

WORLD CONGRESS ON RARE SKIN DISEASES 2026

Comptes rendus rédigés par Lisa Maudet, interne en dermatologie au CHRU de Nancy

Essai randomisé contrôlé en double aveugle, double placebo, comparant le rituximab au cyclophosphamide dans les formes sévères de pemphigoïde des muqueuses

Comptes rendus rédigés par Lisa Maudet (interne en dermatologie, Nancy)

Intervenant : Pascal Joly (France)

Contexte :

La pemphigoïde des muqueuses (PM) est une maladie bulleuse auto-immune rare de la jonction dermo-épidermique, caractérisée par une atteinte muqueuse prédominante ou exclusive. Son incidence a plus que doublé au cours de la dernière décennie en France, avec l'incidence la plus élevée observée chez les patients âgés de 80 à 85 ans, autour de 10 cas par million d'habitants et par an.

La maladie est associée à une morbidité et une mortalité importantes et, en l'absence de traitement, peut évoluer vers des sténoses œsophagiennes ou laryngées, des rétractions cicatricielles et une cécité.

Compte tenu de la gravité des complications potentielles, un traitement efficace est indispensable afin de retarder ou d'interrompre la progression de la maladie. Toutefois, en raison de sa rareté, les essais randomisés contrôlés de grande ampleur dans la PM font défaut et le niveau de preuve soutenant les stratégies thérapeutiques actuelles demeure limité. Le cyclophosphamide était jusqu'ici considéré comme l'immunosuppresseur le plus efficace dans les formes sévères de PM, avant l'introduction du rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20. Bien que la littérature suggérât une efficacité supérieure du rituximab, aucun essai contrôlé n'avait directement comparé les deux traitements. Cette étude constitue le premier essai randomisé prospectif multicentrique, en double aveugle et double placebo, conduit dans la PM.

Méthodes :

Les patients ont été randomisés de façon centralisée selon un ratio 1 :1, avec stratification sur la présence d'une atteinte oculaire. Dans le bras cyclophosphamide, les patients recevaient du cyclophosphamide oral (1-2 mg/kg/jour) pendant 6 mois, avec adaptation posologique aux comorbidités, puis 6 mois de traitement d'entretien à dose réduite (0,75 mg/kg/jour), associés à deux perfusions placebo de rituximab aux jours 1 et 15 des mois 0 et 6. Dans le bras rituximab, les patients recevaient des perfusions de rituximab aux jours 1 et 15 des mois 0 et 6, associées à des comprimés placebo.

Les patients éligibles étaient âgés de 18 à 80 ans, présentaient une PM sévère nouvellement diagnostiquée ou déjà connue, diagnostiquée selon les critères du consensus international sur la PM.

Le critère principal était la proportion de patients obtenant une rémission complète ou partielle à 12 mois. La rémission complète était définie par l'absence de lésions inflammatoires, de bulles ou d'érosions, associée à l'absence de nouvelles lésions fibrosantes et/ou à l'absence d'aggravation de lésions fibrosantes préexistantes. La rémission partielle était définie par la présence de nouvelles lésions inflammatoires, bulles ou érosions transitoires cicatrisant en moins d'une semaine sans traitement, associée à l'absence de nouvelles lésions fibrosantes et/ou d'aggravation de lésions fibrosantes établies.

Résultats :

Au total, 92 patients ont été randomisés, avec 46 patients par bras. Dans le bras rituximab, cinq patients ont interrompu le traitement, dont trois retraits de consentement et deux effets indésirables graves. Dans le bras cyclophosphamide, onze patients ont interrompu le traitement : un retrait de consentement, quatre décisions de l'investigateur, trois autres raisons (pandémie de COVID-19), deux effets indésirables graves et un décès.

L'analyse principale a été conduite en population en intention de traiter, incluant les 92 patients randomisés, avec imputation des données manquantes selon une approche conservatrice de biais maximal modifié, dans laquelle les patients ayant interrompu ou retiré leur participation étaient considérés comme des échecs thérapeutiques.

Dans cette analyse en intention de traiter, une rémission complète ou partielle à 12 mois a été obtenue chez 33 % des patients (n = 15) du bras rituximab, contre 13 % (n = 6) dans le bras cyclophosphamide (p = 0,0254). Une rémission complète a été observée chez 24 % (n = 11) des patients traités par rituximab versus 13 % (n = 6) des patients traités par cyclophosphamide.

L'analyse per protocole, limitée aux patients ayant terminé le traitement assigné sans déviation majeure jusqu'à 12 mois, a montré une rémission complète ou partielle chez 55 % (n = 18/33) des patients du bras rituximab versus 26 % (n = 6/23) dans le bras cyclophosphamide (p = 0,0342). Chez les patients présentant une atteinte oculaire à l'inclusion (64/92 patients ; données disponibles pour 54, équilibrées entre les bras grâce à la stratification), la rémission complète ou partielle à 12 mois a été obtenue chez 46 % (n = 13) du groupe rituximab versus 27 % (n = 7) du groupe cyclophosphamide.

Concernant la tolérance, au moins un effet indésirable est survenu chez 74 % (n = 34) des patients traités par cyclophosphamide, contre 50 % (n = 23) des patients traités par rituximab (p = 0,0182). Les effets indésirables graves sont survenus chez 30 % du bras cyclophosphamide et 32 % (n = 15) du bras rituximab (p = 0,822), sans différence significative entre les groupes. La qualité de vie s'est modérément améliorée entre l'inclusion et le mois 12 dans les deux bras (p = 0,011), sans différence significative entre les groupes.

Conclusion :

Le rituximab était supérieur au cyclophosphamide dans le traitement de la PM sévère, avec un taux plus élevé de rémission complète ou partielle à 12 mois et un profil global de tolérance plus favorable.

Ces résultats correspondent à la première analyse de cet essai ; plusieurs critères secondaires restent à rapporter, notamment le délai jusqu'à la rémission complète ou partielle, la durée cumulée des périodes de rémission, le nombre de poussées ou rechutes, le délai avant poussée ou rechute, et l'évolution moyenne du score d'activité de la maladie entre la semaine 0 et la semaine 104.

Analyse critique de cette présentation :

- **Points forts :** L'utilisation d'une analyse en intention de traiter avec une règle d'imputation conservatrice (interruptions considérées comme des échecs) limite le biais d'attrition et évite de surestimer l'efficacité. La cohérence de l'amplitude et du sens de l'effet dans les analyses ITT, per protocole et dans le sous-groupe avec atteinte oculaire renforce la confiance dans le bénéfice observé du rituximab.
- **Limites :** Les patients âgés de plus de 80 ans ont été exclus, alors que cette tranche d'âge correspond à celle où l'incidence de la maladie est la plus élevée (âge moyen de début 80-85 ans). Si la justification éthique est compréhensible compte tenu de la toxicité du cyclophosphamide chez les sujets âgés fragiles, cette exclusion limite fortement la validité externe des résultats pour les patients les plus fréquemment atteints en pratique réelle.

Épidermolyse bulleuse : faut-il biopsier ou non ?

Comptes rendus rédigés par Lisa Maudet (interne en dermatologie, Nancy)

Intervenants : Reuven Bergman (Israël), en faveur d'une biopsie systématique, et Martin Laimer (Autriche), opposé à la biopsie systématique

Arguments en faveur de la biopsie comme première étape diagnostique dans l'EB

Selon les recommandations actuelles, le diagnostic d'épidermolyse bulleuse (EB) et son diagnostic différentiel reposent, en première intention, sur une biopsie cutanée standard, qui oriente ensuite le diagnostic définitif.

L'orateur a présenté quatre cas cliniques illustratifs dans lesquels la biopsie cutanée était une étape nécessaire, non seulement pour établir le diagnostic, mais également pour exclure des diagnostics différentiels pertinents.

Cas 1 : Un nouveau-né de 14 jours a été admis en réanimation néonatale pour détresse respiratoire aiguë et cassure pondérale. Les antécédents familiaux ne révélaient aucune consanguinité, et les deux parents étaient en bonne santé. Le nouveau-né présentait un œdème et des plaques de l'épiglotte et des voies aériennes supérieures, associés à de multiples érosions œsophagiennes. Des bulles cutanées sont ensuite apparues. L'histologie retrouvait un infiltrat neutrophilique et éosinophilique, rendant le diagnostic d'EB peu probable. Le bilan complémentaire comprenait un marquage du collagène IV et une immunofluorescence directe (IFD), conduisant au diagnostic de dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique néonatale à IgG/IgA, mimant une EB sévère.

Cas 2 : Une jeune fille présentait des vésicules distribuées selon les lignes de Blaschko, évocatrices d'une incontinentia pigmenti, confirmée par la biopsie montrant des vésicules intraépidermiques contenant de nombreux éosinophiles. Le diagnostic a été confirmé par séquençage génétique du gène cible IKBKG/NEMO.

Cas 3 : Un nouveau-né présentait des bulles des fesses. Le diagnostic d'ichtyose épidermolytique a été suspecté à la biopsie cutanée puis confirmé par analyse mutationnelle. Ce cas illustre l'intérêt de l'histologie pour guider le séquençage génétique ciblé : l'ichtyose épidermolytique superficielle est associée à des mutations de KRT2, tandis que l'ichtyose épidermolytique classique est associée à des mutations de KRT1 ou KRT10.

Cas 4 : Une biopsie réalisée chez un nourrisson présentant des bulles acrales a révélé un syndrome dysplasie ectodermique-fragilité cutanée. L'histopathologie fournissait des éléments diagnostiques clés : acantholyse associée à des condensations éosinophiles périnucléaires intracytoplasmiques.

En conclusion : l'analyse complète en microscopie électronique à transmission (MET) et les panels de séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblés, ainsi que l'expertise nécessaire, ne sont disponibles que dans un nombre limité de centres spécialisés dans le monde. Pour simplifier le diagnostic de l'EB, la MET peut être remplacée par une biopsie cutanée traitée en routine, permettant de restreindre le panel d'analyses moléculaires ultérieures.

Ainsi, la biopsie cutanée de routine devrait constituer la première étape diagnostique chez un nourrisson bulleux (et à tout âge), car elle permet souvent d'orienter le diagnostic différentiel de l'EB. L'immunomarquage sur coupes en paraffine peut aider à sous-classer l'EB en trois grandes formes (EB simple, EB jonctionnelle et EB dystrophique), constituant une alternative à la MET pour cet objectif tout en restreignant le panel génétique. En situation d'urgence, un panel limité d'anticorps pour l'immunocartographie sur coupes congelées permet un diagnostic rapide.

Arguments contre la biopsie comme première étape diagnostique dans l'EB

Le diagnostic d'EB exige une grande précision, car la sous-classification conditionne le pronostic initial, la prise en charge clinique, le programme de surveillance, l'éligibilité aux essais, la médecine de précision et le conseil génétique.

Limites des techniques fondées sur la biopsie :

- Elles sont invasives et éprouvantes pour les patients, et une proportion de biopsies s'avère non contributive. Pour cette raison, le second intervenant a soutenu que l'histologie de routine devrait servir à éliminer les diagnostics différentiels plutôt qu'à établir un diagnostic définitif.

- La spécificité des techniques fondées sur la biopsie est insuffisante et leur sensibilité peut être limitée dans certains cas. La microscopie électronique, bien qu'informatrice, est coûteuse, nécessite une infrastructure et une expertise importantes, dépend de l'opérateur et sa disponibilité varie considérablement selon les centres.

Avantages des tests génétiques :

- À l'inverse, le test génétique est moins invasif, puisqu'il peut être réalisé sur prélèvement sanguin, écouvillon buccal ou salive. Il offre une précision supérieure, permettant un diagnostic précoce avec une résolution inégalée et une preuve directe de pathogénicité. Il permet également le conseil génétique, incluant la détermination du mode de transmission, le calcul du risque pour les grossesses futures et la détection d'un mosaïcisme post-zygotique ou d'un statut de porteur.
- Les progrès méthodologiques ont accru la faisabilité des tests génétiques, avec des délais de rendu plus courts (de quelques jours à quelques semaines) et des coûts en baisse dans un paysage génomique dynamique, soutenu par une large capacité diagnostique commerciale et une amélioration du financement, renforçant leur rôle de standard de référence. Les tests génétiques permettent aussi de distinguer les transmissions dominantes et récessives, d'identifier les phénotypes modérés et de préciser des sous-types de maladie.

En conclusion, les tests génétiques sont de plus en plus considérés comme un standard de référence. Les progrès techniques et la baisse des coûts améliorent continuellement leur disponibilité, leur accessibilité et leur faisabilité.

Néanmoins, des limites importantes persistent :

- Les tests génétiques ne fournissent pas d'information directe au niveau protéique, et les conséquences fonctionnelles des mutations de sites d'épissage sur le cadre de lecture ouvert restent imprévisibles.
- En raison d'une corrélation génotype-phénotype variable, le test génétique peut parfois ne pas permettre de distinguer les sous-types de maladie.

L'interprétation diagnostique est également plus difficile dans les populations sous-représentées, car l'efficacité du test dépend de la disponibilité de données génomiques régionales de référence.

Les défis des maladies cutanées rares avec macules café-au-lait (CALM)

Comptes rendus rédigés par Lisa Maudet (interne en dermatologie, Nancy)

Intervenante: Elena Pope (Canada)

Approche d'un enfant présentant des macules café-au-lait

Questions clés en consultation : l'enfant présente-t-il des signes syndromiques reconnaissables ? Quelles autres informations cliniques ou anamnestiques sont nécessaires ? Un bilan complémentaire est-il indiqué ? Un test génétique est-il justifié ? Quel est le type de prélèvement idéal ? Comment accompagner le patient et sa famille ?

Pour le diagnostic clinique :

-> plusieurs caractéristiques du patient sont essentielles, notamment : origine ethnique, âge de présentation (naissance/enfance/âge plus avancé), évolution des lésions (stable/progressive), antécédents familiaux (lésions similaires, cancers).

-> il est également important de rechercher des signes associés : autres lésions cutanées (lentigines, tumeurs cutanées...), dysmorphie, atteinte cardiaque, endocrinopathie, lésions osseuses, anomalies oculaires.

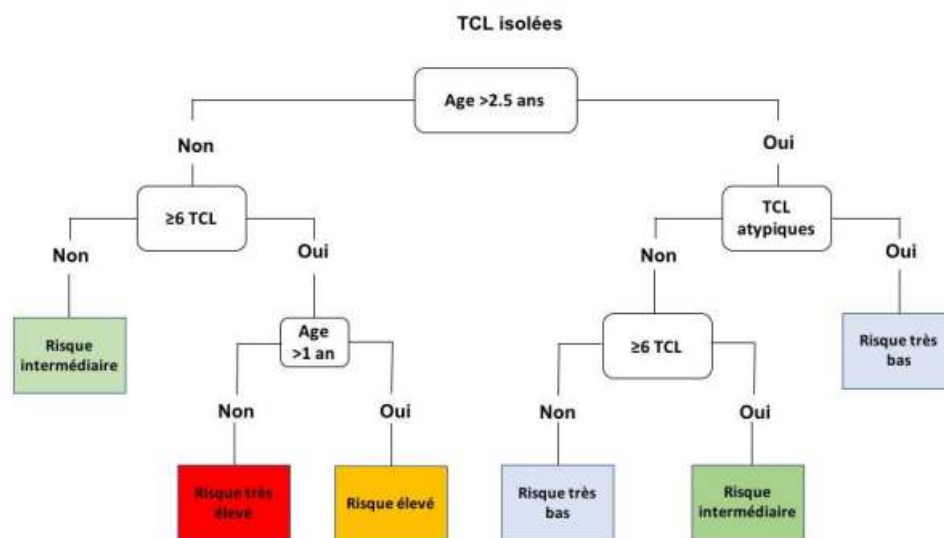
-> la description des lésions est également essentielle : couleur (café-au-lait versus café-noir), taille, nombre, distribution, configuration (typique/atypique/segmentaire).

CALM typiques

Caractéristiques : rondes à ovalaires, brun clair à brun, planes, glabres, à limites nettes, de taille variable et à pigmentation homogène.

Algorithme de risque NF1 (référence : PNDs) :

Figure 1 – Algorithme permettant de classer le risque d'être atteint de NF1, chez les enfants avec des TCL isolées et n'ayant aucun parent atteint de NF1



TCL : Taches café-au-lait

Critères diagnostiques de la NF1 (référence : Legius E et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med. 2021 doi: 10.1038/s41436-021-01170-5. 2021)

Table 1. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (NF1).	
A: The diagnostic criteria for NF1 are met in an individual who does not have a parent diagnosed with NF1 if two or more of the following are present: • Six or more café-au-lait macules over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals^a (Supplementary Fig. 6) • Freckling in the axillary or inguinal region^a (Supplementary Fig. 7) • Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma (Supplementary Fig. 8a, b) • Optic pathway glioma (Supplementary Fig. 9) • Two or more iris Lisch nodules identified by slit lamp examination or two or more choroidal abnormalities (CAs)—defined as bright, patchy nodules imaged by optical coherence tomography (OCT)/near-infrared reflectance (NIR) imaging (Supplementary Fig. 10a, b) • A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia,^b anterolateral bowing of the tibia, or pseudarthrosis of a long bone (Supplementary Fig. 11) • A heterozygous pathogenic <i>NF1</i> variant with a variant allele fraction of 50% in apparently normal tissue such as white blood cells	
B: A child of a parent who meets the diagnostic criteria specified in A merits a diagnosis of NF1 if one or more of the criteria in A are present	
^aIf only café-au-lait macules and freckling are present, the diagnosis is most likely NF1 but exceptionally the person might have another diagnosis such as Legius syndrome. At least one of the two pigmentary findings (café-au-lait macules or freckling) should be bilateral.	
^bSphenoid wing dysplasia is not a separate criterion in case of an ipsilateral orbital plexiform neurofibroma.	

CALM atypiques :

Critères de CALM atypiques : distribution segmentaire, lésions pâles (pouvant s'atténuer avec le temps), variations liées à l'origine ethnique (en particulier si < 5 macules), absence de progression.

CALM atypiques + lentigines

CARACTÉRISTIQUES	SYNDROME DE NOONAN	SYNDROME LEOPARD	COMPLEXE DE CARNEY
Gènes principaux	<i>PTPN11</i> (50 %), <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i>	<i>PTPN11</i> , <i>RAF1</i> ; <i>BRAF</i>	<i>PRKAR1A</i> (70 %)
Signes cutanés caractéristiques	Ptérygium colli, lentigines multiples, cutis verticis gyrata	Lentigines	Lentigines, nævus bleus, myxomes

Pigmentation	CALM	CALM	CALM ; lentigines pérorificielles
Anomalies cardiaques	Sténose pulmonaire, CMH, coarctation de l'aorte	Sténose pulmonaire Troubles de conduction ECG, cardiomyopathie hypertrophique	Myxomes
Développement croissance	Retard du développement et petite taille	Retard de croissance / petite taille	
Autres	Cryptorchidie, pectus excavatum, cheveux bouclés, morphotype facial évocateur	Anomalies génitales, surdité, hypertélorisme oculaire	Adénome hypophysaire, anomalies endocriniennes

CALM atypiques + éphélides/lentigines: CMMRD (constitutional mismatch repair deficiency)

- Gènes: MSH6, MLH1/2, MSH2
- CALM atypiques prédominant sur le tronc et les extrémités ; éphélides axillaires unilatérales dans 10-25 % des cas ; macules hypopigmentées associées ; pilomatricome.
- Ces patients présentent un risque élevé de cancer ; le diagnostic est donc important pour une prise en charge adaptée.

CALM segmentaires

La NF1 segmentaire (mosaïque) s'accompagne d'un risque imprévisible d'atteinte gonadique, rendant le conseil génétique toujours difficile. Environ 30 % des patients développent des neurofibromes, avec un risque de malignité de 13 % en présence de neurofibromes, et 29 % développent des complications symétriques.

Syndrome de McCune-Albright : CALM présentes à la naissance, à bords irréguliers, de grande taille, avec augmentation de la production de mélanine ; puberté précoce dans environ 90 % des cas ; dysplasie fibreuse polyostotique avec risque fracturaire.

Défis génétiques

Tests moléculaires:

SYNDROME	PRÉLÈVEMENT	TYPE DE TEST GÉNÉTIQUE
NF1, Legius, rasopathies	Sang	Panel NGS multigénique des gènes liés aux rasopathies (NF1, SPRED1, PTPN11, SOS1, BRAF...) ; si négatif, MLPA pour les variants du nombre de copies et analyse de l'ARN
CMMRD	Sang pour test germlinal Tissu si cancer présent	Panel NGS (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ; IHC pour perte d'expression des protéines MMR et recherche d'instabilité microsatellitaire sur tissu tumoral
McCune-Albright	Tissu lésionnel (biopsie)	PCR digitale en gouttelettes ultrasensible
Syndrome hamartomateux lié à PTEN	Sang périphérique ou tissu	Test monogénique ou panels de gènes liés aux syndromes de surcroissance

Conseil pratique de l'oratrice : si le test initial est négatif, d'autres méthodes peuvent être tentées ; il est donc important de prélever suffisamment de tissu pour deux analyses lors de la biopsie afin d'éviter un manque d'ADN exploitable.

Syndromes de réparation de l'ADN et cancers

Comptes rendus rédigés par Lisa Maudet (interne en dermatologie, Nancy)

Intervenante: Fanny Morice-Picard (France)

Vue d'ensemble des anomalies de réparation de l'ADN

La réparation de l'ADN repose sur des voies enzymatiques complexes et spécialisées, chacune associée à des syndromes cliniques caractéristiques lorsqu'elle est déficiente.

- La réparation par excision de bases (BER) corrige les lésions oxydatives des bases.
- La réparation par excision de nucléotides (NER) corrige les lésions volumineuses de l'ADN, notamment les mutations induites par les UV. Une atteinte du système NER peut conduire au xeroderma pigmentosum.
- La recombinaison homologue (HR) et la jonction d'extrémités non homologues (NHEJ) réparent les cassures double brin de l'ADN. Leur atteinte peut conduire à l'anémie de Fanconi, au syndrome de Bloom ou au syndrome de Rothmund-Thomson.
- La réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) corrige les erreurs survenant lors de la réplication. Les déficits de ce système sont observés dans la CMMRD et le syndrome de Muir-Torre.

Note de l'oratrice : des tests fonctionnels des gènes candidats doivent être envisagés, notamment pour les variants de signification inconnue associés à des symptômes cliniques évocateurs.

Manifestations dermatologiques des anomalies de réparation de l'ADN

Les manifestations cutanées peuvent constituer le premier signe clinique, rendant leur reconnaissance essentielle pour un diagnostic précoce.

Le xeroderma pigmentosum est une maladie autosomique récessive liée à des défauts de la NER. Il présente une hétérogénéité génétique, avec huit gènes associés à différents phénotypes.

- Principales manifestations cliniques : photosensibilité cutanée, parfois premier symptôme, suivie d'hypo/hyperpigmentation et, dans certains cas, de manifestations neurologiques.
- Risque de cancer : les patients sont exposés à de multiples cancers, notamment des cancers cutanés précoces (carcinome épidermoïde [CE], carcinome basocellulaire [CBC]) et un risque accru de tumeurs internes.
- Considérations thérapeutiques : ces patients sont très chimiosensibles. L'immunothérapie a récemment été développée pour différents cancers cutanés dans cette population.
- Diagnostic : confirmé par panel génétique et test fonctionnel de réparation de l'ADN.

Données récentes concernant cette maladie :

- La mise en œuvre de mesures de photoprotection a réduit le nombre de tumeurs cutanées chez ces patients, prolongeant leur survie. Il apparaît ainsi désormais que ces patients sont susceptibles de développer des tumeurs internes plus tard au cours de la vie, notamment des cancers hématologiques (associés à la mutation XPC).
- *Note de l'oratrice : la sévérité des coups de soleil pourrait être liée aux anomalies de réparation de l'ADN via une hyperactivation de la voie JAK-STAT et une cascade inflammatoire incluant la signalisation de l'interféron de type I dans les kératinocytes XPC.*

Le syndrome de Rothmund-Thomson (poïkilodermie de Rothmund-Thomson) est une maladie autosomique récessive due à un défaut de recombinaison homologue. Il présente une hétérogénéité génétique, avec plusieurs gènes impliqués (RECQL4, ANAPC1).

- Principales manifestations dermatologiques : photosensibilité cutanée, possible hypo/hyperpigmentation et poïkilodermie.
- Manifestations extra cutanées : cataractes (principalement associées aux mutations ANAPC1) et anomalies squelettiques.
- Risque de cancer : les patients sont exposés à de multiples cancers, principalement des ostéosarcomes précoces (notamment avec mutations RECQL4), avec un âge médian au diagnostic de 11 ans. Les cancers cutanés (CE, CBC) sont également fréquents mais surviennent plus tard, autour de 34 ans. Les patients présentent aussi un risque de tumeurs primitives multiples, notamment de lymphome.
- Considérations thérapeutiques : ces patients sont sensibles à la chimiothérapie, avec une toxicité modérée.

Le syndrome de Bloom est une maladie autosomique récessive caractérisée par un taux accru de cassures double brin de l'ADN. Des mutations du gène de l'hélicase BLM sont responsables de cette maladie.

- Principales manifestations cliniques : photosensibilité cutanée et retard de croissance. Le syndrome est également associé à une immunodéficience.
- Diagnostic : test génétique ciblant le gène BLM et analyse des échanges de chromatides sœurs.
- Risque de cancer : 29 % des cancers surviennent avant 18 ans, incluant leucémie, lymphome, tumeur de Wilms, ostéosarcome et médulloblastome.
- Considérations thérapeutiques : ces patients sont extrêmement sensibles à la chimiothérapie et nécessitent une adaptation posologique.

La CMMRD (déficit constitutionnel de réparation des mésappariements) est une maladie autosomique récessive.

- Principales manifestations dermatologiques : macules café-au-lait (CALM) et lésions de type NF1.
- Risque de cancer : phénotypes tumoraux spécifiques touchant le cerveau, le système hématologique et l'intestin, avec un âge médian de début de 6 ans.
- Considérations thérapeutiques : des études récentes suggèrent que la forte charge mutationnelle des tumeurs hypermutées confère une grande efficacité à l'immunothérapie.

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique autosomique récessive liée à un taux accru de cassures double brin de l'ADN.

- Manifestations cliniques : macules café-au-lait et hypopigmentation, ainsi que manifestations extradermatologiques (malformations des membres, anomalies endocriniennes).
- Risque de cancer : risque élevé de syndrome myélodysplasique, ainsi que risque accru de cancers cutanés et d'autres tumeurs solides.
- Considérations thérapeutiques : ces patients sont extrêmement chimiosensibles ; la chimiothérapie peut entraîner une myélosuppression sévère, prolongée ou irréversible. Les rayons X doivent également être évités chez ces patients.

Note de l'oratrice : pourquoi les CALM sont récurrentes dans les anomalies de réparation de l'ADN : le gène NF1 est très susceptible aux mutations post-zygotiques (somatiques, second hit), expliquant que les CALM soient un marqueur cutané récurrent de ces affections.

Conclusion

Une photoprotection précoce est importante compte tenu du risque accru de cancer cutané chez ces patients. Leur capacité altérée de réparation de l'ADN entraîne une instabilité génomique et une accumulation de mutations, conférant une forte prédisposition au cancer et une sensibilité accrue à la radiothérapie et aux chimiothérapies endommageant l'ADN.

SYNDROME	VOIE DE REPARATION / GENE(S)	MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES	MANIFESTATIONS EXTRACUTANÉES	RISQUE DE CANCER	SENSIBILITÉ THÉRAPEUTIQUE
Xeroderma pigmentosum	NER; 8 gènes (ex. XPC)	Photosensibilité (souvent premier signe), hypo- ou hyperpigmentation	Manifestations neurologiques (variables)	CE/CBC précoces ; tumeurs internes plus tardives (ex. hématomiques, surtout avec mutations XPC)	Forte chimiosensibilité ; réponse à l'immunothérapie
Syndrome de Rothmund-Thomson	Recombinaison homologue; RECQL4, ANAPC1	Photosensibilité, hypo- ou hyperpigmentation, poikilodermie	Cataractes (surtout ANAPC1), anomalies squelettiques	Ostéosarcome précoce ; CE/CBC (-34 ans) ; lymphome	Toxicité modérée de la chimiothérapie
Syndrome de Bloom	Hélicase BLM (↑ échanges chromatides sœurs)	Photosensibilité	Retard de croissance, immunodéficience	29 % de cancers avant 18 ans : leucémie, lymphome, tumeur de Wilms, ostéosarcome, médulloblastome	Chimiosensibilité extrême ; adaptation posologique nécessaire
CMMRD	Réparation des mésappariements (MMR)	Macules café-au-lait, lésions de type NFT		Tumeurs cérébrales, hématomiques et intestinales ; âge médian de début 6 ans	Forte efficacité de l'immunothérapie (tumeurs hypermutées)
Anémie de Fanconi	Recombinaison homologue / réparation des pontages de l'ADN (↑ cassures double brin)	Macules café-au-lait, hypopigmentation	Malformations des membres, anomalies endocriniennes	Syndrome myélodysplasique, cancers cutanés, autres tumeurs solides	Chimiosensibilité extrême (myélosuppression sévère/irréversible) ; éviter les rayons X

Susceptibilité génétique au mélanome

Comptes rendus rédigés par Lisa Maudet (interne en dermatologie, Nancy)

Intervenante : Susana Puig (Espagne)

Le mélanome présente une forte susceptibilité génétique. Il est considéré comme l'un des cancers les plus héréditaires, avec une héritabilité estimée à 60 %. Cela s'explique principalement par le fait que plusieurs facteurs de risque du mélanome sont des traits génétiques (nombre de nævus, peau claire, yeux clairs et antécédents familiaux de mélanome).

Plusieurs gènes ont été associés au risque de mélanome et classés en trois catégories :

- Haut risque: CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, TERT, TERF2IP, ACD
- Risque intermédiaire : MC1R, MITF
- Faible risque : ASIP, TYR, TYRP1 et autres

CDKN2A

Une méta-analyse de 2015 (DOI : 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.08.11) a retrouvé des mutations de CDKN2A dans environ 20 % des mélanomes d'origine génétique. CDKN2A est également associé à une augmentation du risque de cancer du pancréas, du sein et du poumon, entre autres.

Dans les familles porteuses de mutations CDKN2A, on observe un âge de début plus précoce (autour de la troisième décennie), davantage de mélanomes primitifs multiples, davantage de mélanomes à extension superficielle (SSM), moins de mélanomes de Dubreuilh (LMM), ainsi que davantage de mélanomes in situ ou fins. Ces familles présentent aussi plus volontiers un phototype brun-olive et des antécédents de coups de soleil moins fréquents.

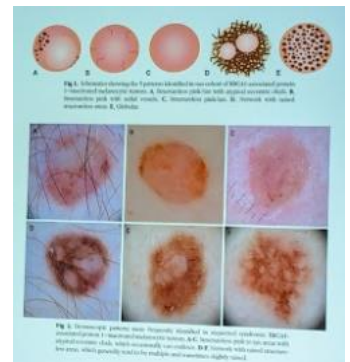
Dans les familles de mélanome CDKN2A, les personnes qui développent un mélanome sans porter la mutation CDKN2A familiale sont appelées phénocopies. Cela signifie qu'aucun variant génétique n'est identifié, mais que le risque est probablement lié à des expositions environnementales ou de mode de vie partagées au sein de la famille.

Compte tenu du risque de mélanome et de cancer du pancréas, une surveillance spécifique est proposée afin de permettre une détection précoce et une prise en charge adaptée ; aucune lésion précurseur du cancer pancréatique n'a été identifiée à ce jour.

Autres gènes

BAP1

BAP1 est le seul gène connu associé à la fois au risque de mélanome cutané et de mélanome uvéal. Il est également associé au risque d'autres cancers (CBC, mésothéliome, carcinome rénal). Les nævus inactivés pour BAP1 sont caractéristiques, reflétant la perte d'expression de BAP1 et la perte de pigmentation dans certaines zones de la lésion.



Gènes des télomères (POT1, TERT)

Les familles présentant des télomères plus longs ont un risque plus élevé de mélanome, notamment de sous-types agressifs et spitzoïdes, avec un risque associé substantiel de sarcome ; l'oratrice a proposé des protocoles de surveillance dédiés à la détection précoce dans ces familles, ainsi qu'une vigilance extrême devant toute nouvelle lésion nævique identifiée chez ces patients.

MC1R

MC1R est le principal gène responsable du phénotype roux. Les polymorphismes de ce gène sont associés à une augmentation du risque de mélanome et de cancers cutanés non mélanocytaires, ainsi qu'à un âge de début plus précoce. Un nombre élevé de nævus et les variants MC1R associés au phénotype roux agissent de façon synergique pour augmenter le risque de mélanome.

MITF E318K

Le variant MITF E318K est associé à un nombre de nævus nettement plus élevé (moyenne ~84 versus 32 chez les non-porteurs), à un patron nævique plus réticulé et à une fréquence accrue de mélanome nodulaire (OR 4,48).

Suivi des patients à haut risque

Pour le mélanome, un suivi en deux temps combinant photographie du corps entier et dermoscopie est recommandé. Certains centres ont ajouté la microscopie confocale afin d'augmenter la spécificité. Cette approche de surveillance a mis en évidence des profils spécifiques de distribution des nævus, avec des corrélations génotype-phénotype dermatologique décrites chez les porteurs de variants CDKN2A, POT1, POLE et BAP1 (<https://doi.org/10.1093/bjd/ljag137>), laissant espérer que les profils de distribution nævique puissent un jour aider à prédire la mutation sous-jacente.

Surveillance des autres cancers associés :

- Cancer du pancréas : CDKN2A, BAP1
- Cancer du sein : CDKN2A, BAP1, BRCA1/2, ATM, TP53
- Cancer du rein : BAP1, MITF
- Autres cancers cutanés: BAP1, MC1R

Indications des tests génétiques

Les critères varient selon les pays :

- États-Unis, Royaume-Uni, Europe : ≥ 3 mélanomes chez des apparentés du premier ou du deuxième degré, ou 2 mélanomes + 1 cancer du pancréas.
- Australie : ≥ 4 mélanomes chez des apparentés du premier ou du deuxième degré, ou 3 mélanomes + 1 cancer du pancréas.
- Amérique latine et Espagne : 2 mélanomes, ou 1 mélanome + 1 cancer du pancréas.

En Espagne, la probabilité d'identifier une mutation avec ces critères est proche de 1 %.

Conclusion

Les mutations CDKN2A sont associées à des nævus atypiques et au risque de mélanome, de mélanome uvéal et d'autres cancers.

Les gènes des télomères augmentent le risque de mélanome et de mélanome uvéal, ainsi que la mortalité liée au mélanome, la morphologie spitzoïde et les grands nævus.

Les mutations MITF sont associées à de nombreux nævus réticulés et au risque de mélanome, de mélanome uvéal et de mélanome à croissance rapide.

Le phénotypage profond à l'aide d'algorithmes d'IA aidera probablement à caractériser les patients et pourrait permettre de prédire le contexte génétique et, surtout, le risque de développer un mélanome et d'autres cancers. Identifier les sujets à risque permet de mettre en place une prévention primaire et secondaire avec une prise en charge adaptée.

Prédisposition génétique aux carcinomes épidermoïdes cutanés et carcinomes basocellulaires

Comptes rendus rédigés par Lisa Maudet (interne en dermatologie, Nancy)

Intervenante: Sarah Guégan (France)

Syndrome de Gorlin

Critères diagnostiques : Règle diagnostique : 1 critère majeur + confirmation moléculaire OU 2 critères majeurs + 1 critère mineur OU 1 critère majeur + 3 critères mineurs (Référence : Bree et al., Am J Med Genet A, 2011)

CRITÈRES MAJEURS	CRITÈRES MINEURS
CBC (carcinome basocellulaire) > 1, ou 1 CBC avant 20 ans	Anomalies costales
Kystes odontogènes avant 20 ans	Autres malformations squelettiques (anomalies rachidiennes, cyphoscoliose, polydactylie)
Puits palmoplantaires	Macrocéphalie, bosse frontale, hypertélorisme
Calcification de la faux du cerveau	Fente palatine
Médulloblastome	Fibrome cardiaque ou ovarien
Apparenté du premier degré atteint d'un syndrome de Gorlin	Kyste méésentérique
	Anomalies oculaires (strabisme, hypertélorisme, cataracte congénitale, glaucome, colobome)

Variants pathogènes constitutionnels : PTCH1, SUFU, entraînant une activation de la voie de signalisation Sonic Hedgehog

- Transmission autosomique dominante
- 30% des cas sont de novo

Syndrome de Bazex-Dupré-Christol

Les manifestations cliniques incluent de multiples CBC (sur zones photo-exposées) dès l'âge de 3 ans, avec 50 % des cas avant 20 ans, ainsi que d'autres signes caractéristiques : hypotrichose, hyperpigmentation faciale, milium facial et atrophodermie folliculaire du dos des mains.

Variants pathogènes constitutionnels : mutation ACTR1

- Clinique : hypotrichose, hyperpigmentation du visage, grains de milium du visage, atrophodermie folliculaire du dos des mains.
- Multiples CBC dès l'enfance/adolescence.

Autres syndromes

Syndrome de Ferguson-Smith:

- Manifestation clinique : kératoacanthomes multiples auto-involutifs ; première lésion entre 20 et 70 ans, apparaissant en 3-4 semaines sur les zones photo-exposées, avec involution spontanée en 3-6 mois.
- Test génétique : mutation perte de fonction de TGFBR1, transmission autosomique dominante avec forte pénétrance (mutation constitutionnelle + mécanisme de second hit).

Syndrome de Lynch (phénotype de Muir-Torre) :

- *Prédisposition aux tumeurs cutanées:*
 - Tumeurs sébacées dès l'âge de 20 ans, avec un âge moyen de début de 53 ans ; elles incluent des lésions bénignes (adénome sébacé) et des tumeurs malignes (carcinome sébacé, carcinome basocellulaire à différenciation sébacée).
 - Carcinomes basocellulaires ainsi que carcinomes épidermoïdes cutanés et kératoacanthomes.
- Test génétique : le syndrome est causé par des variants pathogènes constitutionnels de MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ou EPCAM, avec transmission autosomique dominante et forte pénétrance selon un mécanisme de second hit ; les mutations MSH2 représentent 90 % des cas. La tumorigenèse repose sur une mutation constitutionnelle associée à une perte d'hétérozygotie dans les tumeurs.

Épidermodysplasie verruciforme

- Prédisposition aux tumeurs cutanées : multiples carcinomes épidermoïdes cutanés induits par l'infection à bêta-HPV (HPV5 ou HPV8). Des formes syndromiques ont aussi été décrites avec d'autres gènes, notamment RHOH, CORO1A, DOCK8, LCK, TPP2, STK4 et ITK. Le risque à vie de progression vers un carcinome épidermoïde est de 30 à 70 %, particulièrement sur les zones photo-exposées, soulignant l'importance de la photoprotection.
- Test génétique : génodermatose autosomique récessive causée par une mutation constitutionnelle de TMC6/EVER1 ou TMC8/EVER2, ou de CIB1.

Incontinentia pigmenti:

- Manifestations cutanées : lésions vésiculeuses linéaires suivant les lignes de Blaschko, évoluant successivement vers un stade verruqueux, un stade pigmenté puis un stade atrophique ; des kératoacanthomes sous-unguéaux multiples peuvent également être observés.
- Manifestations extracutanées : anomalies dentaires (dents manquantes ou coniques), anomalies oculaires (anomalies rétinienne) et atteinte du système nerveux central (convulsions, retard du développement).
- Test génétique : génodermatose à transmission dominante liée à l’X, létale in utero chez les garçons hémizygotes, touchant donc presque exclusivement les filles. Elle est due à une mutation constitutionnelle d’IKBKG (NEMO).

Prise en charge des patients atteints de cancer cutané

- **Pour le carcinome basocellulaire (CBC)**, une thérapie ciblée orale par inhibiteurs de la voie Hedgehog (SHH) est disponible pour les formes avancées. Ces traitements exposent à une charge importante d’effets indésirables (notamment dysgueusie), pouvant être atténuée par des stratégies d’administration intermittente, telles que des schémas on-off ou alternatifs (par exemple un jour sur deux ou 5 jours par semaine plutôt qu’en continu).
- **Pour le carcinome épidermoïde (CE)**, l’immunothérapie a révolutionné la prise en charge tumorale, soutenue par les résultats de cinq grands essais. Une étude prospective en vie réelle du cémiplimab néoadjuvant dans le CE cutané avancé a montré une faible toxicité, avec des événements indésirables de grade ≥ 3 chez 18 % des patients. Le cémiplimab adjuvant après chirurgie, avec ou sans radiothérapie, dans le CE cutané a également montré des résultats prometteurs, avec un allongement significatif de la survie sans maladie.

Messages clés

- La prévention du cancer cutané est essentielle chez les patients à risque lié à une affection génétique.
- Une surveillance dermatologique tout au long de la vie est nécessaire.
- Prise en charge précoce des cancers cutanés par exérèse chirurgicale ou traitement topique lorsque cela est possible.
- Les thérapies ciblées et l'immunothérapie ont transformé le pronostic des carcinomes avancés et sont désormais utilisées en situations néoadjuvante et adjuvante.