

## Maladie ou syndrome de von Hippel-Lindau

La maladie de von Hippel-Lindau appartient au groupe des phacomatoses (comme la sclérose tubéreuse et la neurofibromatose) ; la maladie est héréditaire et se transmet selon le mode autosomique dominant. La présentation clinique de la maladie est hétérogène, comme le montre l'étude de H.P.H. Neumann et O.D. Wiestler (Fribourg-en-Brisgau, Allemagne, et Zurich, Suisse) [1]. Ces auteurs ont étudié 92 sujets atteints, appartenant à 29 familles — soit une prévalence d'environ 1/40000 dans la région géographique étudiée. Les lésions le plus fréquemment rencontrées sont l'angiomasose rétinienne (51 % des malades) et l'hémangioblastome du système nerveux central (40 %). Les lésions rénales (kystes et cancers) sont plus rares (33 %). Dans cette étude, 51 % des malades avaient une atteinte d'un seul organe et 32 % environ, de deux organes. Fait remarquable, 24 % des malades avait un phéochromocytome (ou tumeur de la médullosurrénale) et ces patients appartiennent à 7 familles ; chez 12 d'entre eux, le phéochromocytome représentait la seule atteinte viscérale. Les malades ayant un phéochromocytome ont rarement des lésions rénales ; ceux qui ont des lésions rénales ont souvent un hémangioblastome du système nerveux (cause principale de décès dans cette maladie).

Seizinger *et al.* (Boston, MA, USA) [2] dans une étude coopérative internationale ont poursuivi l'analyse génétique moléculaire de cette maladie. Le gène est localisé sur le bras court du chromosome 3 et l'identification de marqueurs situés de part et d'autre du locus a permis de mieux le localiser, près de l'extrémité du bras court, dans la région 3p25-p26. Dans une famille sur 28, cette localisation génétique n'a pu être retrouvée ; les auteurs, cependant, ne pen-

sent pas que cela reflète une « vraie » hétérogénéité génétique. En effet, dans cette même famille, ils ont pu mettre en évidence dans diverses tumeurs une perte d'allèles ou des délétions touchant le bras court du chromosome 3 et incluant la région considérée. Le chromosome 3 normal, provenant du parent sain, était remanié, seul l'allèle marqueur de la région 3p25-26 provenant du parent atteint étant détecté dans la tumeur. Cela suggère que le parent atteint est hétérozygote pour un allèle muté en 3p, l'allèle normal étant perdu au niveau de la tumeur, comme cela est maintenant bien connu pour les anti-oncogènes, ou « oncogènes récessifs ».

Deux remarques finales plus générales. Les phéochromocytomes observés dans certaines familles atteintes de maladie de von Hippel-Lindau, se rencontrent également dans d'autres maladies héréditaires : la multi-adénomatose endocrinienne de type 2 dont le gène est localisé sur le chromosome 10, et la neurofibromatose de von Recklinghausen de type 1 dont le gène se trouve sur le chromosome 17. Dans la maladie de von Hippel-Lindau, le même locus semble impliqué dans les familles avec phéochromocytome et dans celles sans phéochromocytome. On peut concevoir que des mutations distinctes à ce locus puissent expliquer l'hétérogénéité clinique. Enfin, Seizinger *et al.* rappellent qu'il existe des formes familiales de carcinome rénal dans lesquelles sont mises en évidence des translocations touchant la région 3p13-p14. Le gène de la maladie de von Hippel-Lindau est situé à distance de cette zone de translocation, la distance étant d'environ 50 cM, soit 50 millions de bases. Ainsi, le chromosome 3p pourrait contenir deux gènes associés au carcinome rénal : un gène (ou plusieurs

loci) en 3p13-p14, et le gène suppresseur de tumeur de la maladie de von Hippel-Lindau en 3p25-p26 dont la délétion, l'anomalie ou la perte de fonction est également associée aux autres manifestations de la maladie.

J.P.G.

1. Neumann HPH, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome : evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991 ; 337 : 1052-4.
2. Seizinger BR, Smith DI, Filing-Katz MR, *et al.* Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of von Hippel Lindau disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 2864-8.

### FLASH

#### UN GÈNE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE FAMILIALE LOCALISÉ SUR LE CHROMOSOME 21.

Une équipe unissant des chercheurs des États-Unis et du Canada vient de localiser un gène de la sclérose latérale amyotrophique familiale sur le bras long du chromosome 21 en q22.1-q22.2. Le travail a été effectué sur 23 familles, donnant un lod score cumulé de 5, soit 10 000 chances contre une de signification. Il s'agit d'un progrès considérable étant donné l'importance clinique de la maladie. La forme familiale est minoritaire dans cette affection, mais ces résultats peuvent aider à orienter la recherche même dans les formes sporadiques. Une note de prudence toutefois : il semble exister une hétérogénéité génétique ; d'autre part, jusqu'à présent, aucune famille ne montre par elle-même un lod score significatif et les marqueurs seraient à environ 10 centimorgans du locus impliqué dans la maladie.

[Siddique T, *et al.* *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1381-4.]

J.-C. D.