression clinique neurologique est donc fonction de l'effet de masse exercé. L'outil de diagnostic principal est l'IRM. Il est d'ailleurs recommandé de réaliser une IRM annuelle après l'âge de 10 ans chez les patients asymptomatiques.

Les hémangioblastomes sont sources de séquelles fonctionnelles parfois très importantes chez les patients VHL. Le suivi neurologique doit être assuré dans un centre spécialisé.

b) Hémangioblastomes de la rétine :

Ils ont une présentation bilatérale et multiple dans la moitié des cas. Le dépistage annuel par examen du fond d'œil dilaté est recommandé à partir de l'âge de 5 ans. Le risque cumulé de perte de vision est estimé à 35% des cas et plus de 50% des cas chez les patients présentant un angiome rétinien avant l'âge de 50 ans.

c) Phéochromocytomes :

Il s'agit de tumeurs d'origine surrenalienne sécrétant des catécholamines à savoir l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine.

L'âge moyen de découverte se situe vers 30 ans.

Les signes cliniques évocateurs associent céphalées, sueurs, anxiété, agitation, palpitation et une pâleur cutanée. Il existe une hypertension et des poussées hypertensives (tendance d'HTA chroniques chez l'enfant et plutôt par poussées chez l'adulte).

Le diagnostic est porté sur le dosage des catécholamines dans les urines des 24h. Le dépistage est recommandé une fois par an à compter de l'âge de 5 ans.

d) Tumeurs rénales

La maladie de VHL se révèle dans plus de 90% par une atteinte extra rénale. L'atteinte rénale à type de kystes rénaux et de ccRCC (seule sous type tumoral exprimé) est généralement plus tardive.

L'âge moyen de découverte est de 40 ans. Ils sont présents exclusivement dans la maladie de VHL de type 1 et de type 2b. Environ 40% des patients VHL vont développer un RCC dans leur vie. Une atteinte bilatérale ou multifocale doit faire évoquer une maladie de VHL en particulier chez les sujets jeunes.

Un suivi particulier des patients VHL a permis de démontrer que le risque des cancers du reins est double dans cette maladie : perte néphronique exposant au risque d'insuffisance rénale terminale, et risque de progression métastatique. Au niveau histologique, sur des pièces de néphrectomie, outre la tumeur opérée, il peut être retrouvé des dizaines voire des centaines de foci tumoraux millimétriques. Ils sont particulièrement évocateurs de la maladie de VHL et doivent amener à une consultation spécialisée en cas de découverte.

Le challenge dans la prise en charge des lésions rénales de la maladie de VHL est l'épargne néphronique. Il est donc convenu qu'une surveillance rapprochée des tumeurs rénales soit réalisée et qu'un traitement focal soit envisagé si la tumeur dépasse 3 cm. (60) Le potentiel métastatique dans les tumeurs <3 cm est très faible, permettant une surveillance active.

Sur le plan du traitement systémique, l'intérêt du Pazopanib a été récemment suggéré dans une étude de phase II du MD Anderson (NCT01436227). Il montre une réponse dans 52% des cancers du rein . Une autre étude encore en cours étudie un inhibiteur de HIF2, le Belzutifan (NCT03401788).

3. *Génétique*

Comme décrit précédemment, le gène VHL est localisé sur le bras court du chromosome 3. Un très grand nombre de mutations constitutionnelles ont été décrites avec des mécanismes différents. 30 à 40% sont liées à des délétions, le reste est lié soit à des mutations faux-sens soit à des mutations amenant à des protéines non fonctionnelles (nonsense, indels, mutation du site d'épissage) (61). Il existe une médiocre corrélation génotype-phénotype au cours de la maladie de VHL avec une atteinte différente en fonction de la mutation du gène VHL.

4. *Suivi*

Des recommandations INCA-Predir ont été publiées en 2018 pour le suivi des patients. (annexe 4) Chez les individus à risque, un test génétique pré symptomatique est proposé dès l'âge de 5 ans. Si le test est positif, le suivi annuel se fait en centre spécialisé avec un dépistage des différentes atteintes démarrant à un âge variable, qui prend en considération les âges de découverte des différentes atteintes.

Une RCP nationale est également à disposition au sein du centre Nationale de Référence à Kremlin Bicêtre. Elle rassemble l'ensemble des spécialités impliquées dans la prise en charge des patients VHL.

B. **Syndrome de Birt Hogg Dubé (BHD)**

Il s'agit d'une génodermatose autosomique dominante. Son incidence est évaluée à moins d'une personne /100 000 soit plus ou moins 70 patients en France.

1. *Signes cliniques :*

Le phénotype est dominé par des tumeurs cutanées bénignes (trichodiscomes, fibrofolliculomes, acrochordons) de la face et du tronc, auxquelles peuvent s'associer des tumeurs coliques, des kystes pulmonaires multiples et bilatéraux pouvant se compliquer de pneumothorax. Les kystes pulmonaires bilatéraux sont présents chez 80% des patients.

Les trichodiscomes et les fibrofolliculomes sont pathognomoniques du BHD. (62,63)

Des tumeurs du rein bilatérales ou multifocales surviennent chez 15 à 30 % de ces patients à un âge médian de 48-51 ans. Plusieurs sous types de tumeurs rénales peuvent s'observer, dont 90% sont représentées par les tumeurs mixtes, les chRCC et les oncocytomes. Des carcinomes Chromophobes ont également été observés

Le pronostic du BHD est fonction de l'atteinte rénale, le reste des lésions étant considérées d'évolution bénigne. Ces tumeurs sont généralement peu agressives avec un potentiel métastatique faible.

En pratique, si l'on est confronté à des tumeurs multiples du rein correspondant à des carcinomes chromophobes et des oncocytomes, associés ou non à des lésions cutanées, une enquête familiale doit être proposée.

2. Génétique

Ce syndrome est lié à la mutation germinale du gène de la Folliculine (FLCN) situé sur le chromosome 17p11.2. Il agit comme un gène suppresseur de tumeur.(64) Le Hotspot regroupant les mutations est situé au niveau de l'exon 11 concentrant 55% des mutations retrouvées. La protéine Folliculine se lie à 2 autres protéines, (FNP1 et 2) et forme un complexe permettant d'inhiber l'activité mTOR. Il y a donc absence de rétrocontrôle négatif de cette activité dans le BHD. (45)

3. Suivi

Le suivi des patients BHD asymptomatiques est issu des recommandations PREDIR de 2018. Ces recommandations sont : (65)

- IRM abdominale tous les 3 ans
- Examen dermatologique tous les 2 – 3 ans
- Scanner thoracique low dose
- Pas de coloscopie systématique sauf si histoire familiale.

L'ASCO recommande de réaliser le test génétique pour les patients à risque à partir de l'âge de 18 ans. En 2009, des critères diagnostiques de l'European BHD ont été proposés par Menko et Al. Ils sont résumés en annexe 5. (66)

C. Léiomyomatose héréditaire avec cancer du rein (hIRCC)

Il s'agit d'une forme rare de génodermatose aussi appelée syndrome de Reed ou léiomyomatose associée aux RCC déficient en Fumarate Hydratase. L'incidence est estimée à moins de 1 personne /100 000.

Elle est d'abord décrite par Blum et Jean en 1954 puis par Reed et Al en 1973 chez les membres d'une même famille.

Une cohorte française de 182 cas a été décrite dans 112 familles. Les données isolées de cette cohorte retrouvent 73% de léiomyomes cutanées, 77% de léiomyomes utérins et 19% de carcinomes rénaux. (67)

1. Signes cliniques

La présentation est variable, associant des léiomyomes cutanées et gynécologiques et des tumeurs rénales agressives.

L'âge moyen de diagnostic des léiomyomes cutanés est de 25 ans. 75 % des patients en sont porteur. Cliniquement, il s'agit de nodules ou de papules fermes, brun clair. Ils sont généralement localisés sur le tronc et les extrémités, et parfois sur le visage. Il s'agit de tumeurs bénignes issues du muscle lisse. Leur nombre est variable, parfois plusieurs dizaines chez un même individu. (68)

Les léiomyomes utérins sont multiples et précoces, souvent avant l'âge de 30 ans. Les complications principales sont des métrorragies, une infertilité ou des fausses couches. La pénétrance est complète chez la femme avec un atteinte dans près de 100% des cas.

L'atteinte rénale était historiquement décrite comme des carcinomes papillaires de type II ou des carcinomes papillaires indifférenciés. la classification ISUP en 2013 en fait une entité émergente. L'actualisation de la classification OMS en 2016 en fait une entité anatomopathologique à part entière.

A l'examen macroscopique, la tumeur peut avoir un aspect variable, solide ou kystique. Elle est généralement unique, avec une taille moyenne de 8 cm et est diagnostiquée généralement à un stade avancé. Microscopiquement, l'architecture est presque toujours mixte, associant fréquemment une présentation papillaire, tubulopapillaire, compacte, kystique voire cribiforme. Il s'agit toujours de tumeurs de haut grade.

Le profil immunohistochimique est toujours positif avec des anticorps anti-P504S. L'anticorps anti-CK7 est plus hétérogène voire négatif, les anticorps ciblant la CK20, CD10 et TFE3, Melan A sont négatifs. L'expression de SDHB est conservée et PAX8 est positif.

Le diagnostic histologique est porté par le marquage anti FH et anti-SC-2. La sensibilité et la spécificité des anticorps anti FH est supérieure à 90%.

Un aspect histologique compatible avec un pRCC de type II, un pRCC indifférencié, un carcinome tubulo-kystique, un carcinome des tubes collecteurs, un RCC inclassable doit amener à réaliser de manière systématique un marquage anti FH.

Le risque de cancer sur toute une vie est estimé à 15%. L'âge au diagnostic est généralement inférieur à 40 ans.

Contrairement au reste des syndromes génétiques, ces tumeurs sont de très mauvais pronostic avec un potentiel d'évolution locale et métastatique important. Près de 50% des patients sont déjà à un stade localement avancé ou métastatique lors du diagnostic (même si la tumeur est < 2cm).

L'hlRCC est une maladie de mauvais pronostic, conditionnée sur l'atteinte rénale avec une survie moyenne de 14 à 18 mois.

2. *Génétique*

Ce syndrome génétique est en lien avec la mutation germinale de FH sur le chromosome 1q42. La pénétrance est importante aux alentours de 90 à 100%.

Le gène FH code pour la Fumarate DH, enzyme clé dans le cycle de Krebs. Il catalyse la transformation du Fumarate en Malate. (69). Son inactivation bi allélique entraîne une accumulation cytoplasmique de fumarate mimant un état pseudo hypoxique qui stabilise le facteur HIF α .

3. *Suivi*

C'est une maladie d'emblée très agressive avec environ 70% des patients décédés dans les 5 ans après le diagnostic de la tumeur rénale. A l'opposé des autres syndromes génétiques où la surveillance des petites tumeurs est de mise à visée d'épargne néphronique, la prise en charge chirurgicale doit être systématique quel que soit la taille. Une exérèse élargie associée à un curage ganglionnaire est de mise. (70)

L'identification des apparentés atteints est extrêmement importante du fait du pronostic. Le test génétique des apparentés est recommandé à partir de 8-10 ans. Des cas de cancer du rein ont été diagnostiqués avant l'âge de 20 ans. Il permet d'avoir un suivi adapté par la suite.

La surveillance rénale se fait par IRM annuelle à partir de l'âge de 10 ans. (71)

Des essais cliniques sont en cours, évaluant l'association Vandetanib et Metformine chez des patients atteints d'hlRCC ou de RCC déficient en SDH. (NCT02495103) L'analyse intermédiaire d'un autre essai de phase II testant le Bevacizumab associé à l'Erlotinib (ITK anti EGFR) suggère un taux de réponse objective de 65% (NCT01130519).

D. Carcinome lié à un déficit en succinate déshydrogénase (déficient SDH)

Le RCC déficient en SDH est devenu une nouvelle entité dans la classification WHO 2016. Les tumeurs rénales sont extrêmement rares, évaluées à 0,05-0,2% de l'ensemble des carcinomes rénaux.

Vanharanta et Al ont fait la première description en 2004 par des familles présentant des paragangliomes/ phéochromocytomes héréditaires associés à une mutation germinale de SDHB. (72)

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante avec mutation dans une des 4 sous unité du gène de la succinate Déshydrogénase (SDH) : SDHB le plus souvent et plus rarement , SDHC et SDHD ou de SDHA(73). SDH est un complexe mitochondrial qui est une enzyme clé dans la respiration aérobie. C'est la seule à intervenir simultanément dans le cycle de Krebs et dans le transport des électrons. L'inactivation de SDH entraîne une altération sévère de la phosphorylation oxydative et une production d'énergie dépendante de la glycolyse. La physiopathologie carcinogène n'est pas entièrement comprise mais semble intervenir dans la voie de HIF.

Le risque principal est de développer des paragangliomes multifocaux ou une GIST de type 2. Plus rarement, on retrouve des carcinomes rénaux et des adénomes pituitaires.

L'âge au diagnostic des tumeurs rénales est précoce, vers l'âge de 38 ans avec une nette prédominance masculine. Le risque de cancer sur toute une vie est estimé à 14%.(74) L'atteinte est bilatérale ou multifocale dans près d'un tiers des cas.

Sur le plan macroscopique, la taille moyenne des tumeurs est de 5,1cm (0,7 à 20cm). Elles sont solides, de couleur brun-rougeâtre, bien limitées, parfois entourées d'une pseudo-capsule. Des remaniements hémorragiques ou kystiques peuvent s'observer.

En microscopie, l'aspect peut se rapprocher des ccRCC, du chRCC ou de l'oncocytome. Le diagnostic est porté en immunohistochimie avec l'anticorps anti-SDHB. Cet anticorps doit être demandé devant une tumeur éosinophile, d'aspect inhabituel, et avec un profil immunohistochimique CK7-, CK20- et c-Kit - PAX8+. La perte de l'expression cytoplasmique de SDHB s'observe quel que soit la mutation du gène (SDHA, B, C ou D).

En cas de diagnostic d'une tumeur déficiente en SDHB, le patient doit être adressé en consultation d'oncogénétique pour recherche d'une mutation constitutionnelle dans l'un des gènes SDH. Les tumeurs sont plutôt de pronostic favorable hormis si on retrouve la présence de nécrose, d'une différenciation sarcomatoïde, ou en cas d'atteinte métastatique.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations de diagnostic et de suivi établies par l'INCA-PREDIR.

E. Sclérose tubéreuse de Bourneville

C'est une maladie génétique connue depuis 1862 décrite par Bourneville. La présentation clinique est variée, touchant les tissus cardiaques, cérébraux, rénaux, pulmonaires et oculaires. Cette pathologie est liée à un dysfonctionnement de la différenciation cellulaire, de la prolifération et de la migration cellulaire.

La mutation est située soit dans le gène TSC1 sur le chromosome 9q34 qui code l'hamartine soit dans TSC2 sur le chromosome 16p13 qui code la tuberine. La tuberine et l'hamartine interviennent dans la voie mTOR. Cette dérégulation entraîne une prolifération tissulaire anarchique. (75)

Environ 50% des STB sont héritées et 50% sont dues à une mutation de novo. Près de 1800 mutations de TSC1 et 2 ont été décrites. A noter qu'environ 10% des tests génétiques sont négatifs. Il est donc important de l'expliquer dans le conseil génétique des patients suspectés d'être porteur d'une STB.

1. *Manifestations cliniques :*

L'atteinte clinique est souvent moins sévère dans les mutations de TSC1 que TSC2.(76)

a) *Manifestation neurologique :*

Le spectre de la STB associe généralement une épilepsie, un retard de développement ou intellectuel, un autisme, ou des TDAH ainsi que le développement de tumeurs cérébrales.

L'épilepsie se déclare dans 50% avant l'âge d'un an. Elle est le symptôme le plus commun chez 80-90% des patients. Un tracé d'Hypsarythmie à l'EEG est pathognomonique. L'association épilepsie et retard de développement psychomoteur est fortement évocateur d'une STB et doit amener à consulter en milieu spécialisé.

Des tumeurs cérébrales bénignes comme l'Astrocytomes à Cellules Géantes (SEGA) se développe chez 10 à 15% des patients. Elles sont la source de complications et de mortalité majeures dans la STB.

b) *Manifestations cutanées :*

Elles se présentent sous forme de lésions cutanées comme des angiofibromes (macules hypopigmentées) à la naissance ou dans la petite enfance et des fibromes unguéaux.

c) *Manifestations cardiopulmonaires :*

La STB est la source de rhabdomyomes cardiaques dans 50% des naissances à risque. Ils sont généralement asymptomatiques et régressant avant l'âge de 3 ans.

La lymphangioliéomyomatose pulmonaire (LAM) correspond à un développement indolent et progressif de cellules musculaires lisses dans les poumons, les vaisseaux sanguins pulmonaires, les vaisseaux lymphatiques et la plèvre. Elle entraîne la destruction du poumon par l'atteinte kystique progressive et par des anomalies lymphatiques. On note une nette prédominance féminine de cette atteinte. Son traitement repose sur la transplantation pulmonaire.

d) *Manifestations rénales :*

Contrairement aux autres syndromes, le STB est pourvoyeuse principalement de tumeurs bénignes du rein à type de kystes rénaux, et d'angiomyolipomes. Les kystes peuvent se compliquer à long terme d'IRC et d'HTA.

Bien qu'ils ne soient pas dans les critères de diagnostic de la STB, l'incidence des carcinomes rénaux est augmentée. Elle est évaluée à 4%. Ceux-ci sont diagnostiqués à un âge moyen de 42 ans, sont multiples dans la moitié des cas et bilatéraux dans ¼ des cas. Les sous types histologiques dominants sont le carcinome chromophile et hybride puis le carcinome papillaire de type 1. Il s'agit de tumeurs avec un pronostic très favorable. (77)

Le dépistage et la surveillance rénale reposent sur l'échographie (jusqu'à 18 ans) puis une IRM annuelle (à défaut une échographie annuelle).

LA FDA et l'EMA ont validé la possibilité d'utilisation de l'Everolimus et d'autres inhibiteurs de mTOR dans certaines atteintes de la STB.

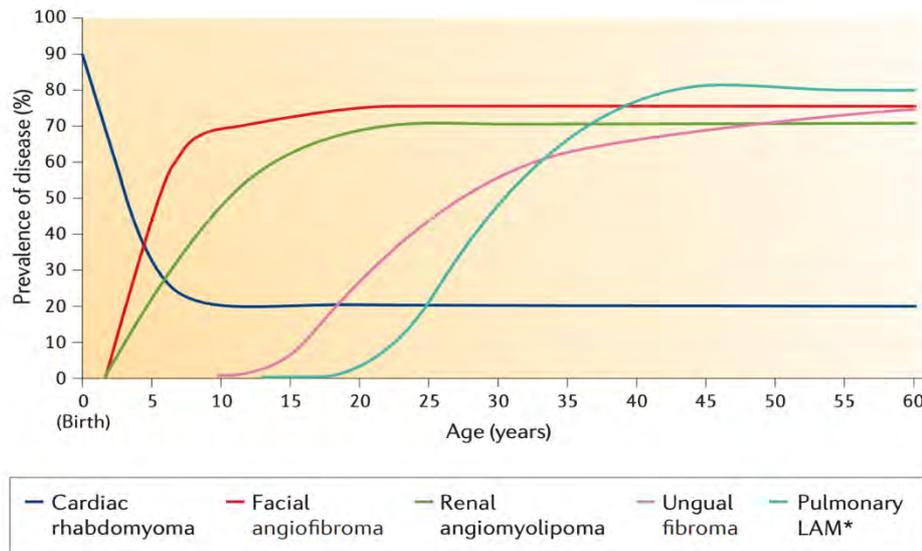


Figure 12 : Age de développement des principales atteintes de la STB

Du fait des manifestations cliniques jeunes, la sclérose tubéreuse de Bourneville bénéficie généralement d'un conseil génétique pédiatrique.

F. Syndrome de Cowden

La première description est faite en 1963 par Lloyd and Dennis au sein d'une même famille. La mutation germinale de PTEN est, quant à elle, décrite en 1997. La mutation est retrouvée chez près de 80% des syndromes de Cowden.

Ce syndrome est lié à la mutation du gène suppresseur de tumeurs PTEN situé en 10q22. La pénétrance est quasi complète, avec 1/3 de risque de développer un cancer dans la vie entière.

La présentation clinique est très hétérogène associant des hamartomes cutanés, une macrocéphalie, des troubles du spectre autistique associée à de multiples cancers (rénal, dermato, sein, neuro, utérin, prostate, colique). Le risque de cancer du sein, sur une vie entière est de de 25 à 50%.⁽⁷⁸⁾ Ils sont diagnostiqués généralement à un âge jeune entre 38 et 50 ans.⁽⁷⁹⁾

Sur le plan rénal, il existe également un sur-risque de cancer. A l'opposé de la plupart des syndromes génétiques évoqués précédemment, la maladie de Cowden n'est pas spécifique d'un sous type histologique en particulier. L'âge lors du diagnostic est plus jeune que dans la population générale, aux alentours de 45 ans.

Il existe des recommandations du NCCN et européennes pour recenser les indications du test PTEN, les critères diagnostics et la surveillance dans le cas de la maladie de Cowden.^(79,80)

G. Carcinome papillaire héréditaire (hpRCC)

Il s'agit d'un syndrome héréditaire autosomique dominant rare. Ce syndrome génétique a été décrit pour la première fois en 1994 dans une famille présentant 9 membres atteints de carcinome papillaire.⁽⁸¹⁾

L'âge moyen au diagnostic se situe vers les 50 - 60 ans. L'incidence est inférieure à 1/10 millions avec moins de 40 familles dans le monde et seulement 6 familles connues en France. la pénétrance est quasi complète, évaluée à 100% à 80ans (82)

L'évolution est généralement indolente avec de nombreux diagnostics à un stade asymptomatique. Sur le plan clinique, les patients risquent de développer des carcinomes papillaires de type 1 ou tubulopapillaires multiples, multifocaux et bilatéraux. Il s'agit du seul syndrome n'ayant pas d'autres manifestations cliniques extra rénale. (83)

Sur le plan génétique, il est lié à une mutation activatrice dans le gène c-MET localisée en 7q31-34 encodant le récepteur tyrosine kinase MET. Celui-ci est normalement activé par le facteur de croissance HGF. (81)

Le traitement chirurgical est indiqué lorsque les tumeurs sont supérieures à 3 cm. La radiofréquence est un recours possible.

VII. Réseaux de soins

La cancérologie s'est structurée depuis la fin des années 90 en réseaux selon deux thématiques : organisationnelle et d'expertise

A. Organisationnelle

Dès la fin des années 90, l'oncologie s'est organisée de façon "artisanale" autour de réseaux de soins régionaux. Le premier Plan cancer 2003-2007 a axé son travail sur l'harmonisation de ces réseaux et la coordination des acteurs dans la prise en charge du cancer, en ville et à l'hôpital permettant d'assurer la qualité et l'égalité d'accès aux soins. Il prévoit que tout établissement de santé prenant en charge des patients atteints de cancer soit membre d'un réseau de cancérologie.

L'évolution de cette structuration a permis une organisation à trois niveaux

- Niveau Régional: Réseau Régionaux de cancérologie (RRC) permettant la coordination à l'échelle régionale, l'amélioration des pratiques cliniques, d'assurer la qualité et l'égalité d'accès aux soins. Ces réseaux sont l'aboutissement de la volonté du Plan cancer 2003- 2007 de coordonner les soins en ville et à l'Hôpital (résolutions 29 à 38), de créer des Centres de coordination en Cancérologie (3C), de mettre en place des réunions de concertation pluridisciplinaire et un "Dossier Médical Communiquant".

OncoOccitanie est le réseaux régional issus de la fusion en 2017 des réseaux Onco LR (Languedoc Roussillon) et OncoMIP (midi Pyrénées)

- Niveau départemental: Réseaux territoriaux évoluant en Plateforme Territoriale d'Appui (PTA) et bientôt les Dispositifs d'Appui à Coordination (DAC) permettant l'organisation ville-hôpital en lien avec le médecin traitant.
- Niveau territorial: mise en place de CPTS (communauté professionnelle territoriale de santé) permettant l'organisation ville-ville

B. Expertise

Il a également été nécessaire d'organiser des parcours de soins dédiés aux patients atteints de cancers rares. L'INCa définit les cancers rares comme ceux dont l'incidence est inférieure à 1/30 000

personnes par an ou nécessitant une prise en charge hautement spécialisée, du fait de leur siège particulier ou de leur survenue sur un terrain spécifique.

Cette organisation s'est structurée depuis 2009, sous la coordination de l'Institut national du cancer avec la mise en place de 15 réseaux nationaux de référence des tumeurs rares financés par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS).

Chaque réseau est organisé autour d'un centre de référence et de plusieurs centres de compétence régionaux ou interrégionaux. Ainsi, tout patient atteint d'un cancer rare est assuré de bénéficier d'un diagnostic de certitude, grâce à la mise en place d'une relecture des prélèvements de sa tumeur. La discussion systématique de son cas par des experts de ce cancer rare, permet un traitement approprié et ce, quel que soit son lieu géographique de traitement.

Les objectifs de ces centres de référence sont de:

- Garantir la double lecture des prélèvements tumoraux ;
- Structurer des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours au niveau national et/ou régional ;
- Participer à l'élaboration ou à l'actualisation des recommandations de bonnes pratiques cliniques nationales, en s'appuyant le cas échéant sur les recommandations européennes ou internationales, et d'assurer leur diffusion à l'ensemble du réseau ;
- Offrir l'accès à un diagnostic ou à un traitement hautement spécialisé aux patients dans un de ces centres expert ;
- Contribuer à la surveillance épidémiologique et l'observation de ces cancers, en mettant en place une base de données nationale et en recensant tous les cas ;
- Contribuer à promouvoir la recherche sur ces cancers rares à travers des études multicentriques d'envergure nationale ou internationale de recherche fondamentale, translationnelle et clinique ;
- Organiser la formation de tous les professionnels de santé concernés ;
- Participer à l'information des patients et de leur entourage, en élaborant notamment des relations avec les associations nationales de patients et en participant à la communication grand public ;
- Structurer le réseau national qu'il coordonne et participer au suivi de cette organisation spécifique, en évaluant l'activité du réseau qu'il coordonne.

Dans le cadre des tumeurs rares du rein , deux réseaux d'expertise ont été structurés

1. *CARARE INCA (Cancer Rare du Rein),*

Sa création soutenue en 2013 avait pour l'objectif de recenser les tumeurs rares du rein et de favoriser la meilleure prise en charge de ces tumeurs en France.

Ce réseau est structuré autour d'un centre national à Gustave Roussy, 3 centres inter-régionaux (Centre Léon-Bérard à Lyon, CHU Saint-André à Bordeaux et CHU Strasbourg) et 14 centres régionaux.

Il a permis principalement l'identification de centres d'anatomopathologie de référence assurant la double lecture et la formation des pathologistes.

2. *PREDIR (PREDIspostion Rénale)*

Il a pour but de recenser les patients atteints de la maladie de von Hippel Lindau et d'autres prédispositions héréditaires au cancer du rein. Le coordinateur en est, depuis la création, le Pr Richard à l'Hôpital Bicêtre, Paris.

Initialement, il comporte un Centre de Référence coordonné depuis l'Hôpital Bicêtre et 6 Centres de Compétence répartis sur l'ensemble du territoire (Bordeaux, Lille, Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes,). Il travaille en relation étroite avec l'Association de patients VHL-France.

Il a permis la constitution d'une base de données qui recense les patients affectés par les syndromes prédisposant au cancer du rein ainsi que les résultats des différentes analyses génétiques.

Depuis la création du Réseau, les travaux de l'équipe ont donné lieu à plus de 50 publications. Ils ont notamment conduit à une meilleure compréhension de la maladie de VHL et à l'identification, seuls ou en association avec des équipes internationales, de plusieurs gènes de prédisposition au cancer du rein. L'objectif final est la mise au point d'éventuels nouveaux traitements ciblés.

La réactualisation de la labellisation INCa en 2017 a permis également la création de 5 nouveaux centres de compétence à Clermont-Ferrand, Grenoble, Marseille, Rouen et Toulouse.

VIII. Indications passées et actuelles des consultations en oncogénétique.

A. La consultation d'oncogénétique

Comme résumé précédemment, certaines personnes sont porteuses d'une altération génétique constitutionnelle dans l'ensemble de leurs cellules, les prédisposant à un risque accru de cancer. L'importance du risque tumoral dépend de la fonction du gène altéré et de son expression dans les tissus.

En France, la recherche de prédisposition est mise en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique. En 2019, celui-ci s'organise autour de 145 sites de consultation repartis dans 101 villes sur l'ensemble du territoire. Il se compose, par ailleurs, de 25 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits au cours des consultations

En 2019, 87 367 patients ont été vus en consultation dont 32 449 nouveaux cas index et 12 628 nouveaux apparentés. L'activité présentait une augmentation moyenne de 5% du nombre de consultations par rapport à 2018.(84)

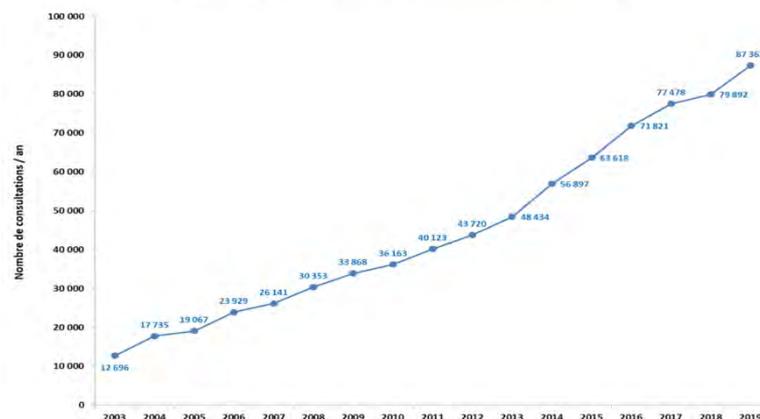


Figure 13 Evolution annuelle du nombre de consultations d'oncogénétique en France entre 2002 et 2019

Le but de la consultation d'oncogénétique est multiple. Tout d'abord, il faut distinguer la consultation des patients cas index et des apparentés.

- Les cas index nécessitent un avis car ayant développé un cancer, et présentant des signes cliniques évocateurs d'une prédisposition. Ses signes évocateurs peuvent être des antécédents familiaux lourds, un jeune âge au diagnostic, un sous-type rare de cancer, des caractéristiques anatomopathologiques évocatrices, ou des analyses moléculaires de la tumeur suggérant un variant constitutionnel.
- Les apparentés nécessitent une consultation car bien qu'asymptomatiques, ils sont à risque d'être porteurs de la prédisposition génétique. L'identification d'une mutation entraîne généralement une modification de la surveillance.

Elle permet d'évaluer le risque oncologique et de concentrer les mesures de surveillance chez les patients porteurs tout en rassurant les patients non porteurs. Elle permet aussi d'évaluer la transmission à la descendance. Les résultats génétiques peuvent également avoir un impact possible sur les choix thérapeutiques.

En revanche, la consultation d'oncogénétique peut avoir des effets néfastes à prendre en compte. En effet, il y a un risque d'impact psychologique majeur, avec potentiellement une perturbation des liens familiaux et un risque de discrimination et de culpabilité. La bonne information du patient et de son entourage, ainsi que l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire permettent d'améliorer les pratiques. L'intervention d'une équipe pluridisciplinaire, chargée d'apporter l'information au patient et son entourage, devrait permettre d'améliorer cet impact éventuel.

Lors de la consultation, le généticien ou le conseiller en génétique va tout d'abord construire l'arbre généalogique familial avec le patient. Cela lui permet d'évaluer le risque de prédisposition héréditaire au cancer. Le médecin ou le conseiller va expliquer l'intérêt du test pour le patient et sa famille. Les modalités de prévention en cas de variant pathogène sont détaillées (imagerie, chirurgie), en fonction des différents types de prédisposition. Le patient est informé des limites de la génétique. Il se peut qu'aucune anomalie ne soit découverte malgré une famille très évocatrice. L'analyse met parfois en évidence un variant dont on ignore l'impact sur le risque de cancer. On parle alors de variant de signification inconnue.

Si les critères d'une étude génétique sont remplis, un prélèvement sanguin est effectué. Comme dans toute analyse génétique réalisée en France, un consentement libre et éclairé doit être signé.

L'annonce des résultats est un moment important de la prise en charge.⁽⁸⁵⁾ Que le résultat génétique annoncé soit positif ou négatif, les implications du résultat doivent être abordés avec le patient. Ensuite, doivent être mis en place une surveillance adaptée, et un diagnostic des apparentés en cas de mutation. Si un variant pathogène est identifié, le patient a l'obligation légale d'informer ses apparentés **majeurs**.



Figure 14 les 5 temps de la première consultation Oncogénétique

Au fur et à mesure de la découverte des différents syndromes, la demande a été forte d'organiser un parcours dédié aux personnes susceptibles d'en être porteuses la demande d'organiser un parcours dédié aux patients susceptibles d'être porteurs s'est révélée plus forte. Il a été nécessaire d'établir des recommandations concernant certaines pathologies afin de permettre un recours plus ciblé aux consultations d'oncogénétique.

B. Analyse des résultats

Si un variant est identifié, le laboratoire de génétique essaie de déterminer s'il est pathogène (causal) ou bénin (silencieux).

Pour cela, le laboratoire s'appuie sur des bases de données de populations contrôles représentatives de la population générale (GnomAD, *Genome Aggregation Database*, par exemple) ainsi que l'analyse de données structurales et fonctionnelles des variants.

En fonction de ces analyses, les variants sont classés en cinq catégories par le laboratoire :

- Classe 1: variants neutres
- Classe 2: variants vraisemblablement neutres
- Classe 3: variants de significativité indéterminée
- Classe 4: variants vraisemblablement délétère
- Classe 5: variants délétère/causaux

Seuls les variants pathogènes (classes 4 et 5) ont des conséquences cliniques pour le patient et sa famille.

C. Évolution des pratiques en France

- Au début de la période d'étude (2010), les recommandations (2010) de l'AFU distinguaient deux groupes de prédisposition héréditaire (VHL et "cancer du rein familial" sans autre précision) et invitaient à une consultation oncogénétique si
 - ↳ Carcinome rénal avant 40 ans
 - ↳ Carcinome bilatéral ou multifocal
 - ↳ Maladie de von Hippel-Lindau
- En 2013, les recommandations de l'AFU distinguent 4 syndromes héréditaires et formulent les mêmes propositions d'adressage en oncogénétique, avec un enrichissement :
 - ↳ Cancer du rein chez 2 cas apparentés
- En 2016, l'AFU élargit la limite d'âge et propose l'adressage en oncogénétique si :
 - ↳ Carcinome rénal avant 50 ans
- En 2020, l'AFU décide de s'aligner sur les recommandations du réseau INCA-PREDIR (2018) qui sont les suivantes :
 - ↳ Carcinome rénal avant 45 ans
 - ↳ Carcinome rénal non à cellules claires, quel que soit l'âge
 - ↳ Tumeurs rénales multiples et/ou bilatérales
 - ↳ Antécédent familial de cancer du rein
 - ↳ Associations à des manifestations extrarénales (personnelles et/ou familiales) évocatrices d'une prédisposition monogéniques

D. Recommandations à l'étranger

L'*European Association of Urology (EAU)* ne formule en 2013 aucun critère clinique pour évaluation de risque en vue d'un dépistage génétique (86) et ne mentionne même pas la pertinence d'une évaluation génétique minimale en 2019. (87)

Au Canada, en revanche, et dès 2013, des critères très précis ont été formulés : patients avec tumeur du rein maligne ou bénigne ET l'un des faits suivants :

- Bilatéralité ou multifocalité
- Âge précoce d'apparition (≤ 45 ans)
- Parent du 1er ou du 2e degré avec une tumeur rénale
- Antécédents personnels de pneumothorax
- Un des critères dermatologiques suivants :
 - ↔ Léiomyomes cutanés
 - ↔ Fibrofolliculomes cutanés
- Une des tumeurs associées suivantes :
 - ↔ Phéochromocytome/paragangliome
 - ↔ Hémangioblastome de la rétine, du tronc cérébral, du cervelet ou de la moelle épinière
 - ↔ Apparition précoce de fibromes utérins multiples (< 30 ans)
 - ↔ Lymphangiomyomatose
 - ↔ Trouble épileptique de l'enfance
- Patients atteints d'un carcinome à cellules non claires avec des caractéristiques associées inhabituelles (par exemple, tumeurs chromophobes, oncocytaires ou hybrides)
- Patients, avec ou sans RCC, qui signalent un membre de la famille (n'importe lequel) avec un diagnostic clinique ou génétique connu de l'un des éléments suivants :
 - ↔ Syndrome de Von Hippel-Lindau
 - ↔ Syndrome de Birt-Hogg-Dubé
 - ↔ Léiomyomatose héréditaire et cancer du rein
 - ↔ Cancer du rein papillaire héréditaire
 - ↔ Paragangliome héréditaire/phéochromocytome
 - ↔ Sclérose tubéreuse

Les Canadiens justifient l'âge de 45 ans sur des données américaines. Celles-ci retrouvent un âge médian des cancer du rein héréditaire significativement plus jeune, en moyenne à l'âge de 37 ans et que 70 % d'entre eux seraient diagnostiqués dans le décile d'âge le plus bas (< 45 ans).(88). A noter que l'indication a évolué depuis les recommandations de 2013 qui l'indiquait à un âge < 50 ans.

Aux États-Unis, les sociétés de Génétique (89), d'Urologie (AUA, recommandation 2017) et d'Oncologie (90) ont formulé des recommandations relativement convergentes mais pas strictement identiques :

- Age < 46 ans
- Tumeurs rénales multifocales ou bilatérales
- ≥ 1 apparenté du 1^{er} ou du 2nd degré avec carcinome rénal
- Cancer développé aux dépens du tube collecteur
- Cancer tubulo-papillaire

Quel qu'ils soient, ces seuls critères exposent cependant à manquer une proportion significative de forme héréditaire de carcinome rénal du fait du seuil d'âge ou de la pénétrance et de l'expressivité hétérogènes. Et en sens inverse à proposer un dépistage peu rentable.

Les recommandations éditées sont surtout une référence simple pour permettre aux médecins d'adresser les patients en oncogénétique sans avoir de connaissances précises de l'ensemble des syndrome génétiques existants.

Jusqu'en 2017, les laboratoires d'oncogénétique impliqués dans les tumeurs du rein ont développé des techniques principalement centrées sur leur gène d'intérêt (*VHL*, *TSC1* *TSC2*, *FH*, *FLCN*, par exemple). Vers 2015, les premières puces 'cancer du rein' ont été développées, et en 2017, une tentative de mise en place d'un Panel 'Cancer du Rein' a été proposé à l'occasion d'une réunion PREDIR analysant les gènes *VHL*, *FLCN* (*BHD*), *FH*, *MET*, *SDH* (*B*, *C*, *D*), *TSC1*, *TSC2*, *PTEN*, *MITF*, *BAP1*. L'adoption de ce panel a été hétérogène dans les laboratoires d'oncogénétique concernés.

E. Expérience Toulousaine : consultation d'oncogénétique

A la demande du Pr Guimbaud, une consultation d'oncogénétique rénale (COG -Rein) a donc été créée en 2010 au sein du service de néphrologie de l'Hôpital Rangueil du CHU de Toulouse, dans une activité plus globale de Conseil génétique rénal.

Un travail d'information auprès des Urologues de la région s'est organisé pour tenter de systématiser le recours à la COG Rein. L'activité s'est par la suite adaptée en fonction de l'évolution des recommandations PREDIR INCa.

Cette consultation avait lieu au sein du service de néphrologie de l'Hôpital Rangueil du CHU de Toulouse. Il ne s'agissait pas à proprement parler d'une consultation dédiée oncogénétique rénale, intégrée dans une activité plus globale de conseil génétique rénal.

En 2017, le CHU de Toulouse a été labélisé Centre Régional de référence par l'INCa.

MATERIEL ET METHODE

La cohorte que nous avons étudiée, regroupe les patients vus en consultation par le Pr Chauveau du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2020. Nous avons dénommé cette cohorte Nephrogen.

Les patients étaient adressés par leur urologue, leur oncologue, ou leur médecin traitant. Ils venaient de l'ensemble de la région ex Midi-Pyrénées. Quelques patients venaient de d'autres départements limitrophes, principalement pour des raisons de proximité géographique.

Les données des patients étaient recueillies selon une grille d'items regroupant les antécédents personnels et familiaux, les données cliniques et paracliniques. A l'issue de la consultation, si les indications étaient remplies, il était proposé un prélèvement à visée génétique.

Parallèlement, nous avons recueillis l'ensemble des données OncoMIP disponibles des patients atteints d'un carcinome primitif rénal, durant la même période, dans l'ensemble de la population de la région Midi Pyrénées. Nous avons dénommé cette cohorte OncoMIP.

I. Caractéristiques de la population

A. Critères d'inclusion.

Nous avons repris les données de l'ensemble des patients cas index vus en COG-Rein, âgés de plus de 18ans, entre le 01/01/2010 et le 31/12/2020, porteurs d'un primitif rénal quel que soit le sous type histologique, adressés selon les critères INCa à l'exclusion des syndromes monogéniques.

B. Critères d'exclusions.

Ont été exclus de l'étude

- Les patients âgés de < 18 ans
- Les patients vus en consultation d'oncogénétique sans être cas index (par exemple au cours d'une enquête familiale)
- Les patients dont la maladie génétique était déjà identifiée, du fait de leur histoire clinique (VHL par exemple)
- Les patients pour lesquels nous n'avions pas de compte rendu de RCP sur OncoMIP. Ce paramètre nous permettait ainsi de pouvoir comparer les données de notre cohorte aux données de la cohorte des patients sur OncoMIP.
- Et ceux pour lesquels les données étaient jugées trop parcellaires ont également été exclus.

C. Recueil des données

1. Cohorte Nephrogen

Les données médicales, paracliniques et anatomopathologiques ont été collectées à partir des dossiers médicaux et grâce aux fiches RCP accessibles sur le DCC. Il s'agit donc essentiellement de données déclaratives. Nous avons récupéré pour une majorité de patients les données d'anatomopathologies les plus fiables possibles, éventuellement complétées par les données de relecture de la cohorte CARARE. Les patients n'ont pas été recontactés au moment de l'étude et leurs antécédents familiaux sont basés sur les données de l'interrogatoire réalisé.

L'âge de survenue de la maladie a été établi à la première date de diagnostic du cancer rénal ou à défaut de la date du traitement initial. En l'absence de date précise disponible, celle-ci a été censurée au 01/01 de l'année de diagnostic.

Les antécédents personnels évocateurs d'une atteinte syndromique ont été recueillis et une analyse précise de chaque antécédent a été faite. Ont été également recueilli de façon systématisée à partir de 2017 les facteurs de risque de cancers du rein à savoir l'exposition au tabac, un antécédent d'HTA ou de surpoids, et l'exposition aux toxiques industriels, produits phytosanitaires.

Les autres antécédents jugés cliniquement significatifs ont été notifiés pour analyse

Les antécédents familiaux ont été ciblés sur les antécédents personnels de cancer du rein jusqu'au 2^{ème} degré. Un hémangioblastome rétinien, ou SNC, un phéochromocytome étaient évocateurs de la maladie de VHL. Les léiomyomes utérins ou les lésions cutanées pour l'hlRCC (FH), les antécédents de kystes pulmonaires (BHD) de mélanomes cutanées ou uvéaux et de mésothéliomes, et de polypes/cancer colorectaux (BAP1) ont été aussi collectés.

Nous avons également recherché les facteurs confondants de cancers du rein à savoir l'exposition au tabac, aux produits phytosanitaires et toxiques industriels, un antécédent d'HTA ou de surpoids.

Nous avons recueilli la date de consultation pour estimer le délai de consultation après le diagnostic.

Lorsque l'information était disponible, le professionnel de santé ayant adressé le patient et l'adressage via la RCP en COG-Rein ont été notés.

Les résultats génétiques disponibles ont été également collectés. Ils comprenaient les techniques réalisées, le laboratoire traitant, les gènes analysés, la date de rendu du diagnostic. Lorsqu'une mutation était trouvée, la nomenclature et la classe du variant ont été renseignées.

2. Cohorte OncoMIP

Parallèlement, dans la même période, nous avons recueilli les données OncoMIP relatives à la totalité des Carcinomes Primitifs du Rein discutés en RCP. En effet, l'ensemble des dossiers de Cancérologie ayant l'obligation d'être discutés via le DCC dans l'ensemble de la Région Midi-Pyrénées assure une quasi-exhaustivité dans le nombre de dossier. Il s'agissait de données anonymes, sans accès au dossier du. Il n'a donc pas été nécessaire de contacter les patients individuellement.

L'ensemble des patients discutés « tumeur primitive rénale » (soit C64 de la CIM-10) ont été identifiés. Après vérification des anatomopathologies renseignées, nous n'avons gardé que celle s'apparentant aux sous types histologiques de primitifs rénaux. Les dossiers dont l'anatomopathologie concluait à des histologies différentes des primitifs rénaux et celles qui n'ont pas été renseignés n'ont pas été exploités.

Si un patient présentait plusieurs anatomopathologies différentes correspondant chacune à un sous type de primitif rénal, elles ont été comptabilisées dans les 2 groupes.

Les données d'âge, de sexe, de département de prise en charge, de proposition thérapeutique ont été recueillis. Les patients recommandés pour adressage en COG-REIN depuis la RCP ont également été identifiés.

D. Tests génétiques réalisés

A l'issue de la consultation, si les patients étaient éligibles et après information et recueil de consentement, un prélèvement de sang périphérique était réalisé et adressé en biologie.

Il y a eu une évolution de la destination de ces prélèvements génétiques au fil du temps en fonction des techniques et des moyens disponibles. Initialement, les prélèvements génétiques étaient adressés au service de biologie pour constitution d'une banque génétique, ces prélèvements n'ont pas été analysés. Quelques prélèvements ont été adressés au service de d'oncogénétique de Lyon. (Dr Giraud) Par la suite, ils ont été adressés principalement à l'Hôpital Georges Pompidou (HEGP) dans le service de génétique du Pr Gimenez-Roqueplo. Et également, en cas d'orientation clinique spécifique, au laboratoire de l'IGR (Dr Bressac, mutations de *FH*).

L'ADN génomique était extrait à partir du sang veineux obtenu par ponction dans les laboratoires du réseau PREDIR effectuant l'analyse moléculaire prescrite. Le choix de la technique et du laboratoire exécutant dépendait de l'indication (type histologique, antécédents personnels et familiaux), des connaissances scientifiques et des options techniques au moment de l'analyse. Lors de l'analyse génétique, les parties codantes et introniques flanquantes des gènes *VHL* (NG_608537), *FLCN* (NG_607273), *MET* (NG_164860), *FH* (NG_136850), *SDHB* (NG_185470), *PTEN* (NG_BAP1 (NG_603089) et *MITF* (NG_156845) ont été séquencés, et les remaniements intragéniques ont été décelés par MLPA. La méthode de Sanger, initialement utilisée pour rechercher des variants a été remplacée au fil de l'eau par des panels NGS à façon. Les laboratoires ont aligné les séquences obtenues avec hg19 (genome build: GRCh37), la référence du génome du National Center for Biotechnology Information (NCBI). Les résultats sont analysés suivant les transcrits NM_000551.3 (*VHL*), NM_144997.6 (*FLCN*), NM_001127500.2 (*MET*), NM_000143.3 (*FH*), NM_003000.2 (*SDHB*), NM_000314.6 (*PTEN*), NM_004656.3 (*BAP1*) et NM_000248.3 (*MITF*). Les variants faux sens sont considérés pathogènes s'ils sont déjà publiés comme tels selon les critères de l'ACMG et avec l'expertise des laboratoires référents.

E. Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population seront décrites par les statistiques usuelles. Les variables quantitatives seront décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes et les variables qualitatives par les nombres, les pourcentages et le nombre de données manquantes de chaque modalité.

Cette étude rétrospective est approuvée par le CHU de Toulouse qui confirme que les exigences éthiques ont été totalement respectées dans ce rapport.

RESULTATS

I. Cohorte Nephrogen

A. Caractéristiques de la population

Au total, 159 patients ont été vu en consultation. 28 patients ne correspondaient pas aux critères d'inclusion. L'analyse s'est donc portée sur 131 patients.
L'ensemble des caractéristiques de patients de la cohorte sont résumés dans le tableau 1.

La médiane d'âge au diagnostic était de 39 ans (21.0;70.0). 105 (83,3%) patients avaient un âge inférieur à 45 ans. Il y avait 88 (67,2%) hommes pour 43 (32,8%) femmes.

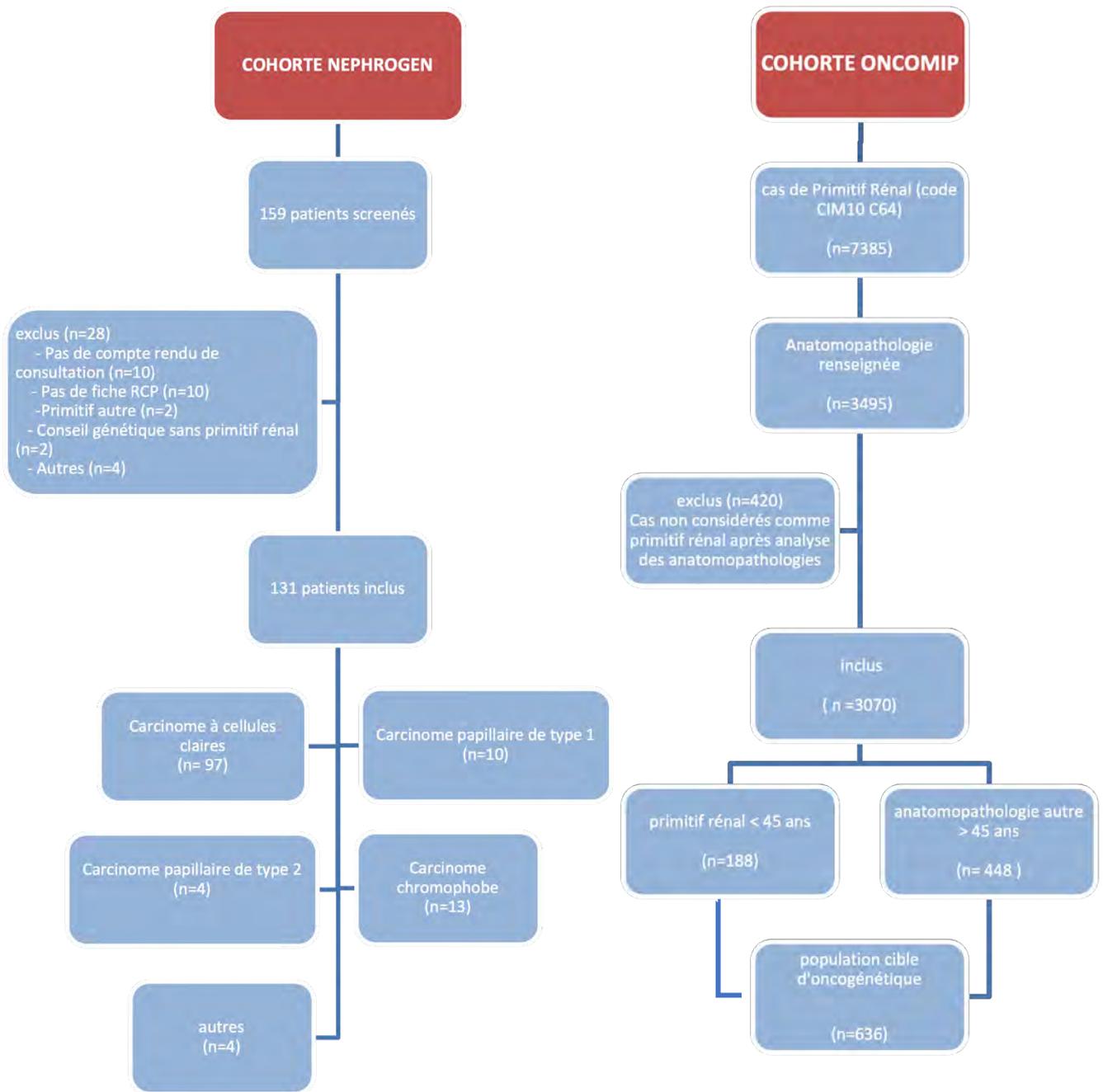


Figure 15 Flowchart de l'étude

Tableau 1 caractéristiques de la population étudiée

Cohorte Nephrogen (n = 131)	
Caractéristiques démographiques	
Sexe (n=131)	
Homme	88 (67,2%)
Femme	43 (32,8%)
Age au diagnostic (ans) (n=126)	
Médian	39.0 [21.0;70.0]
Age à la consultation (Y) (n=131)	
Médian	41.0 [23.0;72.0]
Découverte du cancer (n=129)	
Fortuite	82 (63.6%)
Symptomatique	47 (36.4%)
Facteurs de risque	
Tabac (n= 125)	41 (32.8%)
Actif	22 (17.6%)
Sevré	
Si sevré/actif, nombre de PA (médiane)	13.0 [1.0 ; 40]
Exposition aux toxiques industriels	11 (8.9%)
Toxiques phytosanitaires (n=124)	12 (9.7%)
Hydrocarbures (n=123)	1 (0.8%)
HTA (n=119)	10 (8.4%)
* Si HTA, traitement anti-hypertenseur (n=9)	8 (88.9%)
BMI (cl) (n=59)	
Maigreur (<18,8)	1 (1.7%)
Poids idéal ([18.5-25])	22 (37.3%)
Surpoids ([25-30])	36 (61,0%)
Nombre de facteurs de risque (n=131)	
0	57 (43.5%)
1	56 (42.7%)
2	14 (10.7%)
> 3	4 (3,1%)
ATCD familiaux (n=130)	45 (34.6%)
* <u>Si oui</u> , branche (n=40)	
Maternel	17 (42.5%)
Paternel	17 (42.5%)
Les deux	6 (15.0%)
ATCD familial de cancer du rein (n=131)	28 (21.5%)
* <u>Si cancer du rein</u> , degré (n=15)	
1er degré	7 (46.7%)
2e degré	8 (53.3%)
* <u>Si cancer du rein</u> , âge au diagnostic (n=10)	
Médian	56.0 [48.0;75.0]
Autres ATCD familiaux significatifs	
Mélanome	1
Tumeur oculaire (NS)	1
Tumeur cérébrale (NS)	1

Caractéristiques cliniques	
Latéralité (n=129)	
Unilatéral	121 (93.8%)
Droit	59 (50.0%)
Gauche	59 (50.0%)
Bilatéral	8 (6.2%)
Focalité (n=130)	
Unifocal	125 (96,1%)
Multifocal	5 (3,8%)
Stade pT* (n=121)	
T1	84 (69.4%)
T2	15 (12,4%)
≥ T3	22 (18.2%)
Stade pN* (n=121)	
N0	33 (27,7%)
N+	3 (2,4%)
Nx ¹	85 (70,2%)
Stade pM (n=130)	
M0	125 (96.2%)
M1	5 (3.8%)
Anatomopathologie (n=131)	
Carcinome à cellules claires	97 (74.1%)
Carcinomes non à cellules claires dont :	34 (25,9%)
- Carcinome papillaire de type 1	10 (7.6%)
- Carcinome papillaire de type 2	4 (3.1%)
- Carcinome chromophile	13 (9.9%)
- Autre	7 (5.3%)
Grade ISUP* (n=108)	
I	19 (17.6%)
II	46 (42.6%)
III	31 (28.7%)
IV	12 (11.1%)
Traitement local (n=130)	
Non	1 (0.8%)
Oui	129 (99.2%)
Si traitement local :	
Chirurgie	129 (100%)
Néphrectomie partielle	89 (71,2%)
Néphrectomie élargie	36 (28,8%)
Délai entre diagnostic et traitement local (m) (n=97)(*)	
Médiane	1.81
	[0.03;15.01]
Traitement systémique (n=120)	
Non	105 (87.5%)
Oui	15 (12.5%)
<u>Si TTT systémique</u> , délai entre diag et TTT(m) (n=9)	
Médian	8.97
(Range)	[0.56;46.98]
Traitements (n=130)	
Local uniquement	115 (88.5%)
Systémique uniquement	1 (0.8%)
Local + Systémique	14 (10.8%)

Caractéristiques de la consultation	
Délai entre diagnostic et consultation (m) (n=126) Médian	7.5 [1.4;144.9]
Délai entre 1er traitement et consultation (m) (n=119) (*) Median	4.6 [0.4;128.5]
Adressage (n=129)	
Urologue	61 (47.3%)
Oncologie	11 (8.5%)
RCP	57 (44.2%)
Centre d'adressage (n=129)	
CHU	53 (40,8%)
IUCT Oncopôle	10 (47,7%)
Autre département :	66 (51,5%)
31	59 (45,7%)
81	4 (3,1%)
46	1 (0,07%)
Autre	2 (1,4%)
Année de consultation (n=131)	
2010	1 (0.8%)
2012	11 (8.4%)
2013	3 (2.3%)
2014	9 (6.9%)
2015	13 (9.9%)
2016	24 (18.3%)
2017	19 (14.5%)
2018	21 (16.0%)
2019	17 (13.0%)
2020	12 (9.2%)
Information délivrée des résultats (n=131)	11 (8.4%)
Information délivrée de la conduite par rapport aux descendants (n=126)	100 (79.4%)
* stade pT et pN le plus haut en cas de tumeur bilatérale ¹ En l'absence de curage ganglionnaire en cas de chirurgie	

B. Résultats

1. Le carcinome rénal, type histologique et traitement

Une atteinte bilatérale était observée dans 8 (6,2%) cas, la plus souvent métachrone. 5 (3,8%) autres patients avaient une atteinte multifocale.

Sur le plan tumoral, 97 (74,1%) patients étaient porteurs d'un carcinome à cellules claires. Parmi les anatomopathologies non à cellules claires, il y avait 14 (10,7%) carcinomes papillaires (10 type 1 et 4 de type 2), 13 (9,9%) carcinome chromophile. Dans les autres anatomopathologies décrites, il y avait 3 (2,7 carcinomes à translocation TFE3, une tumeur à cellules claires oncocytaires de pronostic indéterminé (relecture CaRARE), un carcinome à cellules claires avec une organisation papillaire et une monosomie 3 en FiSH. 4 d'entre eux avaient bénéficié d'une relecture dans le réseau Carare. 17,6% des tumeurs étaient de Grade 1 de Furhman, 42,6% de grade II, 28,7% de grade III et 11,1% étaient de grade IV. 23 patients n'avaient pas de grade renseigné dont les 13 carcinomes chromophobes (critère non évaluable).

Ils ont été diagnostiqués pour 84 (69,4%) d'entre eux à un stade T1 et pour 37 (30,6%) à un stade plus élevé. Une atteinte ganglionnaire a été histologiquement prouvée chez 3 d'entre eux. A noter que seulement 5 (3,8%) patients ont été vus à un stade métastatique d'emblée.

La prise en charge a été chirurgicale dans plus de 98% des cas. Une chirurgie d'épargne néphronique était la règle dans plus de 70% des cas. 15 patients ont reçu un traitement systémique par la suite, dans un délai moyen de 9 mois (0.56; 46.98 mois). Avant 2018, ce traitement était par TKI anti EGFR et par la suite par immunothérapie.

1. *Antécédents du propositus et des apparentés*

96 patients n'avaient aucun antécédent personnel rapporté. Parmi les antécédents susceptibles d'être associés à un syndrome génétique, nous avons:

- 1 patiente avait un antécédent d'épilepsie dans un contexte de ccRCC bilatéral.
- 1 patiente avec des lésions kystiques intra médullaires (sans information supplémentaire) dans un contexte de carcinome à cellules claires.
- 1 patiente avec de multiples lésions cutanées du visages évocatrice d'angiofibromes, une hystérectomie pour fibromes utérins multiples et un carcinome à cellules claires bilatéral métachrone.
- 4 patients avec un antécédents de pneumothorax dont 3 atteints d'un carcinome papillaire de type 1 mais sans lésion cutanée associée.

63 patients avaient un tabagisme actif ou sevré avec une médiane de 13 paquets années [1;40 PA], 11 ont été exposés à des toxiques industriels, 12 à des toxiques phytosanitaires et 1 aux hydrocarbures. 10 patients avaient une HTA dont 8 sous traitement. 42% des patients présentaient un seul facteur de risque de cancer du rein, 10% en présentaient 2 et 3 % plus de 3 facteurs.

85 patients n'avaient aucun antécédent familial pertinent dans le contexte de la consultation d'oncogénétique. 28 (21,5%) avaient un antécédent de cancer rénal au 1^{er} ou au 2^{ème} degré. L'âge médian des apparentés au diagnostic était de 61 ans (48 ; 76 ans). Sans surprise sur l'ensemble des patients de cette cohorte, aucun ne présentait d'antécédent de syndromes génétiques, puisque les patients avec VHL, léiomyome avec carcinome rénal ou mutation de fumarate hydratase n'étaient pas inclus dans la cohorte (au total, 26 patients avec l'une ou l'autre de ces maladies, issus de 19 familles ont été prise en charge dans cette période). Seule une patiente présentait un antécédent au 1^{er} degré de mélanome. Les autres antécédents rapportés étaient principalement des antécédents néoplasiques en particulier de cancer du sein.

Sur l'ensemble des patients vus, presque 50 % des patients ne présentaient aucun antécédent familial ou/et personnel.

En revanche, seuls 7 patients adressés en consultation ne répondaient ni aux critères d'âge, ni d'hérédité, ni d'anatomopathologie, un chiffre qui montre la bonne fiabilité de l'adressage de la part urologues ou oncologues ayant adressé les patients.

C. Aspects génétiques

Le principal motif d'adressage à la COG-Rein est dans 83 % une tumeur du rein du sujet jeune, pour 6,2% une tumeur bilatérale, pour 3,8 % une tumeur multifocale, et finalement pour 25,9 % des patients un carcinome non à cellules claires (plusieurs causes possibles simultanément).

Le délai de consultation d'oncogénétique après la prise en charge chirurgical était de 4,6 mois (0,4 ; 128,5 mois).

94,5% des patients étaient adressés depuis des établissements de haute Garonne. 8 patients (5,5%) n'étaient pas pris en charge en haute Garonne dont 3 pour lesquelles la prise en charge s'est faite hors région Midi Pyrénées. Pour les patients de Haute Garonne, 10 (7,7%) étaient adressés de l'Oncopôle, 59 (45%) venaient des établissements privées et 53 (40,8%) avaient eu leur prise en charge initiale au CHU.

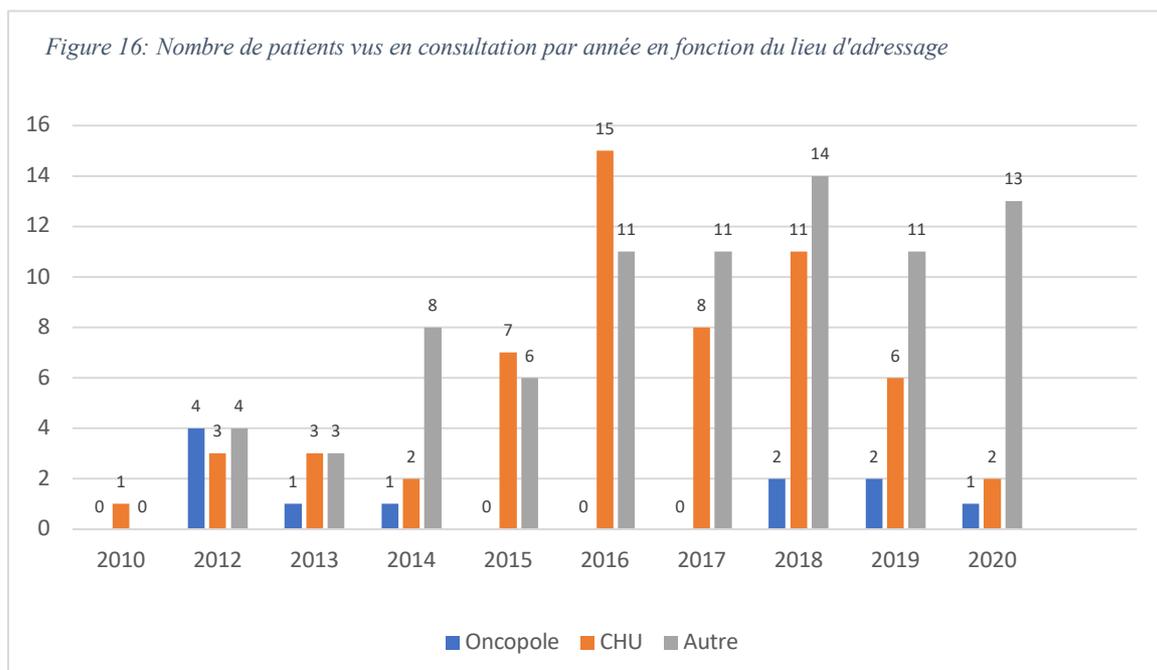
57 patients soit 44% des patients étaient adressés en consultation d'oncogénétique sur recommandation des RCP. L'âge médian des patients adressés depuis la RCP était de 36 ans [24 ; 52 ans]. Ils étaient principalement adressés sur les critères d'âge avec 91% des patients de moins de 45 ans. 13 avaient une anatomopathologie atypique dont 2 étaient adressés pour un carcinome papillaire avec translocation TFE3. De manière intéressante, 24 décisions de RCP se sont faites dans les établissements hors CHU/IUCT. Cependant, 1 seul patient venait d'un établissement en dehors de la Haute-Garonne.

Plus de 80% des patients ont eu au cours de la première consultation les informations nécessaires au suivi de leurs apparentés dans le contexte de tumeurs du rein du sujet jeune (outre l'information verbale donnée en consultation, chaque patient était destinataire du compte-rendu adressé au médecin traitant et à l'urologue ou à l'oncologue référent).

Tableau 2: Adressage en fonction du centre

Adressage (n=129)	IUCT	CHU Toulouse	Autre
Urologue	1 (10.0%)	22 (41.5%)	38 (57.6%)
Oncologie	6 (60.0%)	1 (1.9%)	4 (6.1%)
RCP	3 (30.0%)	30 (56.6%)	24 (36.4%)

On observe également une montée en puissance de la consultation d'oncogénétique avec un total de 21 patients vus dans les 5 premières années, versus 110 dans les 5 dernières années, soit une multiplication de l'activité par 5. (Figure 13)



Sur les 35 résultats génétiques reçus, 3 variants (9,5%) ont été identifiées par les laboratoires de génétique moléculaire.

- La première est une mutation c.194A>G p. (Asp65Gly) au niveau du gène BAP1, classée comme variant de signification indéterminé. La patiente a présenté un carcinome chromophile à l'âge de 44 ans. Elle n'avait aucun antécédent familial ou personnel. *BAP1* est impliqué dans les carcinomes à cellules claires, pas dans le cancer chromophile.
- Chez un 2^{ème} patient, une mutation c.2204C>T de *CDHI*, classée comme variant de signification indéterminé a été identifiée. Ce patient présentait une atteinte rénale bilatérale. Une des tumeurs a été opérée et caractérisée comme un carcinome à cellules claires de grade IV et la tumeur controlatérale a été traitée par radiofréquence sans obtention d'histologie. Les variants *constitutionnels* de *CDHI* (qui code pour l'E-cadhérine) ne sont pas impliqués dans les carcinomes rénaux, mais sont associés à un risque très élevé de cancer du sein, et d'une forme héréditaire de cancer gastrique diffus, en cas d'antécédent familial de cette affection.
- Chez un 3^{ème} patient qui présentait un carcinome papillaire de type 1 associé à une histoire de pneumothorax récidivants et une lentiginose périfolliculaire, le séquençage Sanger a identifié une mutation faux sens de l'exon 5 c.323G>T (p. Ser108Ile) du gène de la folliculine classé variant de classe 5 dans la maladie de Birt-Hogg-Dubé par l'ACMG. Le diagnostic clinique de maladie de BHD ne faisait pas de doute, la conclusion génétique permet un conseil familial précis.

Parmi les patients avec des antécédents susceptibles d'évoquer une atteinte syndromique, un seul avait des résultats génétiques accessibles.

11 patients ont été revus en consultation pour annonce des résultats génétiques.

II. Cohorte OncoMIP

A. Caractéristiques de la population

7385 patients atteints d'un cancer du rein (code CIM10 C64) ont été présentés pour la première fois en RCP dans l'ex-région Midi-Pyrénées entre le 01/01/2010 et le 31/12/2020.

3495 d'entre eux avaient un sous type anatomopathologique renseigné soit 47,3% contre 3890 non renseignés. Parmi les anatomopathologies renseignées, figurent 16 patients qui ont 3 conclusions anatomopathologiques divergentes, et 218 qui ont 2 anatomopathologies différentes.

Parmi les patients qui ont une conclusion anatomopathologique renseignée:

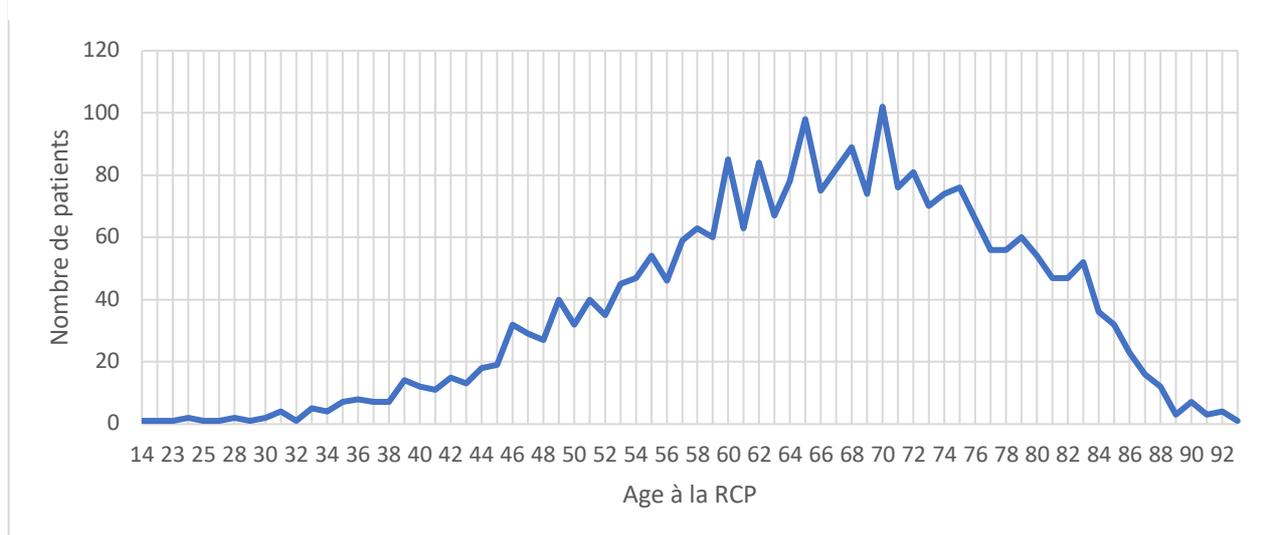
- 3070 patients avec un primitif-rénal tout âge confondu (annexe 7) dont 2611 (85,0%) carcinomes à cellules claires. (annexe 8)
- 378 (12,3% des patients) avec un carcinome à cellules claires sont âgés de moins de 50 ans dont 188 de moins de 45 ans (6,4%). (annexe 9)
- 499 (14,6 % des patients) avaient une anatomopathologie de carcinome rénal non à cellules claires

Les critères d'adressage pouvaient être multiple (par exemple carcinome non à cellules claires et âge <45 ans). Pour calculer notre population, nous avons utilisé les critères "tout carcinome rénal < 45ans" et "carcinome non à cellules claires et âge > 45ans"

L'âge médian était de 66 ans dans l'ensemble des primitifs rénaux avec des extrêmes de 14 à 95 ans (figure 14) . Il était strictement similaire chez les patients avec un carcinome à cellules claires. Le sex ratio était de 2,6 hommes pour 1 femme.

Le département de résidence du patient n'était pas une donnée suffisamment renseignée pour être significative. La prise en charge s'est faite principalement dans les établissements de la Haute-Garonne. Deux tiers des dossiers y ont été discutés. Suivent le département du Tarn avec 13% des patients puis des Hautes Pyrénées.

Figure 17 Répartition par âge à la RCP des patients avec carcinome à cellules claires



B. Résultats

Sur les seuls critères INCA disponibles, à savoir l'âge et l'anatomopathologie, la population cible de cette COG-Rein est de 636 patients sur la période donnée soit 57,8 patients/an sur la période d'étude (2010-2020).

Concernant l'adressage en COG-Rein depuis la RCP sur cette population globale, on note que 141 patients sur les 188 (71,4%) de moins de 45 ans ont eu une proposition de consultation d'Oncogénétique. (Annexe 10) Seulement 4 patients avec une anatomopathologie non à cellules claires et âgés de plus de 45 ans ont eu une proposition de consultation d'oncogénétique. Tout âge confondu, 206 patients ont eu une proposition de consultation d'oncogénétique en RCP au moins une fois dans leurs parcours de soins.

25% de patients éligible ont été reçus durant cette période. Pour rappel, sur les patients vus en consultation, 57 avaient eu une proposition de consultation oncogénétique par la RCP. Il y a donc environ 2/3 des patients qui n'ont pas eu de prise en charge à la consultation malgré la proposition formulée en RCP.

DISCUSSION

La spécificité de l'oncogénétique est de s'intéresser à des prédispositions héréditaires responsables d'un faible nombre de cas dans des pathologies très communes. L'objectif est d'identifier des personnes prédisposées, c'est-à-dire porteuses d'une variation génétique constitutionnelle conférant un risque accru de cancer et susceptible de modifier le schéma thérapeutique et la prise en charge globale du cas index et de ses apparentés.

Dans ce contexte, notre travail a trois intérêts principaux. Tout d'abord il permet d'évaluer pour la première fois en vie réelle, dans une région française (Midi-Pyrénées) le nombre de patients relevant d'une consultation d'oncogénétique rénale pour carcinome primitif rénal, si l'on s'en tient aux recommandations récentes formulées par le Centre PREDIR labellisé par l'INCA. Il permet également de faire un point territorial de l'adressage en pointant les pistes d'amélioration à développer pour permettre à l'ensemble des patients éligibles l'accès à la consultation. Enfin, il souligne les lacunes entourant la réalisation et la restitution des conclusions des tests génétiques.

L'analyse des résultats de cette étude nous permet d'en tirer plusieurs constats :

◆ **Premièrement, sur l'analyse de nos populations.**

Parmi les patients de la cohorte OncoMIP, l'incidence annuelle était d'environ 700 nouveaux cas/an sur la période 2010-2020 en région Midi Pyrénées . En revanche le registre régional ne donne une information fiable sur le sous-type histologique du cancer du site 'Rein' que pour 47,2 % des patients. Parmi ceux-ci, 636 (25 %) relèvent d'une indication à la COG-Rein sur 2 critères robustes (cancer du rein \leq 45 ans ou cancer non à cellules claires), soit environ 55-60 patients/an.

Cette population présente deux biais majeurs pour pouvoir être représentative des patients éligibles à la consultation d'oncogénétique selon les critères PREDIR. Tout d'abord la dissociation entre nombre de patients repérés par OncoMIP avec les mots cancer/site rein/C64 (n=7385) et cancer/RCP/ carcinome rénal avec sous-type histologique précisé (n=3070) représente un biais d'information majeur. L'absence de recueil des patients ayant un antécédent familial de cancer du rein ou ceux avec une atteinte bilatérale ou multifocale entraîne un biais de sélection aboutissant à une sous-estimation de la population cible.

Au sein de la cohorte NEPHROGEN, 83% des patients adressés avaient moins de 45ans et 25,9% étaient porteurs d'un carcinome non à cellules claires (critère cumulatif).

Ceci explique que l'on observe une médiane d'âge de 39 ans [21-70ans] et de 66 ans [14-95ans] et un pourcentage de cancer non à cellules claires de 16,3% et 25,9% , respectivement dans la cohorte Nephrogen et la cohorte OncoMIP.

Une atteinte bilatérale ou multifocale ne représentait que 6,2 et 3,8% des patients respectivement.

Plus de 20% des patients vus en consultation avaient un antécédent familial de cancer du rein au 1^{er} ou au 2nd degré. H Margot (91) souligne, dans sa Thèse, l'importance des antécédents familiaux de cancer du rein qui sont significativement associés à une plus forte positivité du test génétique ($P < 0.001$).

◆ **Deuxièmement, sur la recommandation d'adressage.**

La recommandation d'adressage en Oncogénétique a été formulée en RCP pour 206 patients et principalement pour les patients avec un âge inférieur à 45 ans (68%). Ainsi moins d'un tiers des patients éligibles ont eu une recommandation systématique d'adressage en RCP. La systématisation de cette recommandation à l'occasion d'OncoMIP est relativement récente (2016), procède de la diffusion progressive de l'information dans la région, et explique pour partie l'accroissement de

patients reçus en consultation dans la période la plus récente (2016-2019, 20-30 patients/an), par comparaison à la période initiale (2010-2015, 10-20 patients/an).

2 éléments semblent importants à prendre en compte :

- Seulement 4 des 448 patients de plus de 45 ans avec une histologie non à cellules claires ont eu une recommandation de consultation.
- Alors qu'environ 25% des cancers du rein sont diagnostiqués à un stade métastatique, seulement 5 patients métastatiques d'emblée ont été adressés en consultation. Cela montre un défaut d'adressage de la part des Oncologues. Un probable « effet tunnel » initial peut expliquer la situation avec la nécessité de débiter rapidement un traitement systémique. La réflexion sur la génétique passe alors, au second plan.

Ces paramètres soulignent une défaillance de formation médicale avec un impact majeur sur le défaut d'adressage en oncogénétique.

Proposer une consultation d'oncogénétique nécessite de toucher l'ensemble de la population cible, c'est à dire les cas index. Trois conditions sont requises :

- L'édition de recommandations claires,
- La formation du corps médical,
- L'adressage en consultation quel que soit la localisation géographique.

Le défaut de recommandations claires est un obstacle potentiel. La contribution de la génétique constitutionnelle au développement d'un carcinome rénal est établie depuis longtemps. Cependant, en dehors de la maladie de VHL, les Sociétés savantes (France, Europe et Nord-Amérique) ne sont parvenues à formuler des recommandations clarifiant les indications de l'évaluation du risque génétique que dans les 2 à 5 dernières années, pour les personnes avec un cancer héréditaire du rein, ou à risque pour cette affection. A l'appui des difficultés et résistances à franchir, un travail nord-américain publié en septembre 2021 dans *Cancer* a exploré « Quand et comment évaluer le risque génétique d'un cancer du rein héréditaire ? » en sollicitant le consensus d'un panel (n=32) d'urologues, oncologues, généticiens, et patients. Ceux-ci ont travaillé selon la méthodologie de Delphi modifiée autour de 53 questions. Un consensus ($\geq 85\%$ d'accord) n'a été obtenue que pour 30 des 53 questions posées (56,6 %), le défaut de consensus concernant notamment quand débiter l'évaluation (2 consensus pour les 7 questions posées), et la nature du test génétique à employer (2 consensus sur 5 questions posées)(92)

La formation et l'adhésion du corps médical aux recommandations sont deux pierres angulaires du travail réalisé par les réseaux Régionaux (Référentiels OncoMIP, AURA, OncoNormandie par exemple). L'organisation des réseaux d'Oncogénétiques autour de Centre Régionaux de Compétence facilite l'accès aux consultations d'oncogénétique. Mais une fois l'information donnée, il faut obtenir l'adhésion médicale. Par exemple, la question du seuil d'âge (qui a varié, en France comme déjà mentionné) reste très débattue : isolément, ce seuil (actuellement, 45 ans) expose à la réalisation d'un grand nombre de tests pour identifier un faible nombre de cas positifs (92). Ceci est bien mis en évidence dans notre travail, où seules 3 des 35 évaluations génétiques ont détecté un variant génétique, dont 2 peuvent être considérés comme non impliqués dans le cancer du rein qui a motivé le test. En 2020, une Thèse de spécialité (mention : Génétique, soutenue par Henri Margot) a fait la synthèse de l'activité de consultation d'oncogénétique mise en place en Urologie au CHU de Bordeaux pour l'activité cancer du rein : entre 2012 et 2019, un syndrome génétique a été identifié chez 19 des 142 patients (13 %) Les variations délétères identifiées incluaient *VHL* (n=8), *FH* (n=3), *SDHB* (n=3) *FLCN* (n=2), et *MET*, *PTEN* ou *SDHA* (1 chacun). Dix des 19 patients concernés avaient un phénotype extra-rénal suggestif d'une prédisposition monogénique. En d'autres termes, près de la moitié des patients de cette cohorte n'avait aucun antécédent personnel ou familial permettant de prédire un test génétique positif. Il faut souligner que dans notre étude, les patients adressés pour une enquête familiale sans antécédent personnel n'étaient pas inclus.

Enfin, l'accès à la consultation d'Oncogénétique sur l'ensemble du territoire n'est pas équitablement réparti. Sur les 131 patients examinés, 121 étaient adressés d'établissements de Haute-Garonne démontrant une très bonne implantation locale. Ainsi 25% des 468 patients pris en charge en Haute Garonne de la cohorte OncoMIP relevant d'une consultation génétique ont été vus en consultation.

En revanche, le nombre de patients adressés depuis le reste de la Région est beaucoup plus faible. Seulement 6% des patients éligibles ont été reçus en consultation traduisant une mauvaise couverture du reste du territoire : sur les 141 patients remplissant le critère d'âge inférieur à 45 ans proposés en RCP, seulement 9 (6,3%) l'ont été par des établissements en dehors du 31.

Il existe probablement une difficulté d'accès la consultation pour les patients résidants hors du 31, et adressés d'autres départements. L'éloignement géographique pour certaines personnes peut être un frein, en particulier si l'information sur l'intérêt de la consultation n'a pas été clairement expliqué.

L'accès à la consultation d'oncogénétique n'a pas un intérêt uniquement pour le cas index mais également auprès des apparentés. Elle a une implication dans le dépistage des lésions rénales. Pour cela, il faut qu'une information adéquate soit transmise au patient. Il y a donc nécessité de revoir les patients en consultation dédiée aux résultats génétiques, que les conclusions soient positives ou négatives. Par ailleurs les résultats génétiques sont une source d'angoisse pour les patients. Il y a donc nécessité de les accompagner avec des équipes formées, pluridisciplinaires constituées d'infirmières d'annonce, d'oncopsychologues, etc. Notre consultation actuelle n'y répond pas totalement. La faible proportion de patients revus et l'absence d'équipe d'accompagnement est une piste d'amélioration à envisager.

Aucune étude dans la littérature ne s'est intéressée à l'évaluation en vie réelle de l'impact des recommandations et aux conséquences (bénéfiques/inconvénients) du dépistage dans le cadre du cancer du Rein. Il n'y pas eu non plus d'évaluation de la sensibilité, de la spécificité et de la valeur prédictive positives des critères de consultation d'oncogénétique rénale. Des recommandations ont été développés en oncologie digestive par le calcul de la sensibilité, de la spécificité et de la valeur prédictive positive des critères d'adressage. Ainsi, dans le cancer du côlon, la recherche de mutations sur la base des critères familiaux en l'absence de criblage somatique a une sensibilité de 41% et une VPP de 58%. En cas de tumeurs MSI, la sensibilité augmente encore plus à 95% et le VPP à 31%.

A notre connaissance il n'existe qu'une seule étude comme la nôtre qui calcule le nombre de patients potentiels à voir en consultation. Celle-ci évaluait les critères américains de l'ACMG/NSGC qui diffèrent principalement sur le critère d'âge qui est de 50 ans. Ils évaluaient 2 populations, l'une issu de la base de données SEER NCCI et la cohorte de l'Hôpital Universitaire Thomas Jefferson. Près de 24% des patients de la base SEER et 33% des patients du Thomas Jefferson répondaient aux critères de consultation d'oncogénétique rénale (93).

Les limites de l'activité de consultation d'Oncogénétique à Toulouse doivent être clairement mentionnées :

- Environ 60 prélèvements génétiques ont été réalisés (2010-2016) mais non-adressés faute de panel de gènes 'Onco-Rein' dans cette période. Ceux-là seront traités en priorité dans les prochains mois ;
- La restitution des tests génétiques négatifs n'a pas été suffisante –même si vague COVID explique cela sur ces deux dernières années explication ;
- Le développement de l'activité mérite de repenser les moyens humains dédiés (ressources médicales, psychologiques et ARC). L'articulation des moyens dédiés et de leur compétence doit être réfléchié avec l'IUC et constitue une piste d'amélioration ;

CONCLUSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude Française étudiant les caractéristiques de la population adressée en consultation d'oncogénétique rénale d'après les critères INCa PREDIR.

A la lumière de ces informations, de la multitude de présentations cliniques et de l'évolution constante des pratiques, il nous semble important d'élaborer un parcours de soins dédié d'oncogénétique rénale, plus systématisé, en collaboration avec l'ensemble des acteurs du réseau.

Notre étude montre une bonne implantation locale en particulier en Haute Garonne de la COG-Rein développée depuis 10 ans sous l'égide du réseau PREDIR dont elle est un des centres de Référence nationale. Cependant, elle montre tout de même une inégalité territoriale avec un recours trop faible des centres les plus périphériques. Elle montre également une bonne adhésion aux critères INCa de la part des urologues mais un défaut d'adressage de la part des oncologues.

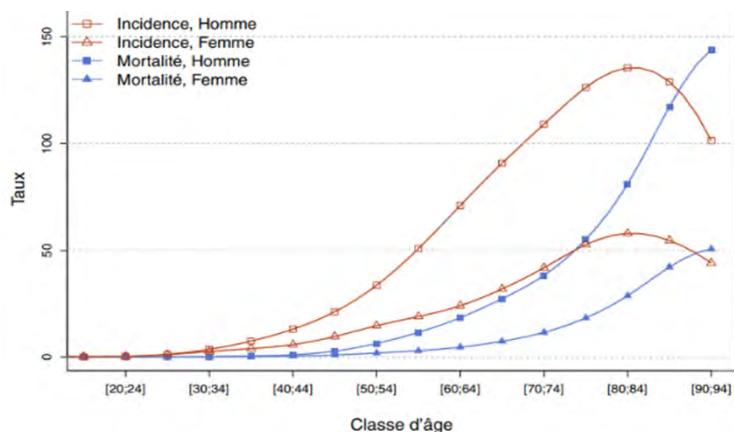
Il y a nécessité à resensibiliser l'ensemble des intervenants, urologues comme oncologues, sur l'intérêt d'adresser les patients en consultation d'oncogénétique. Il faut pour cela s'appuyer sur les réseaux déjà existants, bien implantés au niveau local. Une proposition systématique, via les RCP, pourrait également permettre un meilleur adressage en consultation.

A notre sens, un travail de réflexion approfondie sur la consultation d'oncogénétique doit être entrepris, parallèlement. Les critères d'adressage n'ont jamais bénéficié d'une évaluation statistique à l'identique des autres grandes pathologies telles que le cancer du sein, du colon et de l'ovaire. La nécessité de voir près de 20% des cas incidents en consultation d'oncogénétique, devrait impliquer l'adaptation des pratiques actuelles et la mise en œuvre de moyens plus importants.

Un travail de recherche doit également être entrepris pour valider une prise en charge consensuelle des prélèvements génétiques réalisés. Nous avons observé une disparité régionale mais aussi locale des recherches de mutations chez les patients. A la lumière des connaissances actuelles, la constitution d'un panel de gènes en fonction des différents sous types histologiques pourrait être une piste de travail. Ces panels devraient s'imposer dans le futur en fonction de l'avancée des connaissances scientifiques. La systématisation des prélèvements et de leurs analyses permettra également de répondre aux nombreuses interrogations des Oncogénéticiens vis-à-vis des VSI.

ANNEXES

ANNEXE 1 Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018



ANNEXE 2 estimations du nombre annuel de nouveaux cas et de décès, taux d'incidence et de mortalité standardisés (TSM), rapports standardisés d'incidence et de mortalité lissés (SIR, SMR), accompagnés des intervalles de confiance à 95 % (IC), par sexe en région Occitanie de 2007 à 2014

	Incidence 2007-2016			Mortalité 2007-2014		
	Nouveaux cas[IC]	TSM[IC] ⁽¹⁾	SIR[IC] ⁽²⁾	Décès[IC]	TSM[IC] ⁽¹⁾	SMR[IC] ⁽²⁾
<i>Homme</i>						
Ariège-09	23[20;26]	14,0[12,2;16,2]	1,00[0,90;1,10]	9[7;11]	3,9[2,9;5,8]	0,99[0,85;1,14]
Aude-11	52[48;57]	13,6[12,3;15,1]	0,98[0,91;1,06]	24[20;27]	4,9[4,1;6,0]	1,05[0,94;1,17]
Aveyron-12	41[37;46]	13,0[11,6;14,6]	0,95[0,88;1,03]	16[14;19]	3,9[3,1;5,1]	0,95[0,85;1,05]
Gard-30	96[89;104]	14,4[13,3;15,6]	0,97[0,91;1,03]	35[31;40]	4,1[3,6;4,7]	0,96[0,87;1,05]
Haute-Garonne-31	160[150;170]	16,6[15,5;17,7]	1,09[1,03;1,16]	50[46;56]	4,2[3,8;4,8]	1,01[0,93;1,09]
Gers-32	30[27;34]	15,0[13,2;17,1]	1,01[0,92;1,09]	15[13;18]	5,6[4,4;7,4]	1,12[1,00;1,25]
Hérault-34	158[148;168]	16,5[15,4;17,7]	1,10[1,04;1,16]	51[46;56]	4,2[3,8;4,8]	0,97[0,89;1,05]
Lot-46	27[24;31]	14,5[12,6;16,8]	0,96[0,88;1,04]	11[8;13]	4,6[3,5;6,5]	0,97[0,86;1,09]
Lozère-48	14[12;16]	17,2[14,4;20,6]	1,03[0,93;1,14]	5[4;7]	5,2[3,6;8,7]	0,99[0,86;1,13]
Hautes-Pyrénées-65	36[32;40]	15,1[13,5;17,1]	1,02[0,94;1,12]	20[17;24]	7,0[5,8;8,7]	1,27[1,12;1,44]
Pyrénées-Orientales-66	73[67;79]	15,9[14,6;17,4]	1,06[0,98;1,14]	27[23;31]	4,3[3,7;5,1]	1,01[0,89;1,12]
Tarn-81	61[56;66]	15,1[13,8;16,7]	1,05[0,97;1,12]	24[21;28]	4,5[3,8;5,5]	1,02[0,92;1,13]
Tarn-et-Garonne-82	33[30;37]	14,2[12,7;16,1]	0,98[0,91;1,07]	11[9;14]	3,7[2,9;4,9]	0,96[0,85;1,08]
<i>Femme</i>						
Ariège-09	10[8;13]	5,9[4,5;7,9]	0,94[0,84;1,06]	5[4;7]	1,5[1,0;3,1]	1,05[0,88;1,25]
Aude-11	22[18;25]	5,1[4,3;6,3]	0,92[0,83;1,00]	11[8;13]	1,4[1,1;2,2]	1,02[0,89;1,16]
Aveyron-12	20[17;24]	5,8[4,7;7,2]	0,96[0,88;1,04]	7[6;9]	1,6[1,0;2,7]	0,97[0,85;1,09]
Gard-30	45[40;52]	6,0[5,2;7,0]	0,94[0,87;1,01]	15[12;18]	1,3[1,1;1,8]	0,91[0,81;1,01]
Haute-Garonne-31	77[68;86]	6,5[5,8;7,4]	1,00[0,93;1,08]	26[22;30]	1,4[1,2;1,7]	1,03[0,92;1,14]
Gers-32	16[13;19]	6,8[5,5;8,5]	1,02[0,93;1,12]	7[5;9]	2,2[1,5;3,9]	1,08[0,94;1,24]
Hérault-34	71[64;80]	5,9[5,2;6,7]	0,97[0,89;1,05]	26[22;30]	1,4[1,2;1,7]	1,00[0,89;1,11]
Lot-46	14[11;17]	5,8[4,7;7,3]	0,98[0,90;1,07]	6[4;8]	1,9[1,3;3,6]	1,04[0,91;1,19]
Lozère-48	5[4;7]	7,2[5,1;10,3]	0,96[0,87;1,06]	2[1;4]	2,2[1,1;5,5]	0,98[0,84;1,15]
Hautes-Pyrénées-65	16[14;19]	5,7[4,6;7,1]	0,97[0,87;1,08]	6[5;8]	1,4[0,9;2,6]	0,98[0,83;1,15]
Pyrénées-Orientales-66	35[30;40]	6,1[5,2;7,2]	0,96[0,86;1,07]	12[10;15]	1,2[0,9;1,8]	0,99[0,84;1,15]
Tarn-81	26[23;31]	5,7[4,8;6,9]	0,95[0,87;1,04]	10[8;12]	1,3[1,0;2,1]	0,97[0,85;1,11]
Tarn-et-Garonne-82	17[14;20]	6,2[5,1;7,7]	0,99[0,91;1,08]	8[6;10]	1,6[1,1;2,6]	1,07[0,93;1,22]

(1) Taux standardisé monde : les taux sont standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale. Ils sont exprimés pour 100 000 personnes-années.

(2) Rapports standardisés sur la France métropolitaine.

ANNEXE 3 classification TNM OMS 2016

T	
T1	Taille ≤ 7 cm limitée au rein
	T1a ≤ 4 cm
	T1b > 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Taille > 7 cm
	T2a > 7 cm et ≤ 10 cm
	T2b > 10 cm
T3	Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gerota homolatéral
	T3a Infiltration du tissu adipeux sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gerota homolatéral
	T3b Thrombus VCI
	T3c Thrombus VCS
T4	Infiltration fascia de gerota ou de la surrénale
N	
N0	Pas de ganglion
N1	Métastase dans un seul ganglion régional
N2	Métastase dans plus d'un ganglion régional
M	
M0	Absence de métastase
M1	Métastase à distance

Recommandations de suivi patients asymptomatiques

• **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 SNC systématique (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 poursuivre annuellement**

• **A partir de l'âge de 18 ans :**

- Première IRM abdominale systématique, 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 SNC, dosage des métanéphrines urinaires ou plasmatiques, examen du fond d'œil dilaté et audiogramme à poursuivre selon les recommandations précédentes.

Remarques :

Les hommes atteints de la maladie de VHL peuvent développer des kystes ou des cystadénomes de l'épididyme, mais une échographie testiculaire n'est indiquée qu'en cas de symptôme.

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 pelviennes).

Le traitement des différentes manifestations cliniques potentielles de la maladie de VHL est assuré par les spécialistes de chaque organe concerné et fait l'objet de recommandations spécifiques.

Il est indispensable de consulter en cas d'éventuel symptôme qui surviendrait entre deux explorations annuelles.

ANNEXE 5: critères diagnostiques de l'european BHD consortium en 2009 (54)

Le patient doit présenter soit un critère majeur soit 2 critères mineurs

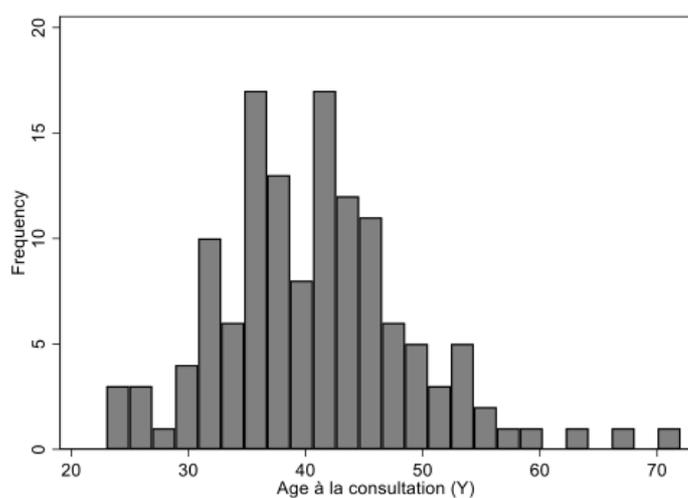
Critères majeurs :

- Au moins 5 fibrofolliculomes ou trichodiscomes avec confirmation anatomopathologique.
- Mutation germinale pathogène de FLCN

Critères mineurs :

- Kystes pulmonaires multiples principalement dans les bases sans cause apparente avec ou sans pneumothorax spontané
- Cancer rénal < 50 ans ou bilatéral ou plurifocal ou carcinome mixte chromophile et oncocytaire.
- Apparenté au premier degrés

ANNEXE 6 répartition de l'âge à la consultation d'Oncogénétique



ANNEXE 7 COHORTE ONCOMIP: Nombre de patient avec un primitif rénal tout âge confondus en fonction du département de prise en charge

	9	12	31	32	46	65	81	82	Total
2010		17	148	1	12	28	33	1	240
2011		15	215	1	5	25	29	13	303
2012	1	13	243	2	3	27	40	11	340
2013	1	17	209	1	4	14	41	12	299
2014	2	10	186	2	11	24	27	7	269
2015		5	174		4	26	35	11	255
2016		11	161		10	20	38	14	254
2017	1	9	201	2	2	15	36	15	281
2018		9	197	2	1	24	41	16	290
2019	1	8	161	2	6	28	44	15	265
2020		10	168	1	6	31	51	12	279
Total général	6	124	2063	14	64	262	415	127	3075

ANNEXE 8 : Nombre de patient avec un carcinome à cellules claires tout âge confondu en fonction du département de prise en charge

	9	12	31	32	46	65	81	82	Total
2010		16	129	1	11	27	30	1	215
2011		10	185	1	5	22	26	13	262
2012	1	12	201	1	3	23	35	11	287
2013	1	17	178	1	4	13	34	12	260
2014	2	10	168	2	10	21	22	7	242
2015		5	143		4	19	31	11	213
2016		11	145		8	18	31	14	227
2017	1	6	172	1	2	13	30	14	239
2018		7	154	2	1	20	33	15	232
2019	1	7	130		5	24	30	13	210
2020		8	133	1	5	24	47	10	228
Total général	6	109	1738	10	58	224	349	121	2615

ANNEXE 9 : COHORTE ONCOMIP : Nombre de patients avec un primitif rénal dont l'âge est inférieur ou égal à 45 ans en fonction du département de prise en charge							
	12	31	46	65	81	82	Total
2010		15		2	2		19
2011		17			2		19
2012		13		2	3		18
2013		14			1	2	17
2014		12	1	2			15
2015		14			1	2	17
2016		13		1			14
2017		18			2	1	21
2018		12			1	1	14
2019		15		2	2	2	21
2020	1	9	1	1	2		14
Total général	1	152	2	10	16	8	188

ANNEXE 10 : COHORTE ONCOMIP Nombre de patients ayant eu une proposition de consultation génétique dont l'âge est inférieur à 45 ans en fonction du département de prise en charge						
	12	31	46	65	82	Total général
2010		1				1
2011		5				5
2012		8				8
2013		12		1		13
2014	1	11	1			13
2015		20			1	21
2016		16				16
2017		16				16
2018		19	1			20
2019		14				14
2020		13			1	14
Total général	1	135	2	1	2	141

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer Facts Sheet GLOBOCAN 2020 Kidney . Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
4. Wong MCS, Goggins WB, Yip BHK, Fung FDH, Leung C, Fang Y, et al. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries.
5. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A literature review. *Cancer Treatment Reviews*. 1 mai 2008;34(3):193-205.
6. Temporal Trends in Mortality in the United States, 1969-2013 | Cardiology | JAMA | JAMA Network [Internet].
7. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet].
8. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, région occitanie 2007-2016.
9. Incidence du cancer du rein chez l'homme par région en 2007-2016 [Internet].
10. Cancer Facts Sheet GLOBOCAN 2020 All Cancer [Internet].
11. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. mai 2010;7(5):245-57.
12. Hunt JD, Hel OL van der, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *International Journal of Cancer*. 2005;114(1):101-8.
13. Hara T, Fujimoto H, Kondo T, Shinohara N, Obara W, Kimura G, et al. Active heavy cigarette smoking is associated with poor survival in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma: sub-analysis of the multi-institutional national database of the Japanese Urological Association. *Jpn J Clin Oncol*. 1 déc 2017;47(12):1162-9.
14. Kroeger N, Li H, Velasco GD, Donskov F, Sim H-W, Stühler V, et al. Active Smoking Is Associated With Worse Prognosis in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Targeted Therapies. *Clinical Genitourinary Cancer*. 1 févr 2019;17(1):65-71.
15. Steele CB. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity — United States, 2005–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017
16. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *JCO*. 20 déc 2018;36(36):3574-81.
17. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JFJ, Järnholm B. Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men
18. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. août 2004;4(8):579-91.
19. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 1 juill 2009;9(7):975-87.
20. Li M, Bu R. Biological Support to Obesity Paradox in Renal Cell Carcinoma: A Review. *UIN*. 2020;104(11-12):837-48.
21. Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, Kolonin MG. Cancer as a Matter of Fat: The Crosstalk between Adipose Tissue and Tumors. *Trends in Cancer*. 1 mai 2018;4(5):374-84.
22. Aurilio G, Piva F, Santoni M, Cimadamore A, Sorgentoni G, Lopez-Beltran A, et al. The Role of Obesity in Renal Cell Carcinoma Patients: Clinical-Pathological Implications. *IJMS*. 13 nov

2019;20(22):5683.

23. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. 16 févr 2008;371(9612):569-78.
24. Albiges L, Hakimi AA, Xie W, McKay RR, Simantov R, Lin X, et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *JCO*. 20 oct 2016;34(30):3655-63.
25. Turco F, Tucci M, Stefano RFD, Samuelli A, Bungaro M, Audisio M, et al. Renal cell carcinoma (RCC): fatter is better? A review on the role of obesity in RCC. *Endocrine-Related Cancer*. 1 juill 2021;28(7):R207-16.
26. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood Pressure and Risk of Renal Cell Carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *American Journal of Epidemiology*. 15 févr 2008;167(4):438-46.
27. Welch WJ. Intrarenal Oxygen and Hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2006;33(10):1002-5.
28. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, et al. hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black americans. *Epidemiology*. nov 2011;22(6):797-804.
29. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM
30. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM
31. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma | NEJM
32. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. mai 2019;30(5):706-20.
33. Bensalah K, Bigot P, Albiges L, Bernhard JC, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : prise en charge du cancer du rein. *Progrès en Urologie*. nov 2020;30(12):S2-51.
34. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology*. juill 2016;70(1):93-105.
35. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality | Nature Reviews Nephrology [Internet]
36. Bazille C, Allory Y, Molinié V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, Cussenot O, et al. Caractérisation immunohistochimique des principaux types histologiques de tumeurs rénales épithéliales étudiées par tissue-arrays sur une série de 310 cas. *Annales de Pathologie*. oct 2004;24(5):395-406.
37. Akhtar M, Al-Bozom IA, Al Hussain T. Papillary Renal Cell Carcinoma (PRCC): An Update. *Advances in Anatomic Pathology*. mars 2019;26(2):124-32.
38. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*. juin 1997;10(6):537-44.
39. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 14 janv 2016;374(2):135-45.
40. Albiges L, Guegan J, Formal AL, Verkarre V, Rioux-Leclercq N, Sibony M, et al. MET Is a Potential Target across All Papillary Renal Cell Carcinomas: Result from a Large Molecular Study of pRCC with CGH Array and Matching Gene Expression Array. *Clin Cancer Res*. 1 juill 2014;20(13):3411-21.
41. Wong ECL, Di Lena R, Breau RH, Pouliot F, Finelli A, Lavallée LT, et al. Morphologic subtyping as a prognostic predictor for survival in papillary renal cell carcinoma: Type 1 vs. type 2. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 1 oct 2019;37(10):721-6.
42. Deng J, Li L, Xia H, Guo J, Wu X, Yang X, et al. A comparison of the prognosis of papillary and clear cell renal cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Medicine*. juill 2019;98(27):e16309.
43. Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol*. sept 2019;16(9):539-52.

44. HNF1B Loss Exacerbates the Development of Chromophobe Renal Cell Carcinomas | Cancer Research [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/19/5313.short>
45. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: A review of an uncommon entity. *International Journal of Urology*. 2012;19(10):894-900.
46. Abdessater M, Kanbar A, Comperat E, Dupont-Athenor A, Alechinsky L, Mouton M, et al. Renal Oncocytoma: An Algorithm for Diagnosis and Management. *Urology*. sept 2020;143:173-80.
47. Trpkov K, Williamson SR, Gao Y, Martinek P, Cheng L, Sangoi AR, et al. Low-grade oncocytic tumour of kidney (CD117-negative, cytokeratin 7-positive): a distinct entity? *Histopathology*. août 2019;75(2):174-84.
48. Thierry S, El Alami-Thomas W, Cazin S, Chiforeanu DC, Medane S, Dugay F, et al. Le carcinome rénal inclassé de bas grade à cellules éosinophiles, une entité récemment proposée dans le spectre des tumeurs rénales à cellules éosinophiles : étude d'un cas et discussion. *Annales de Pathologie*. déc 2018;38(6):395-400.
49. Turajlic S, Xu H, Litchfield K, Rowan A, Chambers T, Lopez JI, et al. Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell*. avr 2018;173(3):581-594.e12.
50. Frew IJ, Krek W. pVHL: A Multipurpose Adaptor Protein. *Science Signaling*. 17 juin 2008;1(24):pe30-pe30.
51. Simon MC. The Hypoxia Response Pathways — Hats Off! Phimister EG, éditeur. *N Engl J Med*. 27 oct 2016;375(17):1687-9.
52. Maxwell PH, Dachs GU, Gleadle JM, Nicholls LG, Harris AL, Stratford IJ, et al. Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. *PNAS*. 22 juill 1997;94(15):8104-9.
53. Gothié E, Pouysségur J. HIF-1 : régulateur central de l'hypoxie. *Med Sci (Paris)*. 1 janv 2002;18(1):70-8.
54. Canaud G. Progression des maladies rénales chroniques: Rôle de la voie AKT/mTORC. :251.
55. Fu J, Su X, Li Z, Deng L, Liu X, Feng X, et al. HGF/c-MET pathway in cancer: from molecular characterization to clinical evidence. *Oncogene*. 15 juill 2021;40(28):4625-51.
56. Schmidt L, Duh F-M, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*. mai 1997;16(1):68-73.
57. Peruzzi B, Athauda G, Bottaro DP. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene product represses oncogenic beta-catenin signaling in renal carcinoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 26 sept 2006;103(39):14531-6.
58. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. juin 2011;19(6):617-23.
59. Ben-Skowronek I, Kozaczuk S. Von Hippel-Lindau Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(3):145-52.
60. Neumann HPH, Riegler P, Huber W, Corradini R, Sessa A, Fontana D, et al. The Challenge of Kidney Lesions in von Hippel-Lindau Disease. In: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G, 61. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet*. mai 1994;7(1):85-90.
62. Tong Y, Schneider JA, Coda AB, Hata TR, Cohen PR. Birt–Hogg–Dubé Syndrome: A Review of Dermatological Manifestations and Other Symptoms. *Am J Clin Dermatol*. févr 2018;19(1):87-101.
63. Cesaire LA, Brugière C, Verneuil L. Des fibrofolliculomes révélateur d'un syndrome rare. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2017;144(12, Supplement):S252-3.
64. Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Clinics in Chest Medicine*. sept 2016;37(3):475-86.
65. Recommandations nationales BHD 2018.pdf [Internet].
66. Menko FH, Steensel MA van, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *The Lancet Oncology*. 1 déc 2009;10(12):1199-206.

67. Muller M, Ferlicot S, Guillaud-Bataille M, Le Teuff G, Genestie C, Deveaux S, et al. Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French *FH* mutation carriers: MULLER et al. *Clin Genet.* déc 2017;92(6):606-15.
68. Patel VM, Handler MZ, Schwartz RA, Lambert WC. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: An update and review. *Journal of the American Academy of Dermatology.* juill 2017;77(1):149-58.
69. Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. *Seminars in Cancer Biology.* avr 2020;61:158-66.
70. Menko FH, Maher E, Schmidt LS, Middleton LA, Aittomäki K, Tomlinson I, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC). Renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer.* déc 2014;13(4):637-44.
71. Recommandations LCU PREDIR 2018.pdf
72. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peçzkowska M, Morrison CD, et al. Early-Onset Renal Cell Carcinoma as a Novel Extraparaganglial Component of SDHB-Associated Heritable Paraganglioma. *The American Journal of Human Genetics.* 1 janv 2004;74(1):153-9.
73. Tsai T-H, Lee W-Y. Succinate Dehydrogenase–Deficient Renal Cell Carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 21 déc 2018;143(5):643-7.
74. Wang G, Rao P. Succinate Dehydrogenase–Deficient Renal Cell Carcinoma: A Short Review. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 1 oct 2018;142(10):1284-8.
75. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann*
76. Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers.* 22 déc 2016;2(1):16035.
77. Gupta S, Erickson LA. Renal Neoplasia in Cowden Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings.* 1 déc 2020;95(12):2808-9.
78. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with *PTEN* hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* avr 2013;50(4):255-63.
79. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, Hoogerbrugge N, PHTS Guideline Development Group, Bisseling T, et al. Cancer Surveillance Guideline for individuals with *PTEN* hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet.* oct 2020;28(10):1387-93.
80. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. *J Natl Compr Canc Netw.* mai 2010;8(5):562-94.
81. Zbar B, Tory K, Merino M, Schmidt L, Glenn G, Choyke P, et al. Hereditary Papillary Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urology.* mars 1994;151(3):561-6.
82. <https://predir.org/View/maladies.aspx> [Internet]. [
83. Adeniran AJ, Shuch B, Humphrey PA. Hereditary Renal Cell Carcinoma Syndromes: Clinical, Pathologic, and Genetic Features. *American Journal of Surgical Pathology.* déc 2015;39(12):e1-18.
84. Rapport scientifique 2019 – Les actions de recherche en cancérologie. :168.
85. Basset N, Desseignés C, Boucher C, Coulet F, Benusiglio PR. Les trois temps de la prise en charge oncogénétique : la consultation, l'analyse en laboratoire et le suivi personnalisé. *Annales de Pathologie.* 1 avr 2020;40(2):63-9.
86. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *European Urology.* mai 2015;67(5):913-24.
87. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology.* 1 mai 2019;75(5):799-810.
88. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, Middleton L, Peterson J, Merino MJ, et al. Defining Early-Onset Kidney Cancer: Implications for Germline and Somatic Mutation Testing and Clinical Management. *JCO.* 10 févr 2014;32(5):431-7.
89. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med.* janv 2015;17(1):70-87.
90. NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021 in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 18 Issue 9 (2020)* [Internet].

91. Margot H. Henri Margot. Le cancer du rein héréditaire, synthèse d'une consultation d'oncogénétique mise en place au CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02973996.
92. Bratslavsky G, Mendhiratta N, Daneshvar M, Brugarolas J, Ball MW, Metwalli A, et al. Genetic risk assessment for hereditary renal cell carcinoma: Clinical consensus statement. Cancer. 3 août 2021;cncr.33679.
93. Truong H, Hegarty SE, Gomella LG, Kelly WK, Trabulsi EJ, Lallas CD, et al. Prevalence and Characteristics of Patients with Suspected Inherited Renal Cell Cancer: Application of the ACMG/NSGC Genetic Referral Guidelines to Patient Cohorts. J Genet Counsel. juin 2017;26(3):548-55.

ABSTRACT

Author: Benoit GUILLON

Title : Assessment of renal oncogenetic consultation practice at the University Hospital of Toulouse, excluding known hereditary predisposition syndromes: Evaluation of referrals, patient compliance to screening recommendations and analysis of genetic results from 2010 to 2020.

Directors : Dr Christine CHEVREAU and Pr Dominique CHAUVEAU

Renal cancer is caused in 3 to 6% by hereditary predisposition cancer. Patient referrals in Oncogenetic consultation is fixed by PREDIR INCa guidelines.

The main of our study is to evaluate the characteristics of population, in real life, referred to renal oncogenetic consultation according to INCa PREDIR criteria.

We retrospectively included 131 patients evaluated by Toulouse University Hospital in Oncogenetic consultation between 2010 and 2020.

25% of patients eligible for the oncogenetics consultation were seen during this period. The place of care (except Haute-Garonne) and the presence of metastases were associated with less recourse. Genetic results were available for 35/131 patients. 3 Variants were identified, including a type 5 variant of FLCN, proving Birt-Hogg-Dubé disease

In background, this work lists improvement needed for COG-Rein activity in Toulouse:

- Improve the rate of COG-Kidney use, specifically for patients not leaving in Haute-Garonne, and those diagnosed at metastatic stage (development of information among healthcare professionals, relying on on the regional cancer network);
- Complete the use of genetic samples taken (panel study);
- Streamline the restitution of genetic conclusions.

Key words : Kidney, Cancer, Oncogenetic, hereditary, von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dubé, Leiomyomatosis, Renal carcinoma

RESUME EN FRANÇAIS :

Le carcinome rénal (CR) est lié dans 3 à 6% des cas à une prédisposition héréditaire à transmission autosomique dominante. En France, les recommandations d'adressage à une consultation oncogénétique (COG-Rein) reposent sur les critères de l'INCA PREDIR.

Notre objectif était de faire l'état des lieux de l'activité COG-Rein du CHU de Toulouse. En Midi Pyrénées, sur la période 2010-2020 : 3070 patients (pts) avec un CR ont été identifiés, 188 avaient moins de 45 ans, 499 CR non à cellules claires.

Une recommandation de COG-Rein a été proposée pour 206/636 pts éligibles, 131 pts éligibles au diagnostic génétique, 35 pts ont été testés (3 variations identifiées). Le lieu de prise en charge (hors Haute-Garonne), la présence de métastases au diagnostic sont associés à un moindre recours à la COG-Rein.

En filigrane ce travail dresse la liste des pistes d'améliorations de l'activité COG-Rein à Toulouse :

- Améliorer le taux de recours à la COG-Rein, notamment pour les patients ne résidant pas en Haute-Garonne, et ceux vus à un stade métastatique d'emblée (développement de l'information auprès des acteurs de soins , en s'appuyant sur le réseau régional de cancérologie) ;
- Compléter l'exploitation des prélèvements génétiques réalisés (étude de panels) ;
- Fluidifier la restitution des conclusions génétiques.

TITRE EN ANGLAIS :

Assessment of renal oncogenetic consultation practice at the University Hospital of Toulouse, excluding known hereditary predisposition syndromes: Evaluation of referrals, patient compliance to screening recommendations and analysis of genetic results from 2010 to 2020.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Rein, Cancer, Oncogénétique, héréditaire, von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dubé, Léiomyomatose, Carcinome rénal

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Christine CHEVREAU et Pr Dominique Chauveau