

■ Le dossier – Génomodermatoses prédisposant aux cancers

La consultation de conseil génétique en oncodermatologie : quand et pourquoi adresser les patients ?

RÉSUMÉ : La génétique a fait des progrès très importants et de nombreux gènes de prédisposition au cancer ont été identifiés, permettant de mettre en place, dans les familles concernées, un conseil génétique adapté et une prise en charge spécifique. Dans ce cadre, la consultation d'oncogénétique est une étape clé permettant l'information des familles, la réalisation éventuelle d'un diagnostic moléculaire et un conseil génétique adapté.

En oncodermatologie, les pathologies concernées sont la prédisposition au mélanome, le syndrome de Gorlin, le *Xeroderma pigmentosum*, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, la cylindromatose familiale, le syndrome de Ferguson-Smith et le syndrome de Muir-Torre.



N. SOUFIR
Département de Génétique,
Hôpital Bichat, HUPNVs, PARIS.

■ Rappels

1. Altérations génétiques constitutionnelles

Les altérations génétiques sont des modifications du génome qui peuvent être localisées au sein d'un gène (mutations, délétions, insertions, réarrangements de grande taille) ou bien correspondre à de grands remaniements chromosomiques (perte/duplication d'un chromosome ou d'une partie d'un chromosome, translocation entre deux chromosomes). Elles peuvent ainsi être à l'origine de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse, particulièrement lorsqu'elles touchent des gènes impliqués dans les processus de contrôle de la croissance et de la mort cellulaires, à savoir les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs ou bien les gènes de réparation de l'ADN.

Dans l'immense majorité des cas, ces altérations génétiques sont acquises

au cours de la vie et concernent un nombre limité de cellules. On parle alors d'altérations somatiques apparaissant uniquement au sein des cellules tumorales (exemple : mutation de *BRAF* dans les mélanomes). Dans un certain nombre de cas toutefois, une mutation délétère, héritée, est présente dès la naissance, dans toutes les cellules de l'organisme, et peut jouer un rôle dans la survenue de cancers. On parle de prédisposition génétique, liée à la présence d'une altération constitutionnelle, correspondant à une augmentation du risque de cancer évaluée par rapport au risque moyen de la population générale. Il s'agit de situations où le quota de mutations nécessaires à la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est atteint plus rapidement par rapport à la moyenne générale.

Ces situations, relativement peu fréquentes, doivent néanmoins retenir toute l'attention car, pour les personnes concernées, le risque de cancer devient

1 injection/mois après la phase d'induction

Psoriasis en plaques modéré à sévère &

Rhumatisme psoriasique avec psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant

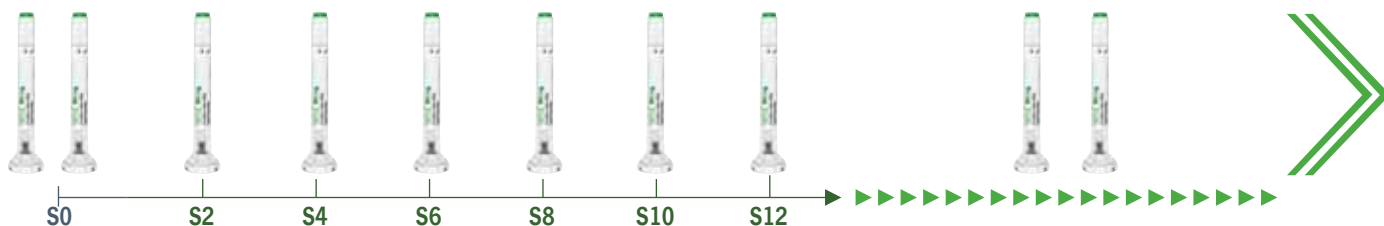
INITIATION

INDUCTION

(toutes les 2 semaines)

ENTRETIEN

(toutes les 4 semaines)

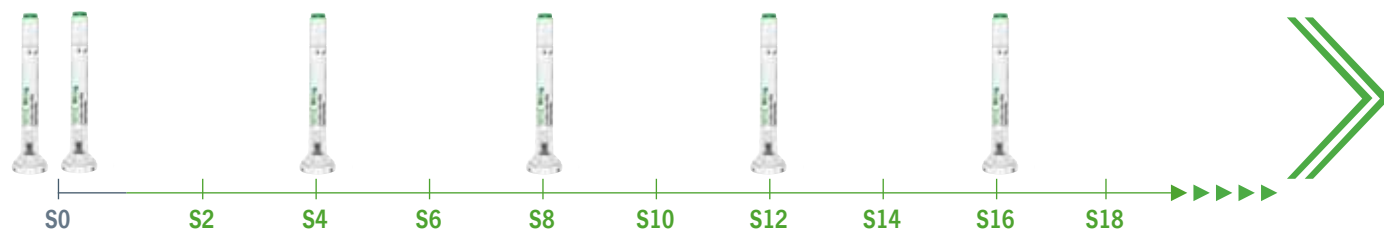


1 injection/mois après l'initiation

Rhumatisme psoriasique

INITIATION

TOUTES LES 4 SEMAINES



En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines

- Taltz® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. ⁽¹⁾

PSORIASIS - A réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
– un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
– et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. ⁽²⁾

NOUVELLE INDICATION - NON REMBOURSÉE À CE JOUR

- Taltz®, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1). ⁽¹⁾

RHUMATISME PSORIASIQUE - Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 26 janvier 2018 (demande d'admission à l'étude).

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire Lilly (www.lilly.fr).

TALTZ® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^{ème} alinéa du code de la sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. ⁽¹⁾

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ®. (2) TALTZ® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016.

Lilly

Le dossier – Génomodermatoses prédisposant aux cancers

très élevé et la maladie redoutée, d'autant plus qu'elle peut toucher d'autres membres de la famille. À ce jour, plus de 80 gènes de prédisposition génétique aux cancers ont été identifiés.

2. Oncogénétique

Près de 5 % des cancers diagnostiqués sont liés à la présence d'altérations génétiques constitutionnelles. Ces altérations, transmissibles à la descendance, peuvent être recherchées chez des personnes dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer.

En France, le diagnostic de ces prédispositions est mis en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique. Celui-ci s'organise autour de 139 sites de consultation, se répartissant dans 94 villes, sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Il se compose par ailleurs de 25 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits par les consultations. Cette structuration, adossant des laboratoires aux consultations d'oncogénétique, a pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement au cancer, qu'il s'agisse de personnes malades (cas index) ou de membres non malades de leur famille (apparentés). Ces personnes sont alors orientées vers l'un des 17 programmes régionaux ou interrégionaux de suivi qui doivent leur proposer une prise en charge spécifique, basée sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive, adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée.

3. Les prédispositions génétiques au cancer et le conseil génétique

Certaines formes de cancer sont liées à la présence d'une altération génétique constitutionnelle, c'est-à-dire présente dans toutes les cellules de l'organisme et transmissible à la descendance. Des signes cliniques sont évocateurs de ces formes héréditaires familiales et doivent

particulièrement motiver le médecin ou le clinicien à recourir à un conseil génétique spécialisé : excès de cas atteints de cancer d'un même type au sein d'une même branche parentale (paternelle ou maternelle), précocité de la survenue du cancer, formes bilatérales et multifocales pour les organes doubles. Les deux prédispositions génétiques les plus fréquentes sont le syndrome seins-ovaires et le syndrome de Lynch (prédisposition au cancer du colon sans polyposé).

Le conseil génétique a plusieurs missions :

- identifier et caractériser la prédisposition génétique, réalisant parfois une aide au diagnostic ;
- informer le patient des risques pour lui-même et ses apparentés ;
- proposer un test génétique adapté après avoir délivré une information de bonne qualité ;
- proposer, en concertation avec le médecin traitant et les spécialistes d'organes, un suivi et une prise en charge personnalisés du patient ;
- identifier les sujets à haut risque dans la famille.

Les prédispositions aux cancers rencontrées en dermatologie. Quand adresser un malade à une consultation d'oncogénétique ?

On rencontre plusieurs types de prédisposition aux cancers en dermatologie.

1. Les prédispositions aux cancers dermatologiques

Il s'agit du mélanome, des carcinomes basocellulaires, des carcinomes épidermoïdes et des tumeurs des glandes sudorales.

• La prédisposition monogénique au mélanome (fig. 1)

Elle est liée à des mutations des gènes majeurs, qui interviennent dans diffé-

rentes voies cellulaires. Cette prédisposition dite monogénique confère un très haut risque de mélanome. Plusieurs gènes sont concernés.

>>> Principalement les gènes *CDKN2A*, *CDK4*, gènes impliqués dans le cycle cellulaire [1, 2]. *CDKN2A* est le gène le plus fréquemment impliqué dans la prédisposition au mélanome puisque des mutations sont retrouvées dans 15-20 % des familles et chez 5 % des patients ayant développé plusieurs mélanomes. *CDKN2A* est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 9 et les mutations inactivatrices ont pour effet une accélération non régulée du cycle cellulaire.

>>> Les gènes impliqués dans la voie de la télomérase (*TERT*, *POT1*, *TERF2IP*, *ACD*), découverts plus récemment. La télomérase est un complexe multiprotéique responsable de la régulation de la longueur des télomères, régions situées à l'extrémité des chromosomes. La régulation de la taille des télomères est très importante dans le vieillissement cellulaire et joue également un rôle majeur dans la cancérogénèse. Des mutations germinales de ces composants favorisent le développement de certains cancers, notamment le mélanome [3].

>>> Les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Il s'agit principalement du gène *BAP1* (*BRCA1 associated protein-1*). Les mutations de *BAP1* prédisposent surtout au mélanome de la choroïde (mélanome ophtalmique), plus rarement au mélanome cutané, et sont responsables d'un phénotype et d'un syndrome particulier : le **syndrome BAP1**.

Des mutations germinales inactivant le gène *BAP1*, un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 3p21, ont été initialement identifiées dans deux syndromes distincts. Wiesner *et al.* [4] ont décrit un syndrome caractérisé par de multiples tumeurs mélanocytaires cutanées atypiques et des mélanomes de la

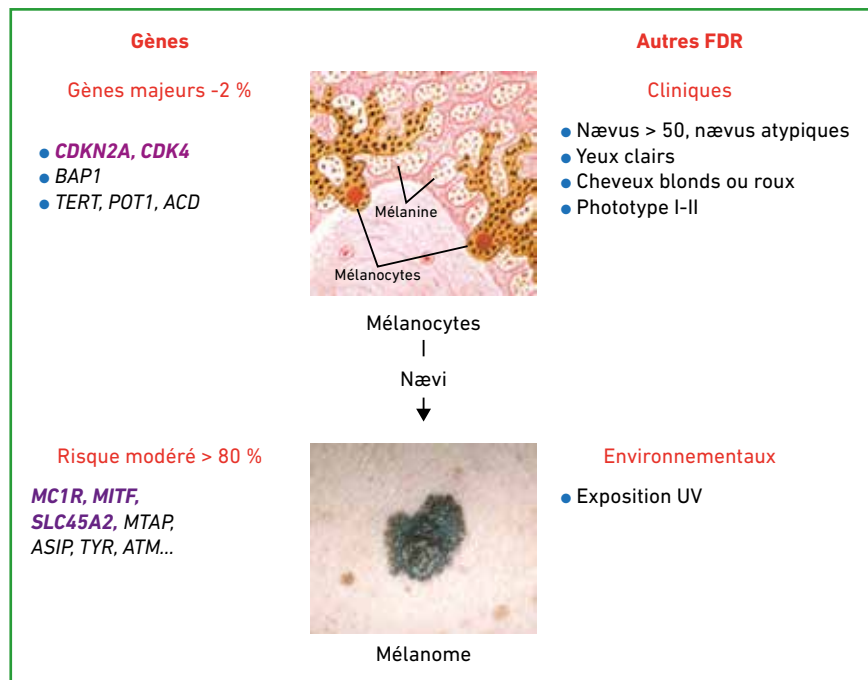


Fig. 1 : Facteurs de risque de mélanome.

choroïde. L'agrégation familiale des cancers associés au syndrome *BAP1* proposé a par la suite été élargie au mélanome cutané et à d'autres cancers, incluant méningiome, cholangiocarcinome, carcinome rénal (RCC) et carcinome basocellulaire. La diversité des cancers associés à *BAP1* suggère que la mutation inactivatrice peut donner naissance à différents types de tumeurs, en fonction de la présence d'autres gènes modificateurs encore inconnus. La première mutation *BAP1* récurrente a été récemment rapportée dans 3 familles de 2 continents. Une association de mélanomes de l'uvée et de mélanomes cutanés dans ces familles et la présence d'un seul cas de mésothéliome suggèrent que certaines mutations de *BAP1* prédisposent plus spécifiquement à certains sous-groupes de cancers.

Une caractéristique phénotypique cutanée observée chez les porteurs de mutations constitutionnelles de *BAP1* est la présence de multiples papules ou nodules de 0,2-1 cm de couleur rosée à brune : les tumeurs mélanocytaires intradermiques aty-

piques mutées *BAP1* (MBAITs), encore appelées "BAPomes". Ces lésions sont semblables mais histologiquement distinctes des nævus de Spitz et des tumeurs spitzoïdes atypiques.

Comme ces lésions apparaissent généralement à un âge plus jeune que les autres cancers, l'identification précise du phénotype pourrait alerter sur la possibilité d'une mutation de *BAP1* et conduire à une surveillance et à un dépistage des différents cancers. En présence de multiples BAPomes, l'exérèse d'une lésion avec analyse anatomopathologique pour immunomarquage avec un anticorps anti-*BAP1* est indiquée, la présence d'une perte d'expression de la protéine au sein de la lésion mélanocytaire devant conduire à une consultation d'oncogénétique et à la recherche de mutation constitutionnelle du gène *BAP1* chez le patient. En cas d'identification d'une mutation constitutionnelle de *BAP1*, un conseil génétique est réalisé. Une surveillance dermatologique est recommandée tous les 6 mois, ainsi qu'une surveillance ophtalmologique (fond d'œil

annuel) et rénale (IRM ou échographie rénale à partir de 40 ans) chez les patients majeurs porteurs de la mutation.

■ Les mutations de ces gènes majeurs confèrent un très haut risque de mélanome, avec une pénétrance variable pouvant aller de 30 à 80 %, la pénétrance étant la probabilité de développer un mélanome sachant que l'on est porteur de la mutation.

■ Dans le cadre de la prédisposition au mélanome, les recommandations actuelles pour adresser un malade suspect de prédisposition monogénique (gène majeur) sont la présence d'au moins 2 cas de mélanomes dans la famille et la présence d'au moins 2 mélanomes cutanés invasifs chez un même patient. Fait important, un mélanome peut être remplacé par un cancer du rein, un cancer du pancréas, un mélanome de la choroïde, un mésothéliome ou une tumeur du système nerveux central.

● La prédisposition multifactorielle au mélanome concerne 90 % des mélanomes

Elle implique plusieurs facteurs de risque :

- cliniques : phototype I-II, nombre important de nævus (> 50), présence de nævus atypiques, yeux de couleur claire (bleus-gris > verts-noisette), cheveux clairs (roux > blonds-châtains clairs), peau claire ;
- environnementaux : coups de soleil dans l'enfance, notamment avec bulles ;
- génétiques.

Ces facteurs de risque génétiques sont partagés par une fraction plus ou moins importante de la population et confèrent des risques de mélanomes très variables (*Odd ratios* de 1,1 à 6). Les facteurs de risque génétiques les plus importants sont :

- le gène *MC1R* (récepteur de type 1 à la mélanocortine), impliqué dans la régulation de la synthèse de mélanine et dont certains variants sont associés aux

Le dossier – Génomodermatoses prédisposant aux cancers

cheveux roux et augmentent fortement le risque de mélanome ;

– le gène *SLC45A2*, gène d'albinisme dont il existe un variant protecteur diminuant fortement le risque de mélanome [5] ;

– le gène *MITF*, gène clé impliqué dans le développement du mélanocyte et dont une mutation (E318K) a été montrée comme augmentant le risque de mélanome par un facteur 2 ou 3 [6] ;

– un polymorphisme situé sur le chromosome 9, proche des gènes *MTAP* et *CDKN2A*.

La prise en compte simultanée de l'ensemble de ces facteurs permet de calculer un score de risque de mélanome. Cela est réalisable en pratique clinique quotidienne par un test appelé MELAPRED (pour *MELANoma PREDiction*) qu'il est possible de prescrire en cabinet libéral et à l'hôpital. Ce test a été développé au cours d'un partenariat entre l'APHP, l'Inserm et une start-up innovante [7].

● La prédisposition monogénique aux carcinomes cutanés

Elle concerne principalement 4 formes : le syndrome de Gorlin, le *Xeroderma pigmentosum*, le syndrome de Ferguson-Smith et la cylindromatose.

Ces pathologies ont été développées dans les chapitres précédents. Les signes d'alerte sont la survenue précoce de carcinomes cutanés multiples, une photosensibilité, une atteinte oculaire, l'apparition de cylindromes ou de trichoblastomes multiples, le développement rapide de kératoacanthomes, *a fortiori* lorsque ces manifestations ont un caractère familial.

2. Les prédispositions à d'autres cancers

Quant aux prédispositions à d'autres cancers pour lesquelles les signes dermatologiques sont des signes d'alerte, elles concernent principalement les cancers du colon et du rein. Ces formes

Critères majeurs	● Carcinomes basocellulaires (CBC) multiples et/ou CBC < 30 ans ● Kystes odontogéniques ● Pits palmoplantaires ≥ 3 ● Calcification cérébrale (faux du cerveau ++) ● Histoire familiale de Gorlin
Critères mineurs	● Anomalies congénitales du squelette : vertèbres, côtes ● Macrocéphalie ● Dymorphie faciale : hypertélorisme, bosses frontales ● Fibrome cardiaque ou ovarien ● Médulloblastome, méningiome
Gorlin = 2 critères majeurs ou 1 critère majeur + 2 critères mineurs	

Tableau 1 : Critères cliniques et paracliniques de la naévomatosose basocellulaire (syndrome de Gorlin).

concernent le syndrome de Muir-Torres et le syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Le **syndrome de Muir-Torres** est une variante du syndrome de Lynch avec atteinte cutanée. On doit y penser systématiquement en présence d'un ou plusieurs adénomes sébacés ou carcinomes sébacés, et ce d'autant plus qu'il existe des antécédents personnels ou familiaux de polypes ou de cancers du colon. Peuvent également s'y associer des kératoacanthomes. La recherche d'instabilité microsatellite au niveau d'une lésion cutanée ou d'une tumeur colique est la première étape dans la démarche du conseil génétique, la présence d'une instabilité devant conduire à la recherche de mutation constitutionnelle du gène *MSH2* impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN.

Le diagnostic de syndrome de **Birt-Hogg-Dubé** repose sur la triade fibrofolliculomes cutanés-pneumothorax-prédisposition au cancer du rein (*voir chapitre précédent*). Le gène en cause est la folliculine, qui joue un rôle important dans la voie mTOR.

3. Les formes syndromiques

Concernant les formes syndromiques, il existe un cortège d'autres manifestations (cutanées, mais touchant aussi d'autres organes) qui sont elles-mêmes des signes d'appel pour l'identification de ces formes de prédisposition au can-

cer (le syndrome de Birt-Hogg-Dubé est un exemple caractéristique).

Il s'agit du **syndrome de Gorlin** (ou **naévomatosose basocellulaire**), déjà évoqué dans les chapitres précédents. L'association d'une prédisposition tumorale à des stigmates malformatifs est caractéristique de ce syndrome [8]. La présence d'au moins 2 critères majeurs parmi les suivants (carcinomes basocellulaires multiples, kystes odontogéniques, pits palmoplantaires, calcifications de la faux du cerveau, antécédent familial de Gorlin), ou bien la présence d'un critère majeur et d'au moins 2 critères mineurs (principalement des malformations osseuses, **tableau 1**), signe le diagnostic de syndrome de Gorlin. Les 3 gènes les plus fréquemment impliqués sont *PTCH1* (*patched 1*), *PATCHED2* (*patched 2*) et *SUFU*, dont les mutations sont souvent associées à la survenue d'un médulloblastome.

Quant au **syndrome de Birt-Hogg-Dubé**, il a déjà été abordé à plusieurs reprises.

La consultation d'oncogénétique

La consultation d'oncogénétique est une étape fondamentale dans le cadre du conseil génétique. Elle peut être réalisée par tout médecin ayant acquis une formation en oncogénétique (médecin généraliste ou spécialiste

d'organe), ou par un médecin spécialisé en oncogénétique.

1. Les étapes de la consultation

Les différentes étapes de la consultation sont les suivantes :

- établissement d'un arbre généalogique où seront répertoriés l'ensemble des cancers (pas seulement dermatologiques) survenus au sein de la famille, en précisant leur siège, leur nature histologique et les âges de survenue. Cette étape permettra au mieux d'évaluer le mode de transmission (dominant, récessif) – et de poser l'indication ou non d'un test moléculaire – et d'évaluer le risque de cancer dans la famille ;
- information du patient sur les connaissances actuelles concernant les gènes impliqués, les modalités de diagnostic moléculaire et les conséquences des résultats de la prise en charge du patient et de ses apparentés ;
- proposition d'un test moléculaire ;
- prélèvement et signature d'un consentement éclairé ;
- respect du secret médical et du droit de ne pas savoir ;
- proposition d'une aide psychologique si nécessaire.

2. Mise en évidence de signes cliniques

Cette consultation s'attachera également à mettre en évidence certains signes cliniques pouvant orienter vers une forme de prédisposition particulière.

● Recherche de signes évocateurs du syndrome de Gorlin

- carcinomes basocellulaires multiples ;
- pits palmoplantaires, mieux visibles après avoir laissé les mains tremper dans l'eau tiède ;
- recherche d'une dysmorphie faciale : hypertrophie des bosses frontales, prognathisme, élargissement de la racine du nez, gigantisme ;
- antécédents de kystes odontogéniques (une prescription de panoramique dentaire sera effectuée si nécessaire) ;

– recherche de malformation osseuse : scoliose, brachymétopie... Un bilan radiographique minimal du squelette – radiographie du crâne et du rachis – sera réalisé.

● Recherche de signes évocateurs de syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Recherche de fibrofolliculomes : petites papules couleur chair situées sur le visage, le cou et le tronc. Une manifestation clinique équivalente est la présence de multiples acrochordons, très proches cliniquement des *Molluscum pendulum* et présents sur les faces latérales du cou. Un scanner thoracique et une IRM rénale seront réalisés afin de rechercher des bulles d'emphysème et/ou une tumeur rénale [9].

● Recherche d'une photosensibilité, de poikilodermie, d'une lentiginose, de kératoses actiniques, de signes oculaires (conjonctivite...) évocateurs d'un Xeroderma pigmentosum.

3. Rendu du résultat et conseil génétique dans les principales pathologies

Après un délai variable (plusieurs semaines ou mois), le patient est revu en consultation d'oncogénétique et le résultat de l'analyse moléculaire lui est rendu. En présence d'une mutation, un second prélèvement de confirmation est réalisé afin de s'affranchir de tout risque d'erreur.

Deux cas sont alors à distinguer :

● Identification d'une mutation pathogène chez le proposant dans l'un des gènes de prédisposition

Cela a deux conséquences : une prise en charge spécifique et le dépistage des apparentés porteurs de la mutation. Un diagnostic présymptomatique doit être proposé aux apparentés afin de mettre en place un dépistage et une prise en charge spécifique adaptée à la patholo-

gie. Ce diagnostic ne peut être réalisé que par un médecin généticien dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire.

>>> Dans le cas d'une mutation d'un gène majeur de **prédisposition au mélanome**, une surveillance dermatologique à vie est recommandée, tous les 6 mois, au mieux à l'aide d'outils spécifiques (dermoscopie, Fotofinder) afin de détecter tout mélanome débutant. Une photoprotection maximale sera préconisée (lunettes, écran à fort indice, T-shirt anti-UV, port de chapeau et de lunettes...) [10].

Une surveillance spécifique sera en outre mise en place :

- en cas de mutation de *BAP1* : surveillance annuelle du fond d'œil et surveillance rénale annuelle par imagerie après 40 ans du fait des surrisques de mélanome de la choroïde et de tumeur rénale ;
- en cas de mutation de *CDKN2A* et d'antécédent de cancer du pancréas dans la famille, une surveillance du pancréas par IRM et écho-endoscopie dès l'âge de 45 ans doit être mise en place chez les porteurs de la mutation associée à l'arrêt impératif du tabac ;
- un test présymptomatique sera proposé aux apparentés majeurs afin d'identifier les porteurs de la mutation. Attention, l'absence de mutation chez un apparenté ne signifie pas absence de risque ! Ce risque pourra être évalué au mieux par l'étude des facteurs de risque cliniques et des facteurs de risque génétiques impliqués dans la prédisposition multifactorielle (cf. ci-dessus).

>>> Identification d'une mutation dans l'un des gènes du **syndrome de Gorlin** : la prise en charge est multidisciplinaire (dermatologue, chirurgien plasticien, prise en charge psychologique...). Le diagnostic présymptomatique doit être proposé aux apparentés, et ce dès l'enfance afin d'adapter la prise en charge le plus précocement possible. Un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut, dans certains cas, être discuté dans le

Le dossier – Génomatoses prédisposant aux cancers

cadre d'équipes spécialisées. L'absence de mutation chez un apparenté élimine tout risque d'atteinte. À l'inverse, sa présence (confirmée lors d'un second prélèvement) doit conduire à la réalisation d'un bilan, à la mise en place d'une photoprotection efficace et à une prise en charge multidisciplinaire.

>>> Identification de mutations dans l'un des gènes du *Xeroderma pigmentosum* : selon le gène muté, le tableau clinique sera plus ou moins grave. Les formes les plus fréquentes sont le XPC avec atteinte débutant précocement dans l'enfance, le XPA avec atteinte neurologique quasi constante et le XP variant (gène *POLH*) de début tardif. Le risque de récurrence est de 25 % car il s'agit d'une maladie autosomale récessive. La prise en charge est multidisciplinaire (dermatologique, chirurgicale, neurologique, psychologique). Un diagnostic prénatal peut être proposé en cas de nouvelle grossesse.

● Absence de mutation identifiée chez le cas index ou posant

Cela n'élimine pas tout risque génétique car il peut s'agir d'une mutation non

détectée par les techniques actuelles, ou bien d'une mutation sur un autre gène non encore identifié, notamment dans le mélanome familial. Une surveillance dermatologique annuelle et une photoprotection doivent donc impérativement être mises en place chez les apparentés, à une fréquence adaptée à la présence d'autres facteurs de risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. KAMB A, SHATTUCK-EIDENS D, EELES R *et al.* Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet*, 1994;8:23-26.
2. ZUO L, WEGER J, YANG Q *et al.* Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet*, 1996;12:97-99.
3. READ J, WADT KA, HAYWARD NK. Melanoma genetics. *J Med Genet*, 2016; 53:1-14.
4. WIESNER T, OBENAUER AC, MURALI R *et al.* Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet*, 2011;43:1018-1021.
5. GUEDJ M, BOURILLON A, COMBADIÈRES C *et al.* Variants of the MATP/SLC45A2 gene are protective for melanoma in the

French population. *Hum Mutat*, 2008; 29:1154-1160.

6. BERTOLOTTO C, LESUEUR F, GIULIANO S *et al.* A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*, 2011;480:94-98.
7. APM news du 28/09/2017. L'APHP propose le test de prédisposition au mélanome Melapred.
8. JOHN AM, SCHWARTZ RA. Basal cell nevus syndrome: an update on genetics and treatment. *Br J Dermatol*, 2016; 174:68-76.
9. SCHMIDT LS, LINEHAN WM. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nat Rev Urol*, 2015;12:558-569.
10. AVRIL MF, BAHADORAN P, CABARET O *et al.* [Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142: 26-36.

L'auteur est fondateur et conseiller scientifique de la société Genepredict.

AAD 2018 : le traitement par Taltz (ixékizumab) améliore l'impact du psoriasis génital sur l'activité sexuelle

Le laboratoire Lilly a annoncé que les patients atteints de psoriasis génital modéré à sévère traités par Taltz (ixékizumab) avaient rapporté une diminution de l'impact de leur affection sur leur activité sexuelle supérieure à celle du placebo au bout de 12 semaines de traitement. Les résultats de l'essai de phase IIIb ont fait l'objet d'une présentation orale à l'occasion de la réunion annuelle de l'AAD (*American Academy of Dermatology*) qui s'est déroulée du 16 au 20 février à San Diego (Californie).

Dans cette étude, les 149 patients atteints de psoriasis génital modéré à sévère ont été randomisés pour recevoir Taltz (80 mg toutes les 2 semaines après une dose initiale de 160 mg) ou un placebo. L'impact du psoriasis génital sur l'activité sexuelle a été mesuré à 12 semaines à partir des résultats déclarés par les patients. Taltz s'est avéré supérieur au placebo dès la 1^{re} semaine sur la limitation de la fréquence de l'activité sexuelle due au psoriasis génital ($p < 0,05$) et dès la 2^e semaine sur les difficultés sexuelles dues aux symptômes cutanés ($p < 0,001$).

En avril 2016, la Commission européenne avait émis un avis favorable concernant Taltz (ixékizumab) pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique. En janvier 2018, Taltz a également été approuvé dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif, seul ou en association avec le méthotrexate, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Lilly