

Test de prédisposition au mélanome : mythe ou réalité ?



→ N. SOUFIR

Inserm U976, Hôpital Saint-Louis,
Département de Génétique,
Hôpital Bichat, PARIS.

Prédisposition au mélanome

1. Mélanome : un cancer avec une incidence croissante et un mauvais pronostic à l'étape métastatique

L'incidence du mélanome (MM) augmente dans la majorité des pays occidentaux et double tous les 10 ans, occasionnant un réel problème de santé publique (11 000 nouveaux cas/an en France). Les facteurs de risque comprennent l'exposition aux UV, des cheveux et yeux clairs, une faible capacité de bronzage (phototypes I et II), un grand nombre (> 50) de *nævi* (grains de beauté) et la présence de *nævi* atypiques.

Dès que la tumeur devient "épaisse" (Breslow > 1 mm), il existe un risque important de métastases ganglionnaires régionales et/ou viscérales à distance (survie à 5 ans < 5 %). Ces données soulignent l'intérêt [1] de la prévention et du **dépistage précoce** de cette tumeur

redoutable, de l'importance d'une meilleure connaissance des voies de l'oncogène mélanocytaire [2], afin de trouver de nouveaux traitements et/ou d'adapter la surveillance clinique.

2. Facteurs génétiques impliqués dans la prédisposition au mélanome

● Le mélanome familial

Cinq à 10 % des mélanomes sont familiaux. Il existe dans ces cas au moins un apparenté atteint de mélanome dans la famille (jusqu'au second degré d'apparentement). Cliniquement, le mélanome familial est fréquemment associé à la présence d'un syndrome des *nævi* atypiques, à un phototype I-II et des cheveux roux. La génétique du mélanome a fait des progrès considérables ces 20 dernières années. Plusieurs gènes majeurs ont été découverts et sont impliqués dans la prédisposition au mélanome familial (*CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*, *TERT*, *POT1*), dont la pénétrance est élevée [1]. Le gène *BAP1* est également associé à la prédisposition au mélanome de la choroïde, et souvent associé à la présence d'un phénotype particulier, une grande

nævomatose et lésions mélanocytaires spitzoïdes (Testa *et al.*, 2011).

Les patients atteints de mélanome familial ou multiple sporadique doivent être adressés en consultation d'oncogénétique, où leur est proposé, après information et consentement, un test moléculaire (étude moléculaire des gènes de prédisposition au mélanome) qui permet d'organiser le conseil génétique afin d'identifier, parmi les apparentés, les sujets à haut risque devant faire l'objet d'une prise en charge spécifique. En effet, les patients porteurs d'une mutation d'un gène majeur (*CDKN2A*...) doivent bénéficier d'une surveillance dermatologique semestrielle à vie, à l'aide d'exams de vidéodermoscopie numérique semestriels, de photographies corporelles totales annuelles et de conseils de photoprotection (**fig. 1**).

● **Le mélanome sporadique** est également en partie sous contrôle génétique (génétique multifactorielle). Le risque peut ainsi être modulé par des variations de plusieurs gènes de pigmentation (*MC1R*, *MATP* [3], *MITF*), mais aussi d'autres voies (télomérase, réparation de

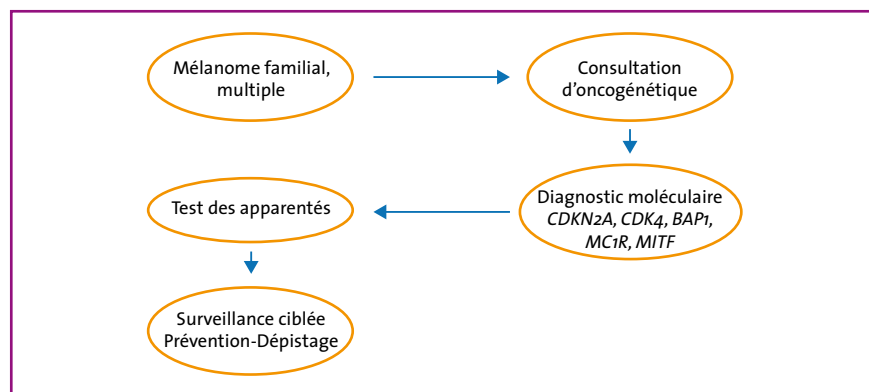


FIG. 1: Conseil génétique dans le mélanome familial et multiple.

l'ADN, notamment) (Read *et al.*, 2015). Ces variants génétiques interagissent avec les facteurs de risque cliniques (nombre élevé de *nævi*, phototypes I et II, couleur claire des yeux) et l'environnement (exposition UV) pour augmenter le risque de mélanome. Jusqu'à présent, il n'existait pas de test permettant d'évaluer le risque de mélanome cutané dans la population générale. Les praticiens, généralistes et dermatologues, ne se basent, à l'heure actuelle, que sur les facteurs de risque cliniques (grains de beauté, phototype...), sans prendre en compte la prédisposition génétique liée à ces variants. Grâce à un partenariat entre l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), l'Inserm U976 (Centre de Recherche sur la Peau, hôpital Saint-Louis) et la société GenePredict, un nouvel outil, le test Melapred, a été développé récemment, et mis à la disposition de la communauté médicale et des malades en 2015.

Le test Melapred

1. De quoi s'agit-il ?

Il s'agit d'un nouvel outil évaluant le risque de mélanome individuel d'un patient et permettant de lui proposer une prise en charge spécifique "personnalisée". Le test Melapred est disponible et commercialisé depuis juin 2015 (www.melapred.com; numéro vert 0 805 69 09 34). Grâce à un partenariat avec l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, il est réalisé dans le département de génétique de l'hôpital Bichat. Il a été développé grâce à une collaboration étroite entre dermatologues, généticiens et experts en biostatistique. Ce test a pu être mis au point grâce à l'étude de 3 000 malades et de 3 000 sujets sains appariés, provenant de 3 populations européennes: France, Espagne et Italie. Il résulte d'une combinaison de facteurs de risque cliniques de mélanome et de marqueurs génétiques, connus et validés. Techniquement, les analyses génétiques sont basées sur le séquençage

nouvelle génération (NGS) de plusieurs marqueurs génétiques appartenant à différents gènes (*MC1R*, *SLC45A2*, *MTAP*). Plusieurs travaux basés sur l'étude de cohortes européennes ont servi de base au développement du test [4, 5]. L'un des marqueurs, situé sur le gène *SLC45A2*, a fait l'objet d'un dépôt de brevet par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) lors de sa découverte en 2007 [3]. Ce brevet est délivré dans la quasi-totalité des pays de l'Union Européenne et en Australie.

De manière intéressante, nous avons montré que la prédiction du test Melapred est nettement supérieure à la prédiction liée aux seuls facteurs de risque cliniques. En effet, il permet d'identifier **30 à 40 % des individus à haut risque de mélanome** qui ne seraient pas considérés à risque si l'on tenait compte des facteurs de risque cliniques seuls. Sa sensibilité est de 60 % et sa spécificité de 93 % (*fig. 2*).

Un algorithme combinant ces facteurs de risque permet de calculer un score de 0 à 100, qui correspond pour un patient à son risque de déclarer un mélanome cutané. Ce test permet ainsi de définir 3 classes de risque: risque faible (score < 30), risque modéré (score compris

entre 31 et 42) et risque élevé (score \geq 43). Cette dernière catégorie de patients à haut risque doit bénéficier d'une surveillance dermatologique régulière (tous les 6 à 12 mois), d'une auto-surveillance et d'une photoprotection accrue.

2. Le test Melapred dans le parcours de soin

Le dermatologue est au cœur du dispositif du test Melapred (*fig. 3*). Le patient consulte son dermatologue et celui-ci lui prescrit le test afin d'évaluer son risque de mélanome. Il prélève, à l'aide d'un écouvillon dédié, de l'ADN buccal de son patient, remplit une fiche clinique comportant les principaux facteurs de risque cliniques (nombre de *nævi*, couleur des yeux, phototype) et fait signer à son malade un consentement éclairé. L'ensemble (écouvillon + fiche clinique + consentement signé) est envoyé dans le Département de génétique de l'hôpital Bichat, où est réalisée l'analyse. Le résultat du test est rendu au médecin prescripteur en 2-3 semaines.

Pour évaluer Melapred dans le parcours de soin habituel des patients et valider son utilité sur le terrain, GenePredict a réalisé, en 2014, une étude pilote auprès de 288 patients et 20 médecins (80 %

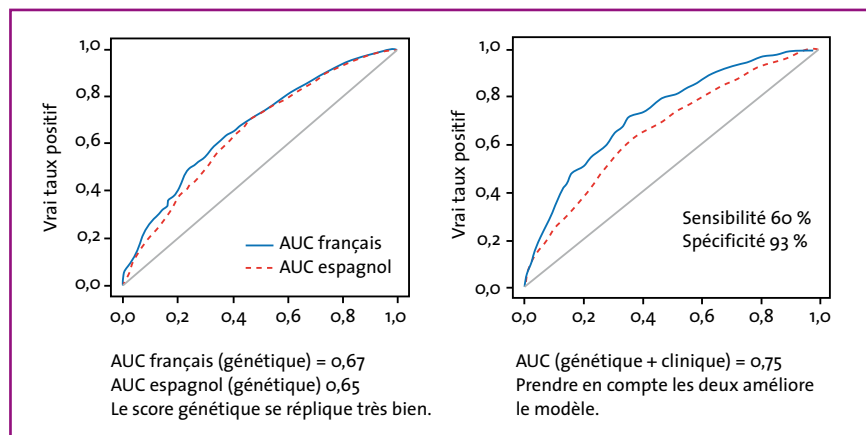


FIG. 2: Prédiction du risque de mélanome par le test Melapred. À gauche, prédiction du risque de mélanome par les marqueurs génétiques. Cette prédiction, mesurée par l'aire sous la courbe (AUC) se réplique bien entre les populations. À droite, la prédiction mesurée par le test Melapred est beaucoup plus performante (courbe noire, AUC = 0,75).

MISES AU POINT INTERACTIVES

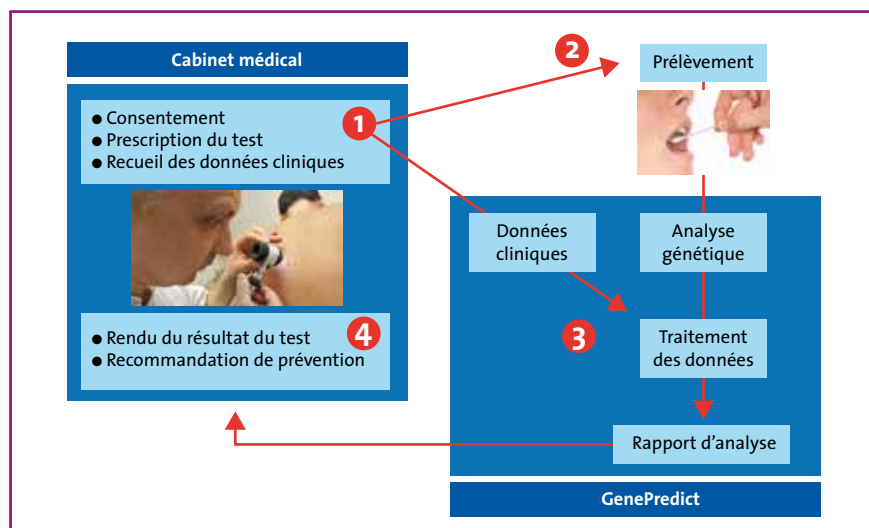


FIG. 3 : Le test Melapred dans le parcours de soin.

de dermatologues, 20 % de médecins généralistes) dans deux régions, l'Ile de France et la région Champagne-Ardenne. Cette étude a permis d'évaluer la faisabilité en pratique dermatologique quotidienne, l'aide au dépistage que procure le test, son acceptabilité par les patients et son influence sur la modification des comportements à risque, ainsi que l'anxiété générée par l'attente du résultat. Les résultats de ce pilote étaient très encourageants, montrant une satisfaction importante des patients et des médecins prescripteurs pour le test, très peu d'anxiété générée par l'attente du résultat, un impact net sur les changements de comportement vis-à-vis des UV en cas de score à haut risque, ainsi que sur la fréquence de la surveillance dermatologique.

3. Indications du test Melapred

Elles ont été discutées par le conseil scientifique de GenePredict et par des experts de la Société Française de Dermatologie. Les indications suivantes ont été retenues :

- Tout patient > 18 ans ayant un ou plusieurs FDR cliniques :
 - phototype 1 ou 2 ;

- plus de 50 *nævi* ;
- yeux ou cheveux clairs.

- Personnes exposées aux UV :
 - activités en extérieur (agriculteur, pêcheur, sports, tourisme, personnel navigant) ;
 - UVA ou UVB thérapie.

- Apparentés de patients atteints de mélanome.

- Patient immunodéprimé.

4. Bénéfices du test Melapred

Il sont nombreux :

- Pour le praticien :
 - **surveillance optimisée** des sujets à haut risque ;
 - **amélioration du dépistage** du mélanome ;
 - aide aux recommandations.

- Pour le patient :
 - **meilleure prise de conscience du risque** ;
 - **recommandations** de changement de comportement (par rapport aux UV : exposition au soleil, instituts de bronzage).

- Pour la santé publique : diminution de la morbidité et de la mortalité, diminution des coûts d'hospitalisation et des traitements onéreux (chimiothérapie, biothérapies).

Conclusion

La génétique du mélanome a fait d'énormes progrès au cours des 20 dernières années. Deux situations différentes sont à distinguer. D'une part, le mélanome familial est lié à des mutations de gènes majeurs de prédisposition et doit faire l'objet d'un conseil génétique dans un établissement de santé. D'autre part, le mélanome sporadique (90 % des mélanomes) est également, en partie, sous contrôle génétique (génétique multifactorielle) et son risque peut être évalué au cabinet du dermatologue par la réalisation d'un nouveau test, le test Melapred. Celui-ci a pour objectif de cibler la surveillance sur les sujets à haut risque de mélanome, afin d'améliorer le dépistage et de renforcer les recommandations de prévention.

Bibliographie

1. AOUBE LG, WADT KA, PRITCHARD AL *et al.* Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015;28:148-160.
2. DESCAMPS V, BASSET-SEGUIN N, SOUFIR N. ISET Device: A Useful Tool to Answer Some Questions About the Biologic Behavior of Melanocytic Nevus Cells. *Arch Dermatol*, 2010;146:1156-1157.
3. GUEJ M, BOURILLON A, COMBADIERES C *et al.* (2008). Variants of the MATP/SLC45A2 gene are protective for melanoma in the French population. *Hum Mutat*, 2008;29:1154-1160.
4. IBARROLA-VILLAVA M, HU HH, GUEJ M *et al.* MC1R, SLC45A2 and TYR genetic variants involved in melanoma susceptibility in southern European populations: results from a meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2012;48:2183-2191.
5. HU HH, BENFODDA M, DUMAZ N *et al.* A large French case-control study emphasizes the role of rare Mc1R variants in melanoma risk. *Biomed Res Int*, 2014;2014:925716.

L'auteur a déclaré avoir un conflit d'intérêt, en tant que conseiller scientifique et co-fondateur de la *start-up* GenePredict.