Le dossier – Génodermatoses prédisposant aux cancers

Génodermatoses prédisposant aux cancers chez l'adulte

RÉSUMÉ : La connaissance clinique des génodermatoses prédisposant aux cancers (GPC) chez l'adulte est essentielle pour leur prise en charge thérapeutique précoce et le dépistage des éventuelles néoplasies associées. Elle est également l'étape indispensable et préalable avant toute demande de diagnostic génétique moléculaire et de conseil génétique.
Cette revue résume les principales manifestations dermatologiques des GPC hormis la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

D. BESSIS
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Éloi, CHU de MONTPELLIER.

Les génodermatoses prédisposant aux cancers sont peu ou mal connues à l'exception de la neurofibromatose de type 1 et de la sclérose tubéreuse de Bourneville (non abordées dans ce chapitre), ce qui a pour conséquence un retard diagnostique préjudiciable à la prévention et au dépistage des éventuelles néoplasies associées.

Maladie de Cowden et syndrome des hamartomes par mutation du gène *PTEN*

La transmission est autosomique dominante, avec une pénétrance variable liée à l'âge. Les signes cutanéomuqueux sont constants au cours des 2e et 3e décennies. Il s'agit de petites papules du visage (90 %) asymptomatiques, couleur peau normale, électivement situées sur le pourtour des yeux et de la bouche (***fig. 1***). Histologiquement, elles peuvent correspondre à des trichilemmomes, des hyperplasies de l'*infundibulum* folliculaire, des lésions kératosiques non spécifiques ou des kératoses folliculaires inversées.

Les lésions hyperkératosiques verruqueuses acrales (30 %) sont situées sur les faces d'extension des extrémités ainsi que sur les paumes et les plantes

Fig. 1 : Trichilemmomes et petites papules kératosiques non spécifiques, parfois pédiculées, périoculaires, nasales et frontales au cours de la maladie de Cowden.

Fig. 2 : Papules hyperkératosiques d'allure verruqueuse d'une paume de main au cours de la maladie de Cowden.

Fig. 3 : Papules papillomateuses leucokératosiques de la gencive maxillaire au cours de la maladie de Cowden.

et sont d'apparition précoce, parfois dès la petite enfance (***fig. 2***). L'atteinte de la muqueuse orale (80 %) est constituée de papules papillomateuses de localisation buccale et gingivale (***fig. 3***).

Les principaux cancers associés sont mammaires (20 %), thyroïdiens (7-10 %) et gynécologiques, en particulier endométriaux (5-10 %).

Syndrome de Muir-Torre

Sa transmission est autosomique dominante mais sa pénétrance et son expressivité sont variables. Il est lié le plus souvent à une mutation d'un des gènes *MMR* (pour *Mismatch repair*), majoritairement *hMSH2*. Les manifestations cutanées se caractérisent par des tumeurs à différenciation sébacée (adénome, épithélioma, tumeur kystique, carcinome) et des kératoacanthomes. L'adénome sébacé est la tumeur cutanée

Fig. 4 : Adénome sébacé de la pointe nasale gauche au cours du syndrome de Muir-Torre.

la plus commune. Il s'agit d'une papule ou d'un nodule couleur peau normale à jaune-rosée, localisés avec prédilection sur le visage et le scalp (***fig. 4***). L'épithélioma sébacé, ou sébacéome, se localise électivement sur la paupière supérieure.

Le risque de cancer viscéral est particulièrement important pour le cancer colorectal (50 %), le cancer de l'endomètre (40 %), le cancer des ovaires (de l'ordre de 10 %) et les cancers des voies urinaires hautes à cellules transitionnelles (vessie, reins et uretères).

Syndrome de Gardner

Sa transmission est autosomique dominante, son expression variable et sa pénétrance complète. Il est considéré comme une variante phénotypique de la polypose adénomateuse familiale (10 %) liée aux mutations du gène *APC* (*Adenomatous polyposis coli*). Il associe une polypose digestive, des ostéomes multiples (***fig. 5***), des tumeurs mésenchymateuses cutanées profondes, des anomalies dentaires et une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Fig. 5 : Ostéome du front au cours du syndrome de Gardner.

Fig. 6 : Kyste épidermoïde du vertex au cours du syndrome de Gardner.

Les manifestations cutanées se caractérisent par des kystes épidermoïdes ou sébacés, des tumeurs desmoïdes, plus rarement des fibromes, des pilomatricomes ou des lipomes. Les kystes épidermoïdes ou sébacés sont notés dans 2/3 des cas. Asymptomatiques, ils sont situés avec prédilection sur le scalp (***fig. 6***), le visage, le cou et les extrémités. Ils ne sont pas spécifiques, mais leur précocité d'apparition, à la puberté, et leur nombre élevé sont évocateurs du diagnostic.

Les manifestations gastro-intestinales du syndrome de Gardner sont marquées par des polypes adénomateux rectocoliques, gastriques et de l'intestin grêle. La transformation maligne est constante avant 40 ans. Le risque d'autres carcinomes est également accru : carcinome thyroïdien papillaire, adénocarcinome duodénal, adénocarcinome pancréatique, hépatoblastome et médulloblastome.

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (*NEM1* ou syndrome de Wermer)

Sa transmission est autosomique dominante et le gène responsable *NEM1* code pour la ménine, protéine ayant un rôle clé dans la régulation de la mitose, du cycle cellulaire et de l'apoptose. Les manifestations cutanées se rapprochent de celles observées au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville : angiofibromes du visage (60-90 %) (***fig. 7***), collagénomes (63-72 %) sur le haut du tronc, les épaules et le cou, taches café au lait (38 %) en petit nombre (< 3), lipomes (17-34 %) et papules gingivales de petite taille.

Le dossier – Génodermatoses prédisposant aux cancers

Fig. 7 : Angiofibromes du visage au cours de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (coll. Pr. Pierre Vabres, CHU Dijon).

La NEM1 associe des atteintes hyperplasiques et/ou tumorales des glandes parathyroïdes, pancréatiques endocrines, antéhypophysaires, surrénaliennes et de l'ensemble des tissus neuroendocrines de l'organisme.

Néoplasies endocriniennes multiples de type 2

Les NEM de type 2 associent un carcinome médullaire de la thyroïde à d'autres manifestations cliniques, surtout des endocrinopathies. Elles regroupent la NEM2A (60 %) ou syndrome de Sipple, la NEM2B (5 %) ou syndrome de Gorlin et la forme familiale isolée de carcinome médullaire de la thyroïde.

Les lésions cutanées de la NEM2A sont marquées par une amylose cutanée uni- ou bilatérale du haut du dos (dermatomes T2-T6). Ces lésions intensément prurigineuses sont constituées de macules ou de papules hyperpigmentées brunes, confluentes en une large plaque située entre la colonne vertébrale (plus particulièrement les 4 premières vertèbres thoraciques) et les épaules (***fig. 8***).

Au cours de la NEM2B, les neuromes muqueux sont pathognomoniques et constants. Ils se caractérisent par un épaississement diffus ou nodulaire, douloureux, des lèvres, de la langue et de la cavité orale (face interne des joues, palais, gencives) (***fig. 9***).

Fig. 8 : Macule pigmentée de la partie haute et gauche du dos témoignant d'une amylose cutanée au cours de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A.

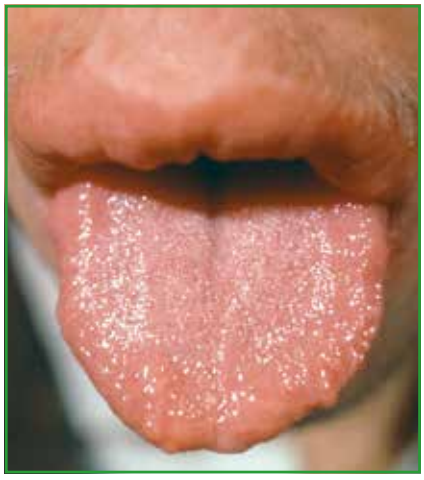

Fig. 9 : Neuromes muqueux linguaux au cours de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2B (coll. Roland Viraben, CHU Toulouse).

Syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Sa transmission est autosomique dominante et le gène responsable *BHD* est un gène tumeur suppresseur qui code pour la folliculine, protéine impliquée dans les voies de signalisation AMPK (*5'-AMP-activated protein kinase*) et mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) associe des fibrofolliculomes, des tumeurs rénales, des atteintes pulmonaires kystiques et des pneumothorax spontanés.

Les lésions cutanées sont marquées par l'association de fibrofolliculomes, de trichodiscomes et d'acrochordons. Ces deux dernières tumeurs sont actuellement considérées comme des variantes cliniques et histologiques des fibrofolliculomes. Les fibrofolliculomes sont cliniquement caractérisés par de petites papules fermes, en dôme, de couleur ivoire ou chair, à surface lisse, de quelques millimètres de diamètre (***fig. 10***). Leur nombre varie de quelques

Fig. 10 : Fibrofolliculomes : papules blanches, en dôme, à surface lisse au cours du syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Fig. 11 : Papules blanches et acrochordons du cou et du haut du tronc au cours du syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

papules à plus de 100 éléments. Ils siègent avec prédilection sur l'extrémité céphalique, en particulier le front, le nez, les joues, les pavillons auriculaires et les régions rétroauriculaires ainsi que les faces latérales du cou et le haut du tronc (***fig. 11***). Leur développement est le plus souvent noté au cours de la 3e ou 4e décade de la vie.

Le syndrome BHD comporte un risque accru de cancers rénaux (6 à 34 %).

Léiomyomatoses familiales cutanées et utérines

Leur transmission est autosomique dominante et le gène responsable *FH* code pour la protéine fumarate hydratase, isoenzyme cytosolique et mitochondriale catalysant la transformation du fumarate en malate dans le cycle de Krebs.

L'atteinte cutanée est caractérisée par des léiomyomes. Il s'agit de petites papules ou de nodules de couleur chair à légèrement brunâtre ou rosée, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, fermes, érectiles, douloureux (90 %) à la pression, lors de l'exposition au froid ou plus rarement lors d'un traumatisme ou de l'exposition à la chaleur (***fig. 12***). Leur nombre varie de quelques éléments à plus d'une centaine.

Fig. 12 : Papules et nodules de couleur brun-cuivrée d'une épaule témoignant de léiomyomes multiples au cours d'une léiomyomatose familiale (syndrome de Reed).

Les léiomyomes cutanés sont répartis de façon diffuse et symétrique et siègent sur le tronc, les membres (où ils prédominent aux extrémités), la tête et le cou. Ils peuvent aussi être regroupés en plaque selon une topographie segmentaire chez des patients présentant également des léiomyomes cutanés diffus. L'âge moyen de survenue des léiomyomes cutanés est de 25 ans.

Les léiomyomatoses cutanées et utérines comportent un risque marqué de cancers rénaux (2 à 22 %), plus rarement de léiomyosarcome utérin.

Syndrome de Bazex-Dupré-Christol

Il s'agit d'une génodermatose rare transmise sur un mode dominant lié à l'X. L'atrophodermie folliculaire (85 %) se localise électivement sur le dos des mains (***fig. 13***) et des pieds, sur le visage ainsi que sur les faces d'extension des coudes et des genoux. L'hypotrichose (85 %) du scalp est diffuse et précoce chez les hommes atteints. Les grains de milium sont rapportés dans 2/3 des cas. Ils se situent le plus souvent sur le visage et les oreilles, ainsi que sur les membres et le tronc (***fig. 14***).

Fig. 13 : Atrophodermie folliculaire du dos d'une main au cours du syndrome de Bazex-Dupré-Christol.

Fig. 14 : Grains de milium multiples et périorbitaires au cours du syndrome de Bazex-Dupré-Christol.

Le développement de carcinomes basocellulaires est fréquent (1/3 des cas) et précoce, en moyenne entre 20 et 30 ans, avec une atteinte élective sur le visage.

Scléroatrophie d'Huriez

Cette génodermatose de transmission autosomique dominante est caractérisée par une triade clinique :
– scléroatrophie acrale caractérisée par une sclérodactylie et une atrophie des éminences thénar et hypothénar, une accentuation des plis palmaires contrastant avec une disparition des dermatoglyphes (***fig. 15***) ;

Fig. 15 : Syndrome sclérodermiforme des mains au cours du syndrome d'Huriez-Mennecier.

Le dossier – Génodermatoses prédisposant aux cancers

Fig. 16 : Dystrophie de la tablette unguéale du pouce avec onychorrhexie et encoche "en V" au cours du syndrome d'Huriez-Mennecier.

– kératodermie palmoplantaire diffuse, d'allure pavimenteuse, bien limitée aux paumes et aux plantes ;
– anomalies des ongles, à type de déformation en verre de montre, stries longitudinales et transversales, fissures, encoches en "V" (***fig. 16***).

Le risque ultérieur de développement de carcinomes épidermoïdes est estimé à 15 %. Ceux-ci se développent sur la peau atrophique des paumes et des doigts. Leur survenue est précoce, en moyenne au cours de la 4e décennie.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

AMM européenne pour Kyntheum (brodalumab)

La Commission européenne a octroyé une autorisation de mise sur le marché au sein de l'Union européenne à Kyntheum (brodalumab), un nouveau médicament biologique destiné au traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes éligibles à un traitement systémique. Kyntheum est le premier traitement biologique qui cible de manière sélective le récepteur de l'IL-17A.

Kyntheum se différencie des thérapies existantes en se fixant de façon spécifique au récepteur des cellules de la peau, au lieu de cibler des médiateurs inflammatoires circulants. Le brodalumab bloque ainsi l'activité biologique de plusieurs cytokines IL17 pro-inflammatoires responsables de la formation des plaques de psoriasis.

Les études AMAGINE (AMAGINE 1-3) ont inclus 4 373 patients atteints de psoriasis modéré à sévère, soit la plus importante population étudiée à ce jour pour un programme de développement d'un nouveau traitement biologique contre le psoriasis. Lors de ces essais, plus de la moitié des patients (53-56 %) traités de manière continue par Kyntheum ont atteint un PASI 100 à 52 semaines. Les patients ont également constaté une amélioration de la qualité de vie relative à leur santé après 4 semaines de traitement par Kyntheum. Après 12 semaines de traitement, 7 patients sur 10 ont indiqué que le psoriasis n'altérait plus leur qualité de vie.

Les données des 3 grands essais cliniques AMAGINE randomisés et contrôlés ont montré que Kyntheum était bien toléré et présentait un profil de tolérance acceptable. Bien que des cas d'idées et de comportements suicidaires aient été signalés, aucun lien de causalité n'a été établi entre le traitement par Kyntheum et le risque accru d'idées et comportements suicidaires. Son lancement en Europe sera accompagné d'un programme de suivi de pharmacovigilance post-commercialisation afin d'enregistrer et suivre tout signalement d'événements liés à la tolérance.

J.N.
D'après un communiqué de presse du laboratoire LEO Pharma