

# Génodermatoses et tumeurs cutanées

**Sarah Guégan**

Service de Dermatologie

Hôpital COCHIN, AP-HP.Centre

Université de Paris



**AP-HP. Centre  
Université  
de Paris**

# **Syndromes prédisposant aux mélanomes**

# Mutations germinales prédisposant au mélanome

➤ 10 % de mélanomes familiaux

➤ **Mutations germinales prédisposant au mélanome**

- ❑ **CDKN2A** la plus fréquente, risque x65
- ❑ **CDK4**
- ❑ **BAP1**

Risque élevé

- ❑ **TERT**
- ❑ **POT1** Maintenance des TELOMERES
- ❑ **ACD** et **TERF2IP**

Risque intermédiaire

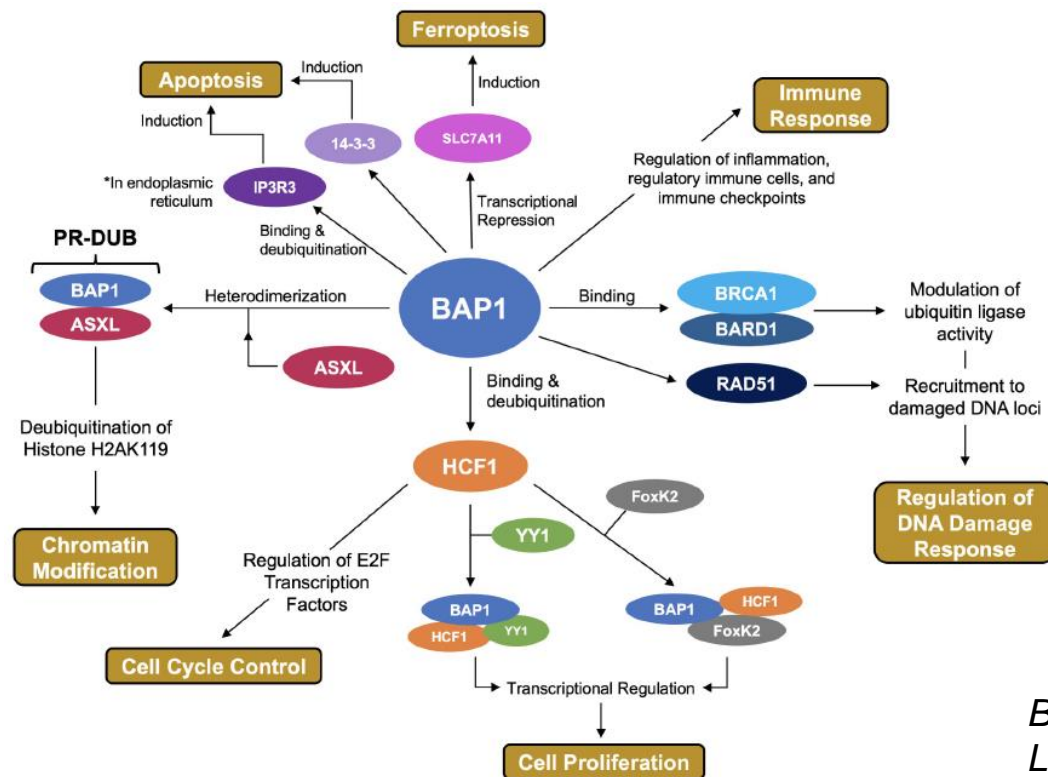
- ❑ **MITF** risque x3-5 (x31 si cancer du pancréas, x8 si cancer du rein)
- ❑ **MC1R** peau claire, éphélides, cheveux roux

# Mutations germinales prédisposant au mélanome

- 10 % de mélanomes familiaux
  
- **Mutations germinales prédisposant au mélanome**
  - ❑ **CDKN2A**                    pancréas
  - ❑ **CDK4**                      pancréas
  - ❑ **BAP1**                      mélanome uvéal, cancer du rein, mésothéliome, (thyroïde, pancréas, sein, cholangiocarcinomes, méningiomes)
  
  - ❑ **TERT**                      sein, ovaires, vessie, rein, poumon, SNC, hémopathies
  - ❑ **POT1**                      cancers du sein, côlon, poumon, LLC
  - ❑ **ACD et TERF2IP**        cancers du sein, ovaires, utérus, rein, voies urinaires, prostate, thyroïde, œsophage, côlon, lymphomes et leucémies, SNC
  
  - ❑ **MITF**                      cancer du rein, pancréas, sein, lymphome
  - ❑ **MC1R**                      peau claire, éphélides, cheveux roux

# Mutations germinales prédisposant au mélanome

- Syndrome de prédisposition aux tumeurs BAP1
- BRCA1-Associated Protein
  - ❑ Gène suppresseur de tumeur
  - ❑ Hydrolase carboxy-terminale de l'ubiquitine : activité de désubiquitination



# Mutations germinales prédisposant au mélanome

- **Syndrome de prédisposition aux tumeurs BAP1**
  
- **BRCA1-Associated Protein**
  - ❑ Gène suppresseur de tumeur
  - ❑ Hydrolase carboxy-terminale de l'ubiquitine : activité de désubiquitination
  
- **Risque x17 de développer un cancer au minimum et à un âge plus précoce**
  - ❑ 85% des patients à l'âge de 50 ans
  - ❑ **Mélanomes uvéaux** (28%, 59 ans vs 61 ans) et **cutanés** (18%, 43 ans vs 61 ans)
  - ❑ **Mésothéliome** : 22%, 46 ans vs 74 ans
  - ❑ **Cancer du rein** : 9%, 51 ans vs 64 ans, plus agressif
  
  - ❑ Carcinomes basocellulaires et épidermoïdes cutanés, thyroïde, pancréas, sein, ovaires, côlon, cholangiocarcinomes, poumon,
  - ❑ méningiomes, paragangliomes

# Mutations germinales prédisposant au mélanome

## ➤ Syndrome de prédisposition aux tumeurs BAP1

### ➤ Phénotype

- ❑ Tumeurs mélanocytaires intradermiques atypiques inactivées BAP1
- ❑ 75% des patients
- ❑ Apparaissent dans les premières décennies, 31 ans

### ➤ Surveillance préconisée

- ❑ dermatologique biannuelle : dermoscopie/vidéodermoscopie
- ❑ ophtalmologique annuelle : Fond d'oeil
- ❑ rénale et pulmonaire annuelle : scanner thoracique, échographie/IRM rénale

### ➤ Traitement par thérapies ciblées

- ❑ Inhibiteurs histone déacetylase : vorinostat
- ❑ Inhibiteurs de EZH2 : tazemetostat
- ❑ Inhibiteurs PARP : olaparib, niraparib
- ❑ Inhibiteurs de checkpoint immunitaire



# Mutations germinales prédisposant au mélanome

- 10 % de mélanomes familiaux
  
- **Mutations germinales prédisposant au mélanome**
  
- **Mélanomes survenant dans un contexte syndromique**
  - ❑ Xeroderma pigmentosum                      gènes *XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV*
  - ❑ Syndrome de Lynch/Muir-Torre            gènes *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*
  - ❑ Rétinoblastome héréditaire                gène *Rb*
  - ❑ Syndrome de Li-Fraumeni                  gène *TP53*
  - ❑ Syndrome de Cowden                        gène *PTEN*
  - ❑ Cancer héréditaire sein-ovaire (HBOC)    gènes *BRCA1* et *BRCA2*



# Syndromes prédisposant aux carcinomes basocellulaires

- Syndrome de Gorlin ou naevomatose basocellulaire
- Syndrome de Bazex-Dupré-Christol

# Syndrome de Gorlin

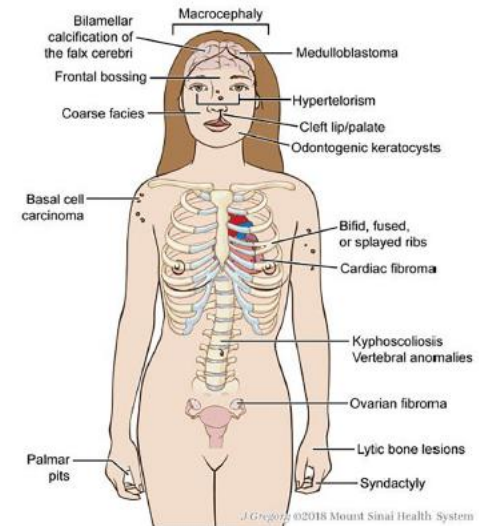
## ➤ Mutations germinales de **PATCH1, PATCH2, SUFU**

- ❑ Transmission autosomique dominante
- ❑ Activation de la voie Sonic-Hedgehog

## ➤ Carcinomes basocellulaires multiples et récidivants

- ❑ Age < 20 ans, zones photoexposées
- ❑ Chez 90% des patients

## ➤ Critères diagnostiques : 1 majeur + confirmation moléculaire / 2 majeurs + 1 mineur / 1 majeur + 3 mineurs



Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBC &gt; 1 ou 1 CBC avant 20 ans</li> <li>• Kystes odontogéniques avant 20 ans</li> <li>• Pits palmo-plantaires</li> <li>• Calcifications de la faux du cerveau</li> <li>• Médulloblastome</li> <li>• Apparenté au premier degré atteint de Syndrome de Gorlin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies costales</li> <li>• Autres malformations squelettiques (anomalies vertébrales, cyphoscoliose, polydactylie)</li> <li>• Macrocéphalie</li> <li>• Fente palatine</li> <li>• Fibrome cardiaque ou ovarien</li> <li>• Kyste méésentérique</li> <li>• Anomalies oculaires (strabisme, hypertélorisme, cataracte congénitale, glaucome, colobome)</li> </ul>

# Syndrome de Gorlin

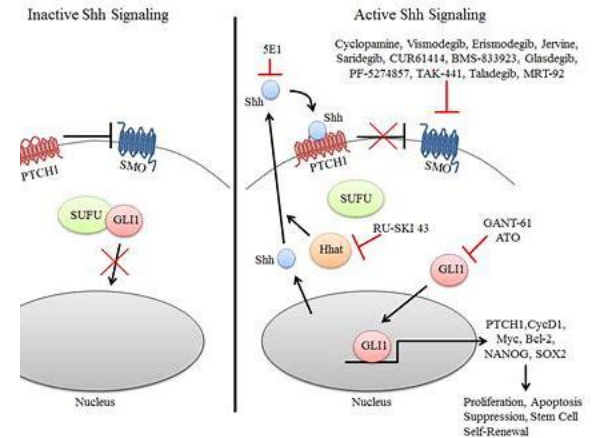
## ➤ Prise en charge

- ❑ Traitement chirurgical
- ❑ Contre-indication de la radiothérapie : développement de nouveaux carcinomes basocellulaires sur le champ d'irradiation, souvent plus agressifs que la tumeur initiale

## ➤ Thérapie ciblée par voie générale:

Antagonistes de SMO inhibant la voie Sonic-Hedgehog

- ❑ **Vismodegib ERIVEGDE®**
- ❑ **Sonidegib ODOMZO®**



# Syndrome de Gorlin

## ➤ Prise en charge

- ❑ Traitement chirurgical
- ❑ Contre-indication de la radiothérapie : développement de nouveaux carcinomes basocellulaires sur le champ d'irradiation, souvent plus agressifs que la tumeur initiale

## ➤ Thérapie ciblée par voie générale:

Antagonistes de SMO inhibant la voie Sonic-Hedgehog

- ❑ **Vismodegib ERIVEGDE®**
- ❑ **Sonidegib ODOMZO®**

## ➤ Thérapie ciblée par voie locale

- ❑ Sonidegib topique 0.75% x2/j 4 sem

Etude de phase II randomisée double aveugle

8 patients, 27 CBC

3 RC, 9 RP, 1 stable (clinique)

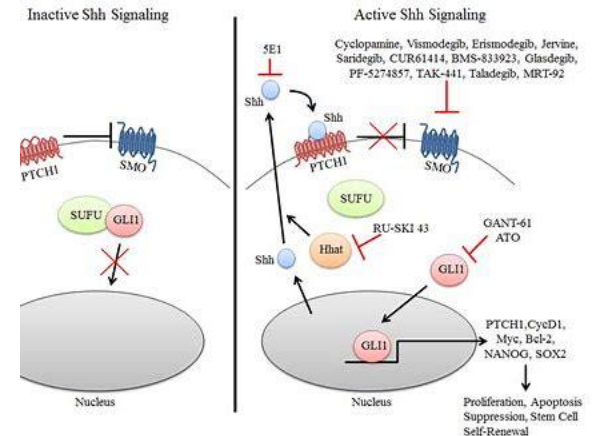
Pas de guérison histologique

- ❑ Patidegib topique 2% ou 4% x 2/j 6 mois

Etude de Phase II randomisée double aveugle

18 patients, 68 CBC

25% de RC cliniques, taux réduit de tumeurs nécessitant exérèse chirurgicale



*Tang et al., N Engl J Med 2012*  
*Skvara et al., J Invest Dermatol 2011*  
*Epstein et al., J Clin Oncol 2018*

# Syndrome de Bazex-Dupré-Christol

## ➤ Carcinomes basocellulaires multiples et récidivants

- ❑ Dès l'âge de 3 ans, avant 20 ans dans 50%
- ❑ Survenue durant la 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> décennie
- ❑ En zones photoexposées



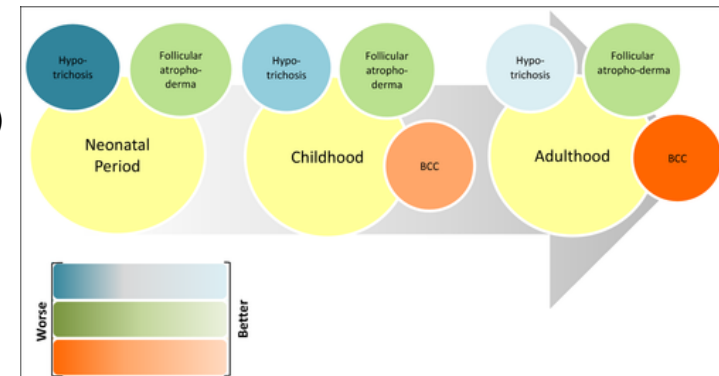
## ➤ Mutations germinales de *ACTRT1*

- ❑ Transmission dominante liée à l'X
- ❑ Une vingtaine de familles rapportées
- ❑ Activation de la voie de signalisation Sonic-Hedgehog

## ➤ Phénotype associé

- ❑ Hypotrichose (85%)
- ❑ Atrophodermie folliculaire (dos des mains) (85%)
- ❑ Grains de milium multiples, notamment du visage (70%)
- ❑ Hypohidrose (50%)
- ❑ Hyperpigmentation faciale

*AlSabbagh et al., 2018*



*Bal et al., Nat Med 2017*

# **Syndrome de Fergusson-Smith**

# Syndrome de Ferguson-Smith

- Kératoacanthomes multiples et récidivants
  - ❑ Age < 50 ans, zones photoexposées
  - ❑ Aspect histologique de carcinome épidermoïde cutané
  - ❑ Evolution vers la régression spontanée en 2-3 mois, sans métastases
  
- **Mutations germinales de TGFBR1**
  - ❑ Transmission autosomique dominante
  
- Mutations similaires de TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3, SMAD3 également décrites dans le syndrome de Loeys-Dietz
  - ❑ hypertélorisme
  - ❑ fente palatine, luvette bifide
  - ❑ anévrismes artériels et artères tortueuses, complications à type de dissection
  
- Description d'une nouvelle mutation faux-sens chez un patient présentant à la fois des kératoacanthomes multiples et 1 syndrome de Loeys-Dietz (2<sup>e</sup> cas)

# Xeroderma pigmentosum



# Xeroderma pigmentosum

- Mutations des gènes NER Nucleotide Excision Repair
  - ❑ Transmission autosomique récessive
  - ❑ Gènes *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF*, *XPG*, *XPV*
- **Prédisposition aux carcinomes basocellulaires et epidermoïdes cutanés** (risque X 10 000, survenue avant l'âge de 10 ans)
- **Prédisposition aux mélanomes** (risque X 2000, survenue avant l'âge de 20 ans)

*Sharma et al., Front Pediatr 2020*

# Xeroderma pigmentosum

- Mutations des gènes NER Nucleotide Excision Repair
  - ❑ Transmission autosomique récessive
  - ❑ Gènes *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF*, *XPG*, *XPV*
  
- **Prédisposition aux carcinomes basocellulaires et epidermoïdes cutanés** (risque X 10 000, survenue avant l'âge de 10 ans)
  
- **Prédisposition aux mélanomes** (risque X 2000, survenue avant l'âge de 20 ans)
  - ❑ Photosensibilité
  - ❑ Survenue de lentigines en zones photoexposées dès l'âge de 2 ans
  - ❑ Manifestations oculaires : photophobie, anomalies de cornée, conjonctive
  - ❑ Manifestations neurologiques : dégénérescence neuronale progressive
  - ❑ Autres cancers (*XPC*, *XPE*, *XPV*) : cancers de la langue, syndrome myelodysplasique, leucémies aiguës, tumeurs du SNC

*Sharma et al., Front Pediatr 2020*

# Xeroderma pigmentosum

- Mutations des gènes NER Nucleotide Excision Repair
  - ❑ Transmission autosomique récessive
  - ❑ Gènes *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF*, *XPG*, *XPV*
- **Prédisposition aux carcinomes basocellulaires et epidermoïdes cutanés** (risque X 10 000, survenue avant l'âge de 10 ans)
- **Prédisposition aux mélanomes** (risque X 2000, survenue avant l'âge de 20 ans)

*Sharma et al., Front Pediatr 2020*

- Incidence élevée et précoce de leucémies et sarcomes chez des patients XP-C (taux 25x plus élevé de mutations que dans leucémies sporadiques)

*Yurchenko et al., Nat Commun 2020*

- Microscopie confocale : technique non invasive permettant le suivi des patients XP :
  - ❑ diminution de 35% du taux d'exérèses
  - ❑ 13 patients
  - ❑ 61 lésions dont 54% malignes

*Rocha et al., JAAD 2020*

# **Syndromes prédisposant aux tumeurs rénales et tumeurs cutanées bénignes**

- Syndrome de Birt-Hogg-Dubé
- Léiomyomatose cutanée et utérine familiale

# Syndrome de Birt-Hogg-Dubé

- **Mutations germinales de *FLCN***
  - ❑ *FLCN* : gène suppresseur de tumeur chromosome 17p11.2
  - ❑ Transmission autosomique dominante
  - ❑ Grandes délétions, altérations site d'épissage, variants faux-sens et courtes délétions : perte de fonction via une dégradation par le protéasome
  - ❑ 1/100 000
  
- **Tumeurs cutanées bénignes**
  - ❑ **Fibrofolliculomes et trichodiscomes**
  - ❑ Survenue durant la 3<sup>e</sup> décennie (entre 15 et 60 ans)
  - ❑ 75% des patients
  - ❑ Présence d'acrochordons



# Syndrome de Birt-Hogg-Dubé

## ➤ Mutations germinales de *FLCN*

- ❑ *FLCN* : gène suppresseur de tumeur chromosome 17p11.2
- ❑ Transmission autosomique dominante

## ➤ Tumeurs cutanées bénignes

- ❑ **Fibrofolliculomes et trichodiscomes**
- ❑ 75% des patients



## ➤ Manifestations associées :

- ❑ Kystes pulmonaires : plus de 80% des patients
- ❑ Pneumothorax spontanés, récidivants : 25-30% des patients
- ❑ **Cancer du rein** : 20% des patients
  - carcinomes chromophobes ou tumeurs hybrides
  - moins agressifs que dans les autres syndromes de prédisposition héréditaire
  - **SURVEILLANCE par IRM rénale TOUS LES 3 ANS**
- ❑ Cancers colorectaux dans certaines familles
- ❑ Atteinte thyroïdienne



# Léiomyomatose cutanée et utérine familiale

## ➤ Mutations germinales de *FH*

- ❑ *FH* : Fumarate hydratase (cycle de Krebs) : gène suppresseur de tumeur
- ❑ Transmission autosomique dominante
- ❑ 1/100 000

## ➤ Tumeurs cutanées bénignes : **Léiomyomes**

- ❑ Sensibles au froid et au toucher
- ❑ 75% des patients
- ❑ Survenue entre 2<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> décennie
- ❑ Transformation en léiomyosarcome très rare : 6 cas rapportés



# Léiomyomatose cutanée et utérine familiale

- **Mutations germinales de *FH***
  - ❑ *FH* : Fumarate hydratase (cycle de Krebs) : gène suppresseur de tumeur
  - ❑ Transmission autosomique dominante
- **Tumeurs cutanées bénignes : Léiomyomes**
  - ❑ 75% des patients
  - ❑ Transformation en léiomyosarcome très rare
- **Léiomyomes utérins**
  - ❑ Chez 75 à 100 % des patientes
- **Cancer du rein**
  - ❑ Carcinomes papillaires de type 2 potentiellement très agressifs
  - ❑ Chez 16% des patients
  - ❑ **IRM rénale annuelle**





**Merci pour votre attention**