

Génodermatoses associées aux cancers

Nicole Basset-Seguin, Nadem Soufir

« Risque » génétique: 2 situations bien différentes

Hérédité multifactorielle:

combinaison des effets de plusieurs gènes,
chacun ayant un effet faible

Hérédité monogénique ou mandélienne:

1 gène majeur

Quand suspecter une forme monogénique?

- Age jeune de survenue
- Histoire familiale: > 2 cas, sujets atteints 1^{er} degré
- Cancers multiples
- Formes syndromiques

Confirmation possible: test génétique

Hérédité autosomique dominante

Mélanome	CDKN2A (cycle cellulaire)
Syndrome de Gorlin	patched (transduction signal)
Léiomyomatose	Fumarate hydratase
Cylindromatose	CYLD (transduction signal)
Birt Hogg Dubé	Folliculine

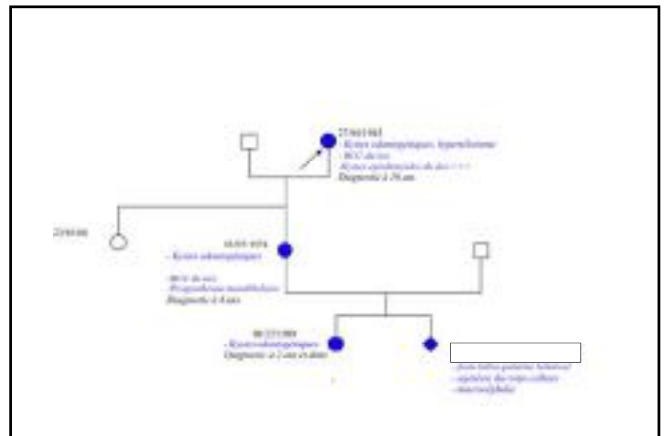
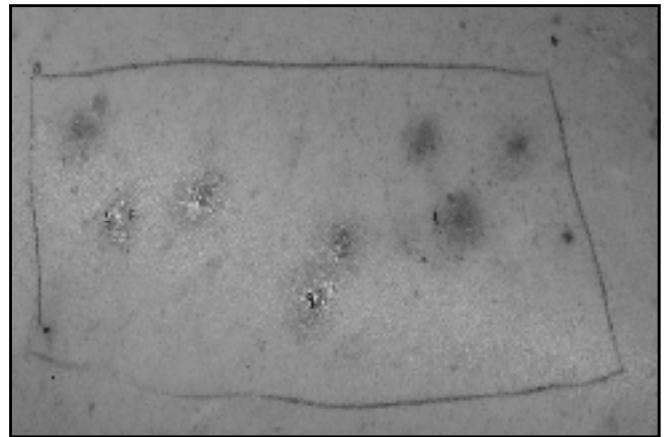
Hérédité autosomique récessive

Xeroderma pigmentosum	réparation de l'ADN
-----------------------	---------------------

Consultation d'oncogénétique

- Par un médecin généticien
- Information du patient : possibilités diagnostiques et de prévention
- Arbre généalogique
- Prélèvement génétique + signature d'un consentement éclairé
- Aide psychologique si besoin
- Conseil génétique

CAS CLINIQUE



Naevomatose basocellulaire (Syndrome de Gorlin)

- Génodermatose 1/57000,
- autosomique dominante

➡ Predisposition tumorale: * Carcinome Basocellulaires
* Médulloblastome, méningiome

➡ Maladie du développement: Nombreuses malformations

Naevomatose basocellulaire (Syndrome de Gorlin): critères cliniques et paracliniques

Critères majeurs:

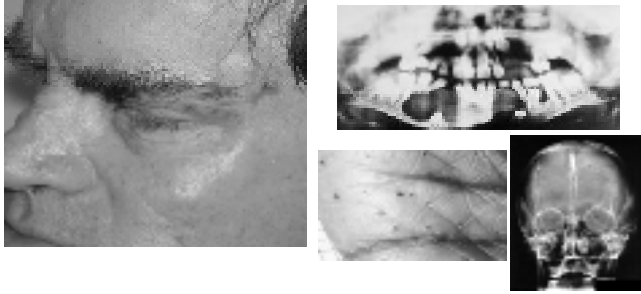
- Carcinomes basocellulaires (CBC) multiples et /ou CBC < 30 ans
- Kystes odontogéniques
- Pits Palmo-plantaires ≥ 3
- Calcification cérébrale (faux cerveau ++)
- Histoire familiale de Gorlin

Critères mineurs:

- anomalie congénitale squelette: vertèbres, côtes
- macrocéphalie
- dysmorphie faciale: hypertélorisme, bosses frontales
- fibrome cardiaque ou ovarien
- Médulloblastome, méningiome

Gorlin= 2 critères majeurs ou 1 critère majeur + 2 critères mineurs

Naevomatose basocellulaire



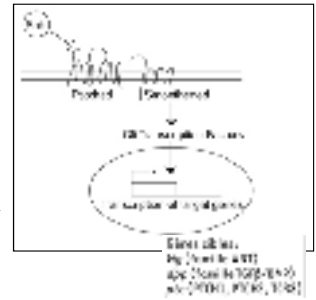
Voie Sonic Hedgehog

- Voie clé dans le développement de l'embryon

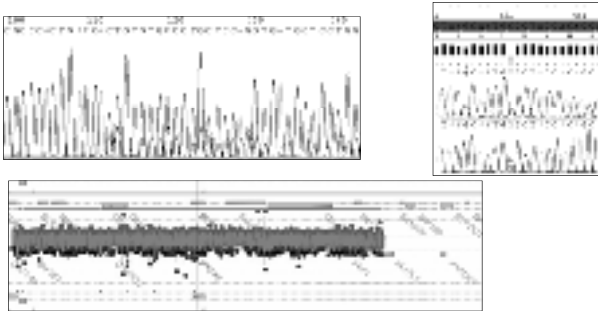
- *Smoothened (Smo)* :
* Activateur de la voie SHH

- *Patched* inhibe *smoothened*

- *Sonic Hedgehog (Shh)* : lève l'inhibition de *Patched*



Anomalie moléculaires de *PTCH*



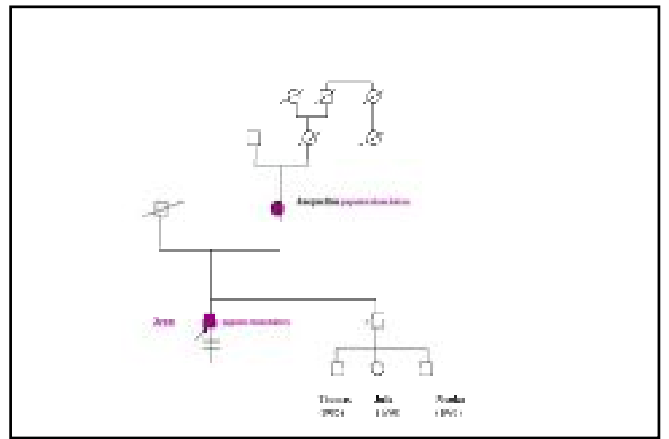
Prise en charge multidisciplinaire

- Surveillance dermatologique
- Photoprotection extrême
- Chirurgie itératives, cryothérapie
- Photothérapie dynamique (PDT)
- Prise en charge psychologique
- Conseil génétique ++

Espoirs = Inhibiteurs de la voie sonic-hedgehog

- Cyclopamine : alcaloïde stéroïde dérivée de plante
= antagoniste de Smo
- Rapamycine (sarolisimus) = inhibiteur de Gli1

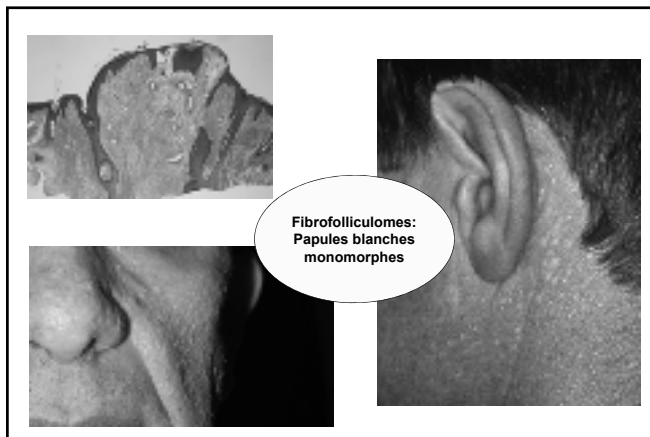
CAS CLINIQUE



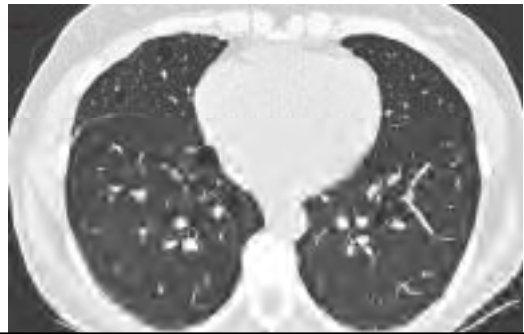
Syndrome de Birt Hogg Dubé

BHD Clinique

- **Transmission autosomale dominante**
- **Fibrofolliculomes, trichodiscomes, acrochordons**
- **Tumeurs du rein:**
 - * Oncocytomes, tumeurs hybrides (chromophobes, papillaires, cellules claires, ...)
 - * Bilatérales ou multifocales
- **Pneumothorax et/ou emphysème, souvent récidivants**
- **Cancers colo-rectaux**



Emphysème bulleux



BHD génétique

- Mutation germinale du gène de la **folliculine** retrouvée dans 50 % à 80% des cas
- chromosome 17p11.2
- Point chaud dans l'exon 11
- Délétions germinales dans 20-30% des cas

Bilan initial dans le BHD

- Biopsie cutanée +++
- Diagnostic moléculaire
- TDM abdominopelvien
- TDM thoracique initial
- Coloscopie

Conseil génétique

❶ Mutation identifiée chez le cas index:
Diagnostic présymptomatique chez les apparentés +++

- Si mutation:
- Scanner abdominopelvien initial puis echo ou TDM annuel
- Coloscopie tous les 2 ans

- Absence de mutation: pas de suivi particulier

❷ Mutation non identifiée chez le cas index:

Surveillance par échographie et coloscopie de tous les apparentés