



Année 2016

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Thèse N° 139/16

# XERODERMA PIGMENTOSUM

## Étiopathogénie et manifestations cliniques

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/05/2016

PAR

Mme. JOUIDI Wafae

Née le 24/02/1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Xeroderma Pigmentosum - Génodermatose - Étiopathogénie - Manifestations cliniques  
Complications - Traitement

JURY

**M. A. BENTAHILA**.....PRESIDENT  
Professeur de Pédiatrie

**Mme. F. JABOURIK**.....RAPPORTEUR  
Professeur de Pédiatrie

**Mme S. EL HAMZAOUI**.....JURY  
Professeur de Biologie



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا  
سبحانك  
لا علم لنا  
إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم


سورة البقرة: الآية 31

صَبَّحَهُ اللَّهُ الْعَظِيمَ



# *Dédicaces*





*Pour **ALLAH** Tout puissant  
Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans  
le bon chemin.  
Je vous dois ce que je suis devenue  
Louanges et remerciements Pour votre  
clémence et miséricorde.*



*A mon défunt père Abelhadí JOUIDI*

*Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour je te remercie infiniment cher père pour m'avoir mis sur la « voie » et pour m'avoir enseigné que la vie est un voyage et que comme dans tous les voyages c'est la « voie », le chemin qu'on emprunte qui compte et non la destination.*

*Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme*




*A ma très chère mère Elhachmia Elyoubi*

*Tu représentes pour moi le symbole du dévouement de la bonté par excellence, la source de la tendresse.*

*Ton amour, ton écoute permanente et ton soutien inconditionnel m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*





*A mon cher mari Hicham ELKEHAL*

*Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté,  
toujours compréhensif, toujours présent.*

*Tu es un mari exemplaire.*

*Tu es tout simplement spécial et unique mon amour.*

*Je t'admire passionnément*


*A notre fille MALAK HIBA,*

*Puisse Dieu, tout puissant, nous rassembler au paradis inchaallah..*



*A mes très chers frères Youssef et Hamza JOUIDI*


*J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous. Que Dieu vous protège et vous accorde un brillant avenir avec une vie pleine de joie, de bonheur et succès*



*A ma chère sœur Laïla JOUIDI*

*Ma sœur et ma confidente, qui a toujours été présente pour moi, pour sa générosité, sa bonté, sa gentillesse et toutes ces belles choses qui la rendent spéciale et unique*

*A mes adorables neveux Yahya et Taha , que Dieu vous bénisse, Tati vous aime énormément*



*A mes beau-parents Fatima CHELKI et Omar ELKEHAL  
Je suis très chanceuse de vous avoir comme ommah et baba omar  
Que dieu vous protège et vous accorde santé, longue vie et  
bonheur.*



*A mon cher oncle Driss JOUIDI*

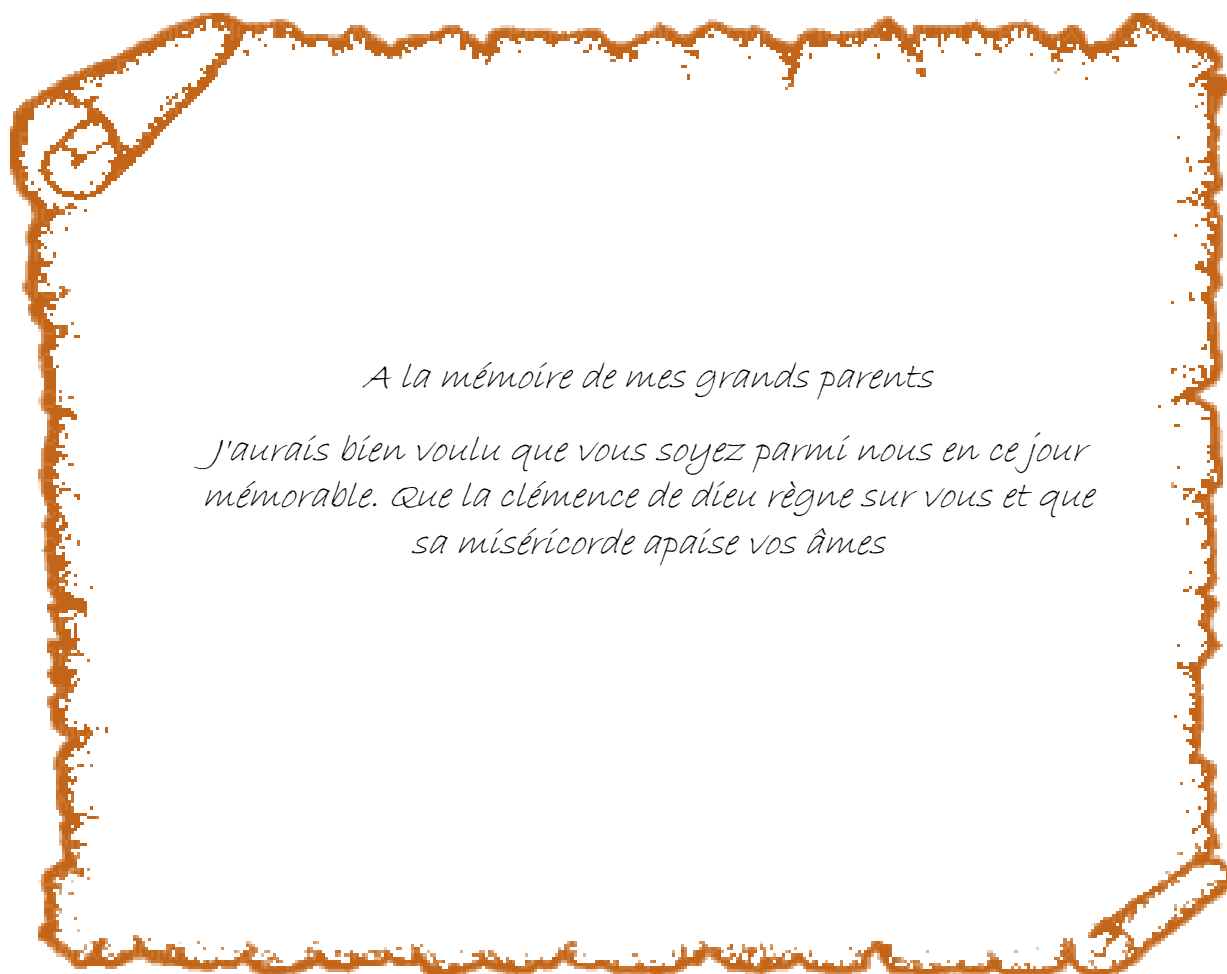
*Tu n'as pas cessé de me soutenir, rassuré et de  
m'encourager durant ces années ... pour ton aide si  
précieuse, je t'offre ce travail et j'espère qu'il saura te  
remercier comme il se doit*



*A mes chers oncles et tantes (JOUIDI et ELYOUBI)*

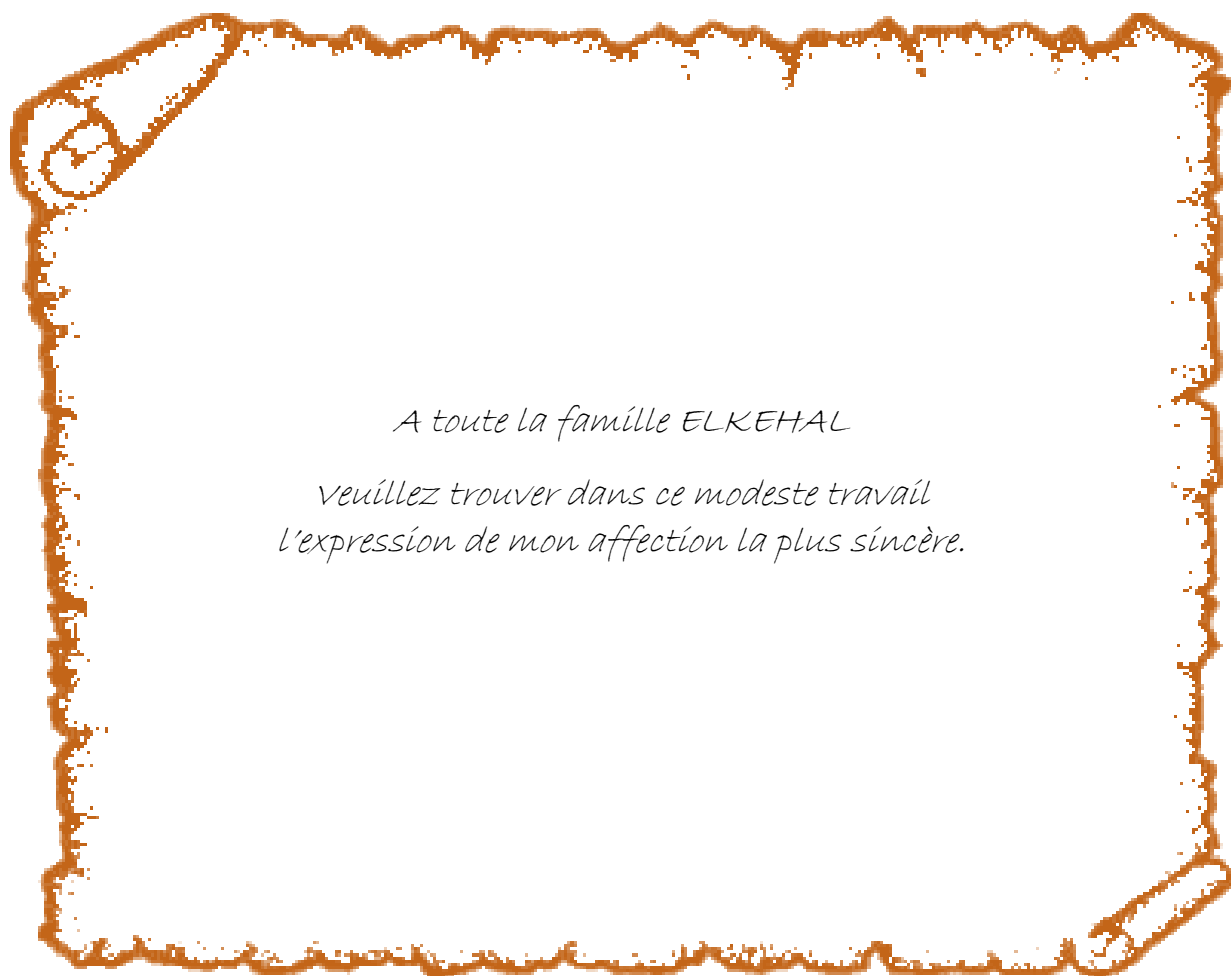
*A mes merveilleux cousins et cousines*

*En gage de témoignage de mes sentiments et nos  
souvenirs partagés, je vous dédie ce travail et vous  
souhaite beaucoup de bonheur.*



*A la mémoire de mes grands parents*

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour  
mémorable. Que la clémence de dieu règne sur vous et que  
sa miséricorde apaise vos âmes*



*A toute la famille ELKEHAL*

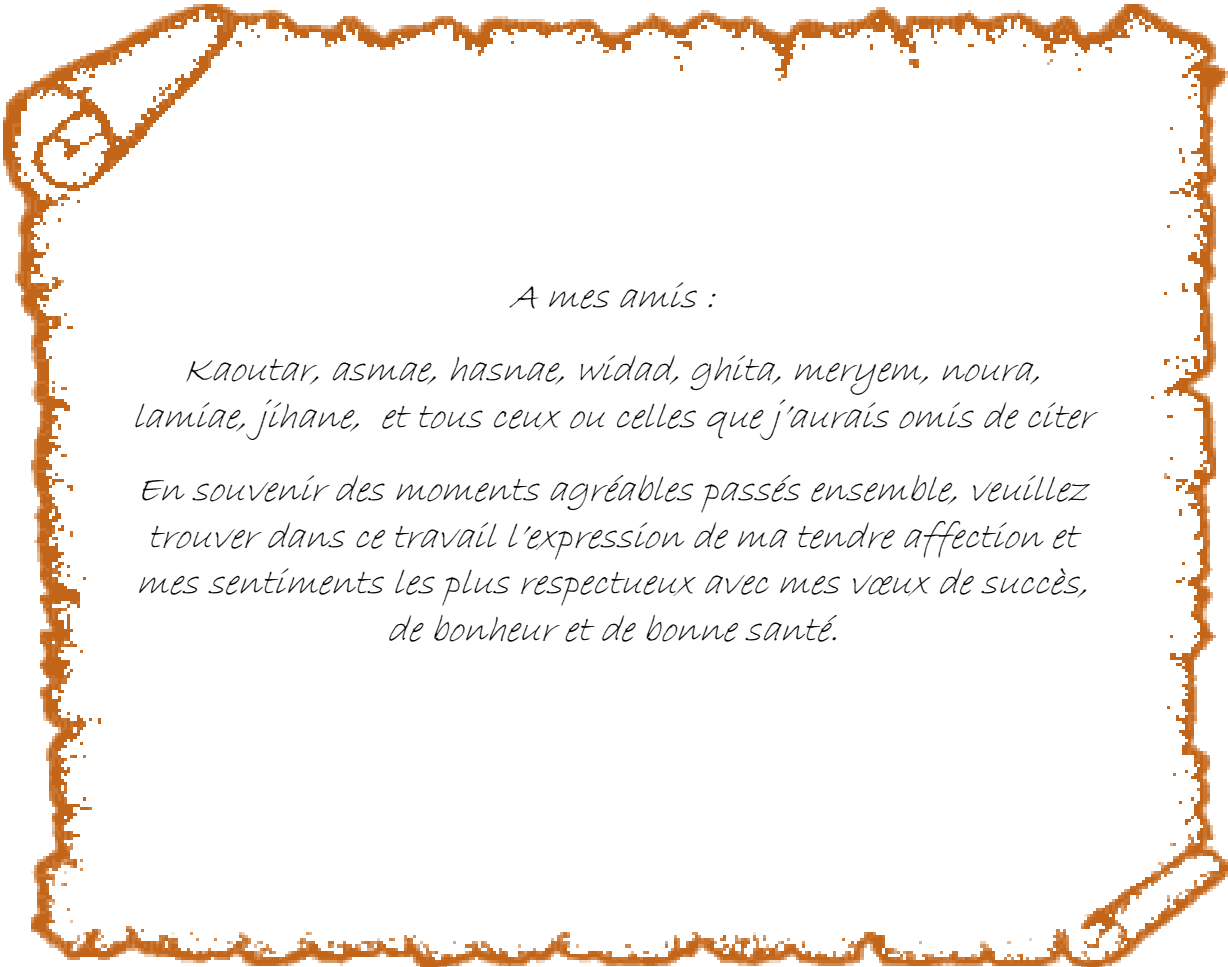
*veuillez trouver dans ce modeste travail  
l'expression de mon affection la plus sincère.*





*A ma meilleure amie Loubna BELACHKAR*

*J'aurais toujours à l'esprit le souvenir des agréables années qu'on a mené à deux, avec les inoubliables moments de joie et de tristesse qu'on savait adroitement éluder en s'épaulant mutuellement. Puisse Dieu vous protéger et nous laisser unies et solidaires à jamais.*



*A mes amis :*

*Kaoutar, asmae, hasnae, widad, ghita, meryem, nouira,  
lamiaae, jéhane, et tous ceux ou celles que j'aurais omis de citer*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez  
trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et  
mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès,  
de bonheur et de bonne santé.*



*A tous les Enfants de la Lune*



# *Remerciements*



*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur le Professeur **A BENTAHILA***

*Chef de service de Pédiatrie IV à l'hôpital Ibn Sina de Rabat*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissant du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous une grande estime.*

*Veillez trouver ici, cher Maître le témoignage de notre vive gratitude, haute considération et profond respect.*




*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse*

*Madame Le Professeur **F.JABOUIRIK***

*Professeur de Pédiatrie*

*Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse. Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré. Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect*



*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Madame Le Professeur **S. EL HAMZAOU***

*Professeur de Microbiologie*

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury. Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et considération. Soyez assuré de nos remerciements sincères.*



**XERODERMA PIGMENTOSUM**  
**Étiopathogénie**  
**et manifestations cliniques**





## Sommaire

I.	INTRODUCTION :	1
II.	HISORIQUE.....	3
III.	RAPPEL EMBRYOLOGIQUE: .....	7
A.	EPIDERME [75].....	7
B.	DERME [75].....	8
C.	LES ANNEXES [76].....	8
IV.	RAPPEL HISTOLOGIQUE :	11
A.	L'EPIDERME .....	13
B.	LE DERME .....	18
C.	HYPODERME.....	19
D.	VASCULARISATION .....	19
E.	INNERVATION.....	20
F.	LES FORMATIONS ANNEXES DE LA PEAU .....	21
V.	Rappel génétique :	25
A.	.Structure de l'ADN : .....	25
B.	Lésions sur l'ADN : .....	28
C.	Mécanismes de réparation de l'ADN .....	33
VI.	Physiopathologie .....	52
A.	Physiopathologie générale .....	52
B.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation A .....	55
C.	Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation B (ERCC3) .....	60
D.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation C .....	64
E.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation D (ERCC2) .....	67
F.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation E (DDB2) .....	69
G.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation F (ERCC4).....	70
H.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation G (ERCC5) .....	72
I.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation V (POLH).....	75
J.	Tableau récapitulatif .....	77
VII.	MANIFESTATIONS CLINIQUES :	78
A.	Manifestations cutanées.....	78
B.	Manifestations ophtalmologiques .....	87
C.	Manifestations neurologiques : .....	88
D.	Manifestations ORL : .....	89
E.	Autres manifestations cliniques : .....	90
F.	Les formes cliniques : .....	90
VIII.	Complications :.....	95

A.	Tumeur cutanéomuqueuses : .....	95
B.	complications ophtalmologiques .....	113
C.	Complications neurologiques.....	115
D.	Complications osseuses :.....	116
E.	complications ORL : .....	116
F.	Associations à des Néoplasies internes : .....	116
G.	Autres complications cliniques :.....	117
IX.	Diagnostic .....	118
H.	Diagnostic clinique .....	119
A.	Tests biologiques.....	121
B.	Données Histologiques.....	127
C.	Autres méthodes.....	130
D.	Examens radiologiques.....	130
Au total :	.....	132
E.	diagnostic des patients XPV : .....	133
X.	Diagnostic différentiel .....	134
A.	Les maladies de réparation d'ADN : .....	134
B.	Syndrome de Bloom :[223].....	137
C.	Syndrome de Rothmund-thomson :[175] .....	138
D.	Syndrome de Baller-Gerold : [183].....	139
E.	Le complexe de carney :[223] .....	140
F.	Maladie de Hartnup : [175], [223].....	141
G.	Certaines formes de porphyrie héréditaire [23] .....	142
H.	Autres pathologies .....	142
XI.	La prise en charge :.....	143
A.	traitement des manifestations cliniques :.....	144
B.	la prise en charge ophtalmologique [51,69, 175, 227] .....	147
C.	La prise en charge neurologique [175].....	148
D.	Prévention secondaire : .....	148
E.	Prévention tertiaire .....	151
F.	Traitement étiologique et perspectives d'avenir .....	152
G.	surveillance et évolution [74], [175] .....	153
H.	Conseil génétique et diagnostic prénatal [1, 63, 69, 72, 74, 174, 175, 223].....	154
I.	Rôle des associations de malades:[63, 175].....	155
XII.	Conclusion : .....	157
XIII.	Références.....	162

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**AGT** : AlkylGuanine alkylTransférase

**AT** : Ataxie-Télangiectasie

**ATM** : ataxia telangectasia mutated

**ATR** : AT-related protein

**BER** : Base Excision Repair

**CS** : Syndrome de Cockayne

**DPN** : Diagnostic Prénatal

**DR** : Direct Repair

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HR** : Homologous Repair

**HRR** : Homologous Recombination Repair

**kDa** : Kilo Dalton

**MMR** : Mismatch Repair ou réparation des mésappariements

**NER** : Nucleotide Excision Repair

**NHEJ** : Non-Homologous End-Joining

**PGD** : Diagnostic Génétique Préimplantatoire

**TTD** : Trichothiodystrophie

**UV** : Ultra Violet

**XP** : Xeroderma Pigmentosum

**XPA** : Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation A (et de même pour XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG etXPV]

**XPAC** : Xeroderma Pigmentosum group A Complementing

**MRN** : Complexe protéique constitué des trois molécules Mre11, Nbs1 et Rad50

**CPDs** : Dimères de pyrimidines ou cyclobutane pyrimidine dimers

**6-4 PPS** : Photoproduits 6-4

**L'EMG** : Electro Myo Gramme

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**UDS** : Unschedduled\_DNA Synthesis

## Liste des figures

Figure 1 : Structure de la peau normale. (79) .....	11
Figure 2: Structure de la peau normale [80] .....	12
Figure 3: Trois couches cutanées .....	12
Figure 4. Les 4 populations cellulaires de l'épiderme .....	13
Figure 5: Coupe histologique derme. [81] .....	18
Figure 6 : schéma de la vascularisation cutanée .....	20
Figure 7 : Glande eccrine .....	23
Figure 8 Structure de l'ADN (1) .....	25
Figure 9: exemple d'une paire de base, ici A-T (1).....	26
Figure 10 : brin d'ADN.....	26
Figure 11 : Structure de l'ADN 2 : petit et grand sillon.....	28
Figure 12 :. Différents types de lésion des bases azotées de l'ADN. ....	29
Figure 13 : Désamination d'une Cytosine en Uracile et d'une 5-methylcytosine en Thymine (82).....	30
Figure 14 : Dimère de Pyrimidine formé sous l'action des rayons UV.....	31
Figure 15 : Réparation de l'ADN par réversion directe des lésions. ....	34
Figure 16 : Réparation des mésappariements (MMR). ....	36
Figure 17 : Réparation par excision de base (BER). ....	37
Figure 18 : Réparation par excision de nucléotide (NER). ....	39
Figure 19 : les deux voies du NER : *XPC .....	41
Figure 20 : complexe CAK-TFIIH (A).....	43
Figure 21 : Etapes d'accrochage (« anchoring ») et d'ouverture (« opening ») assurées par TFIIH (23) .....	44
Figure 22 : Représentation des facteurs XPB et XPD humain (23).....	45
Figure 23 : Recombinaison homologue (HRR). ....	47
Figure 24 : Recombinaison non homologue (NHEJ). ....	49
Figure 25 : malade du service P4 de l'hôpital des enfants Ibn Sina de Rabat .....	79
Figure 26 : Dyschromie caractéristique du xeroderma pigmentosum (XP) (1). ....	81
Figure 27 : malade du service P4 de l'Hôpital des enfants Ibn Sina Rabat .....	82
Figure 28 : malade du service P4.....	83
Figure 29 : deux frères atteints du XP (malades du service P4) .....	84
Figure 30 : malade du service P4.....	86
Figure 31 : Malade du service P4 .....	86
Figure 32 : malade du service P4.....	97
Figure 33 : Malade du service P4.....	102
Figure 34 : malade du service P4.....	103
Figure 35 : Malade du service P4 .....	104
Figure 36 : malade du service P4.....	106
Figure 37 : Malade XP présentant un mélanome et un carcinome spinocellulaire. [86].....	111
Figure 38 : kératocanthomes de la joue chez un enfant atteint du XP (1) .....	112
Figure 39 : Malade XP ayant un carcinome épidermoïde .....	114
Figure 40 : Capacité de resynthèse de l'ADN .....	122
Figure 41 : Survie cellulaire après irradiation aux ultraviolets. ....	124
Figure 42 : Aspect histologique d'une kératose actinique chez un individu XP. ....	129
Figure 43 : IRM chez un sujet XP: .....	131
Figure 44 : IRM chez un sujet atteint du XP-A .....	132
Figure 45 : enfant de 6 ans atteint du Syndrome de bloom.....	137
Figure 46 : enfant atteint du syndrome de rothmund thomson.....	138
Figure 47 : nourrisson atteint du syndrome de Baller-Gerold.....	139
Figure 48 : fille de 8ans atteinte du complexe de carney (236) .....	140
Figure 49 : érythème cutané des zones photo-exposées-enfant atteint de la maladie de hartnup ....	141
Figure 50 : Principe de la thérapie génique .....	153

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 : 1a.1b. Dommages causés à l'ADN</b> .....	32
<b>Tableau 2 : Principales lésions de l'ADN et mécanismes de réparation associés.</b> .....	33
<b>Tableau 3 Différentes classes de XP classiques (106)</b> .....	54
<b>Tableau 4 : comparatif des caractéristiques cliniques de XP et CS (134)</b> .....	63
<b>Tableau 5 : Principales caractéristiques des 8 groupes de complémentation de XP</b> .....	77
<b>Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes de xeroderma pigmentosum.</b> .....	123
<b>Tableau 7 : groupes de complémentation XP : (213).</b> .....	126
<b>Tableau 8 : corrélations génotype-phénotype dans le XP et les pathologies associées</b> .....	135



## I. INTRODUCTION :

Décrite pour la première fois en 1874 par Moritz Kaposi, dermatologue hongrois, le Xeroderma Pigmentosum, en latin "derme sec et pigmenté" est une maladie autosomique récessive rare dont la prévalence est d'environ 1 sur 1 million aux USA et en Europe et peut atteindre 1 sur 100 000 en Afrique du Nord [2,68].,

Elle est caractérisée par une sensibilité accrue aux UV et à la lumière du soleil. Sans une photoprotection totale et efficace, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau, des brûlures, des troubles de la pigmentation et le développement inévitable de lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers cutanéomuqueux qui vont rapidement se multiplier ; il s'agit d'une modalité évolutive d'une dermatose prénéoplasique. [69,70,71]

Sa transmission sur le mode autosomique récessive explique sa relative fréquence dans les pays où la consanguinité est élevée et la taille des familles est grande, comme les pays du Maghreb. [69, 72] La mise en évidence dans les cellules de XP, par Cleaver en 1968, d'un déficit de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) altéré par les UV a ouvert une voie de recherche en plein essor. [69]

En effet, il a été démontré que l'hétérogénéité clinique de cette maladie est liée à un défaut dans les gènes du système de réparation par excision-resynthèse des nucléotides (nucleotide excision repair, NER) pour les sept premiers groupes génétiques (A-G), et à une anomalie des gènes de la transcription pour le huitième groupe (xeroderma pigmentosum variant, XPV). Les gènes responsables ont été clonés et identifiés, ainsi que leurs produits et leur niveau d'action dans ce système. [1, 73 ]

A l'heure actuelle, Il n'existe pas encore de traitement curatif permettant de soigner les malades souffrant de XP les dommages d'ADN sont cumulés et irréversibles, ainsi le diagnostic

précoce de la maladie est capital pour mettre en route sans délai les mesures de photoprotection, seul moyen disponible, pour prévenir ou tout au moins retarder l'apparition de néoplasies cutanées et oculaires. [74].

Le quotidien de ces « enfants de la lune » privés de soleil est alors conditionné par la maladie qui leur impose une somme d'infinis détails : pas de sorties sans protection intégrale contre les UV, cheveux longs et frange protectrice, lunettes de soleil, crème solaire toutes les deux heures, pas de Coca ni de café (potentiellement cancérigènes), filtres anti-UV aux fenêtres de la maison, de la voiture, de l'école, et la lune comme seul soleil lors de leur rares sorties, nocturnes.

Cependant, même avec la plus stricte protection, l'apparition de lésions cutanées au cours de la vie des patients demeure quasi incontournable. Des traitements symptomatiques (chirurgie, radiothérapie et traitements topiques notamment) sont disponibles pour la prise en charge de ces lésions et permettent malgré tout une amélioration de la qualité de vie des patients.



## II. HISTORIQUE

Les premiers cas décrits de xeroderma pigmentosum remontent à 1863 par le Docteur Moritz Kaposi dermatologue hongrois qui lui donna son nom. Celui-ci, venant du latin, signifie littéralement derme sec (xeroderma) pigmenté (pigmentosum). Il fait ainsi référence à la peau en parchemin et à la pigmentation hétérogène des parties exposées au soleil. Dans les années qui ont suivi (1874) Kaposi et Ferdinand Ritter von Hebra, son mentor et beau-père, vont décrire de nombreux cas. Le Docteur Moritz Kaposi est né le 23 octobre 1837 à Kaposvár en Hongrie ; il est décédé le 6 mars 1902 à Vienne (Autriche), il a effectué d'innombrables études dans le cadre de la dermatologie et a découvert la tumeur de la peau qui porte son nom : le sarcome de Kaposi. (90)

En 1882 Kaposi fait part de sa première publication sur le XP. En 1883 Albert Neisser décrit de nouveau cas qui ont la particularité d'associer des symptômes neurologiques. L'atteinte neurologique a été définitivement incluse dans le cadre de la maladie XP en 1932 par De Sanctis et Cacchione qui ont décrit 3 frères atteints du XP présentant retard mental, nanisme et hypoplasie gonadique. Plus tard de nombreux auteurs feront référence au XP associant des anomalies du système nerveux central comme le De Sanctis Cacchione syndrome. En 1990 Kanda indiqua que le XP type A la forme la plus fréquente au Japon correspond au De Sanctis Cacchione syndrome. (91,92)

En 1933 Edward Alfred Cockayne décrit son fameux syndrome de Cockayne associant nanisme, microcéphalie, retard mental, rétinopathie ou/et cataractes, perte de l'audition, vieillissement prématuré. Plus tard en 1982 Lehmann décrit un cas associant les caractéristiques cliniques et cytobiologiques du XP et du cockayne syndrome ; Identifié par la suite comme XP type B .En 1986 Stefanini assura que tous les patients étiqueté comme atteints du XP type B présenté la symptomatologie clinique du cockayne syndrome. (92)

En 1950 Anderson et Begg décrivent une pathologie bénigne similaire au XP à transmission dominante. En 1981 Cleaver décrit une forme autosomique dominante de prédisposition aux cancers cutanés au niveau des zones faciales exposées. Les fibroblastes des personnes atteintes ne présentaient pas d'anomalies du système NER. Plus tard en 1986 Imray décrit la même pathologie que Anderson mais en l'incluant comme sous type de XP. En 1953 Crick et Watson découvrent la structure de l'ADN. En 1968, grâce aux travaux de James Cleaver le XP est définitivement répertorié comme pathologie due à un défaut de réparation de l'ADN. Ainsi en 1968 Cleaver a expliqué le défaut de réparation des lésions ultraviolets- induites au niveau de l'ADN des cellules des patients atteints du XP, par un anomalie du système excision resynthèse des nucléotides (NER). (91)

En 1972 Weerd-Kastelein découvre l'hétérogénéité génétique du XP par hybridation cellulaire, trois groupes de complémentation sont ainsi définis. En 1972 le XP type variant est défini à la suite d'un travail de Cleaver. En 1975 Kraemer en définit deux autres. En 1974 Pena et Shokeir décrivent le COFS. En 1974 réalisation du premier diagnostic prénatal du XP. En 1975 Lehman découvre que XP type variant est défectueux en système de réparation en post-réplication. Vers 1979, 7 types de XP (de A à G, par ordre de découverte) à système NER défectueux étaient identifiés (travaux de Cleaver). En 1985 le premier gène du système NER (ERCC1) est cloné (Thompson). (91, 92, 93, 94)

Entre 1983 et 1985 le gène du système NER : transcription-coupled repair dit TCR est isolé.

En 1990 la perte de sa fonction est définitivement impliquée dans le syndrome de Cockayne.

En 1986 Nuzzo fait remarquer que le XP type H avait de nombreuses similitudes cliniques et cytopathologiques avec le XP type D.

Plus tard en 1991 Robbins conclue que le type H était au fait une forme de type D. En 1988 Kreamer découvre que le traitement par isotretinoïne réduit le nombre de cancers cutanés développés par les patients atteints de XP. (96)

En 1988 le système NER est développé in vitro. En 1988 découverte du TBP un premier facteur de la transcription par Jean-Marc Egly. (97)

En 1989 Takebe clone ERCC 2 le gène du groupe D du XP. En 1990: Une carence en ADN hélicase serait responsable de certaines formes de XP et du syndrome de Cockayne. (96)

Toujours en 1990 : Tanaka et son équipe localise et clone le gène et l'ADNc de groupe A du XP ; Weeda et son équipe clone le gène du groupe B du XP connu aussi sous le nom de ERCC3. (98, 99)

En 1992 Greenhaw décrit le cas d'un frère et une sœur Hispanique nés d'un mariage consanguin présentant une photosensibilité cutanée et une atteinte du SNC semblable au De Sanctis Cacchione syndrome, sauf que la symptomatologie nerveuse était plus importante par rapport à celle cutanée .

L'étude des fibroblastes de ces 2 patients montrait une importante sensibilité au UV et un système NER qui lui par contre ne présentait aucune anomalie, avec un profil biochimique sans similitude avec celui du XP mais qui rap cf pelle celui du Cockayne syndrome .Plus tard en 1996 Itoh assignera à ce cas le nom Cockayne syndrome type B , le type A étant celui présentant des similitude avec le XP . (92)

En 1992 Legerski et Peterson clone le gène et l'ADNc de groupe C du XP. (9) En 1993 Keeney isole DNA damage-binding protein DDB1 dont l'absence est impliqué dans le XP type E. (12) En 1993 : découverte de TFIIH et du rôle des sous unités XPB et XPD dans la transcription par Jean-Marc Egly.(97)

En 1993 MacInnes isole et clone ERCC5 : le gène XPG. En 1994 Keeney découvre en injectant la DDB1 dans des cellules XPE à activité DDB1 défectueuse qu'il existe de sous type de cellules XP groupe E : celles qui répondent à cette thérapie (DDB positive forme dite DDB1) et celles qui par contre ne répondent pas (DDB négative forme dite DDB2).

Plus tard Cleaver en 1999 va préconiser que seul la DDB2 est responsable du XP E. (101)

En 1996 La thérapie génique envisageable. Une nouvelle technique de correction génétique des cellules a été mise au point. Elle permet, grâce à une construction rétrovirale, de produire des lignées de fibroblastes de peau de malades au phénotype guéri. Cela constitue donc une première étape vers la correction des kératinocytes de malades et peut-être un jour la production in vitro d'un épithélium génétiquement corrigé pouvant servir de greffon. (100)

En 1998 l'absence d'interaction entre une hélicase et son régulateur peut être à l'origine d'une maladie génétique. En 1999 Musatani et son équipe identifient le gène de la polymérase eta et décèlent sa mutation dans les cellules XPV. En 1999 le gène du XP type variant est cloné par Johnson et son équipe. (93)

En 2000 Brooks soutient que la neurodégénération durant le XP serait due à l'accumulation d'altération d'origine oxydative, puis en 2001 Volker décrit l'ensemble des complexes NER dans les cellules humaines normales et à système déficient (XP). (102, 103)

En 2001 Reconstruction in vitro de peau de patients atteints de XP. Pour la première fois, des chercheurs du CNRS, laboratoire Instabilité génétique et cancer, et de l'Oréal, Département des sciences du vivant, ont réussi à reconstruire de la peau XP in vitro. En juillet 2001, Françoise Bernerd, Daniel Asselineau, Corinne Vioux, Odile Chevallier-Lagente, Bakar Bouadjar, Alain Sarasin, et Thierry Magnaldo publient les résultats de ce travail. (100)

### III. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE:

La peau est composée de trois couches : L'hypoderme, le derme et l'épiderme ; elle a une double origine embryologique l'épiderme se développe à partir de l'ectoblaste superficiel et le derme qui provient du mésoblaste sousjacent [75,76].

#### A. EPIDERME [75]

Jusqu'à la fin du premier mois, la surface du corps de l'embryon est constituée d'une seule couche de cellules ectoblastiques. Puis. Au début du 2ème mois, cet épithélium se divise et on peut distinguer 2 couches :

- Le périoderme, couche superficielle de cellules aplaties ;

- La couche basale.

La couche basale continue à proliférer et il se constitue alors une 3ème couche : la couche intermédiaire.

En définitive, à la fin du 4ème mois, l'épiderme possède sa structure définitive et comprend 4 couches, de la profondeur à la surface :

- La couche germinative ou couche basale : qui continue à donner des cellules. Cette couche forme des crêtes et des sillons que remplit le mésoblaste sous-jacent (au niveau des doigts, ces sillons, plus profonds, déterminés génétiquement forment les empreintes digitales !!).

- La couche de Malpighi : est constitué de cellules polyédriques de grande taille attachée par des tight-junctions.

- La couche granuleuse : dont les cellules contiennent de la kératine et dont le noyau commence à disparaître.

- La couche cornée : qui forme la couche squameuse, résistante et superficielle de l'épiderme, constituée de plusieurs couches de cellules mortes, resserrées, chargées de Kératine.

Les cellules du périoderme s'éliminent habituellement pendant la 2ème partie de la vie intra-utérine et peuvent être retrouvées dans le liquide amniotique.

Pendant les 3 premiers mois du développement, l'épiderme est envahi par des cellules provenant des crêtes neurales. Ces cellules élaborent un pigment mélanique qui est transmis aux autres cellules de l'épiderme par prolongements dendritiques. Ce sont les mélanocytes, responsables, après la naissance, de la pigmentation cutanée.

Les cellules de Langerhans colonisant l'épiderme sont issues de la vésicule vitelline avant la 9ème SD, du foie entre la 9ème et la 16ème SD, après la 16ème SD elles sont issues de l'hématopoïèse médullaire.

Les cellules de Merkel dérivent des Kératinocytes basaux et apparaissent en même temps que la 3ème couche de l'épiderme vers la 7ème SD.

## B. DERME [75]

Le derme provient du mésoblaste du dermatome, il se différencie au cours du 3ème et 4ème mois en un tissu conjonctif contenant des fibres élastiques et collagènes : le chorion.

Le chorion émet des papilles irrégulières, les papilles dermiques qui se projettent dans des sillons de l'épiderme. Ces papilles contiennent :

- Un petit capillaire ;
- Un corpuscule de tact (responsable d'une composante du toucher).

A la naissance, la peau est couverte d'un produit de sécrétion blanchâtre constitué de sébum, de cellules épidermiques dégénérées et de poils : vernix caseosa. Il protégerait la peau dékératinisée à la 20ème semaine contre la macération dans le liquide amniotique.

## C. LES ANNEXES [76]

### A. Les follicules pileux:

Les follicules pileux sont présents, pour la première fois, à la fin du deuxième mois, au niveau des sourcils, des paupières, de la lèvre supérieure et du menton. Ils n'apparaissent pas dans les autres régions du corps avant le quatrième mois. La plupart sinon tous les follicules pileux sont présents au cinquième mois et il est admis qu'il ne s'en forme plus de nouveaux après la naissance. Environ cinq millions de follicules pileux se développent, aussi bien dans le sexe masculin que dans le sexe féminin. Les différences entre les deux sexes, dans la distribution des

divers types de poils, sont causées par variations dans les concentrations des stéroïdes sexuels circulants.

Le follicule pileux apparaît d'abord comme un petit amas de cellules ectodermiques, le germe du poil, dans la couche basale de l'épiderme primitif bistratifié. Il est admis que les germes des poils sont induits par le derme sousjacent. Ils prolifèrent pour former un cordon, le bourgeon pileux, qui s'enfonce dans le derme dans celui-ci, la pointe du bourgeon pileux s'étale, formant le bulbe du poil, et les cellules du derme situées juste en dessous de ce dernier forment un petit relief, la papille dermique. Celle-ci s'invagine dans la base étalée du bulbe du poil, environ quatre semaines après que le germe du poil se soit mis à grandir. Sauf au niveau des sourcils et des cils, la couche dermique qui entoure le poil s'associe à un faisceau de cellules musculaires lisses, constituant le muscle arrecteur du poil, qui a pour effet de faire dresser le poil.

La couche proliférative d'ectoderme qui recouvre la papille dermique, à la base du bulbe pileux, devient la matrice germinale. Celle-ci est responsable de la production de la tige du poil : la prolifération de la matrice germinale produit des cellules qui subissent un processus spécialisé de kératinisation et qui sont ajoutées à la base de la tige du poil. Celle-ci, par croissance, est donc poussée vers l'extérieur à travers le canal du follicule. Si le poil est coloré, les kératinocytes mûrissent incorporent le pigment produit par les mélanocytes du bulbe pileux. Les cellules épidermiques qui bordent le canal du follicule constituent les gaines épithéliales interne et externe.

Les poils de première génération sont fins et non pigmentés ; ils constituent le Lanugo. Ces poils apparaissent pour la première fois au cours de la douzième semaine. Ils disparaissent pour la plupart avant la naissance pour être remplacée par d'autres, plus épais, au cours de la période périnatale.

#### B. Les glandes sébacées, sudoripares et apocrines:

Plusieurs types de glandes naissent par des invaginations de l'épiderme. Trois de ces types-glandes sébacées, les sudoripares et les apocrines sont répandues sur toute la surface du corps. Les glandes mammaires, qui produisent le lait, constituent un cas particulier de glandes épidermiques.

Environ quatre semaines après que le germe de poil ait commencé à s'allonger. Dans certaines régions dépourvues de poils des glandes sébacées se développent comme des

invaginations indépendantes de l'épiderme. Le bourgeon s'enfonce dans le derme et se ramifie pour constituer un petit système de conduits qui se terminent par des acini sécréteurs. Ces acini fonctionnent selon le mode holocrine.

Des glandes sébacées mûres sont présentes, au niveau de la face, à six mois. Après la naissance, les glandes sébacées deviennent relativement inactives mais, à la puberté, elles recommencent à sécréter de grande quantité de sébum.

En réponse aux taux accrus de stéroïdes sexuels circulants. Les glandes apocrines, fortement pelotonnées et non ramifiées, se développent en association avec les follicules pileux. À l'origine, elles sont présentes sur la plus grande partie du corps mais, dans les derniers mois de vie fœtale, elles ne persistent qu'en certains endroits.

Les glandes sudoripares sont présentes pour la première fois à environ vingt semaines, à la manière de bourgeons du stratum germinativum qui s'enfoncent dans le derme sous-jacent pour constituer des glandes fortement pelotonnées non ramifiées.



## IV. RAPPEL HISTOLOGIQUE :

La peau est composée de trois couches : l'épiderme en surface, le derme (tissu conjonctif de soutien où sont implantés poils, glandes sudoripares et glandes sébacées), et l'hypoderme en profondeur (tissu adipeux). C'est l'organe le plus lourd (3 à 4 kg) et le plus étendu du corps humain (1,5 à 2 m<sup>2</sup>). (77,78)

Sa structure histologique est adaptée à ses différentes fonctions : Fonction de protection contre les différents types d'agression de notre environnement ; Fonction de barrière et d'échanges entre les milieux extérieur et intérieur ; Fonction de thermorégulation ; Fonction sensorielle (organe du toucher) ; Fonction métabolique (synthèse vitamine D, métabolisme lipidique).

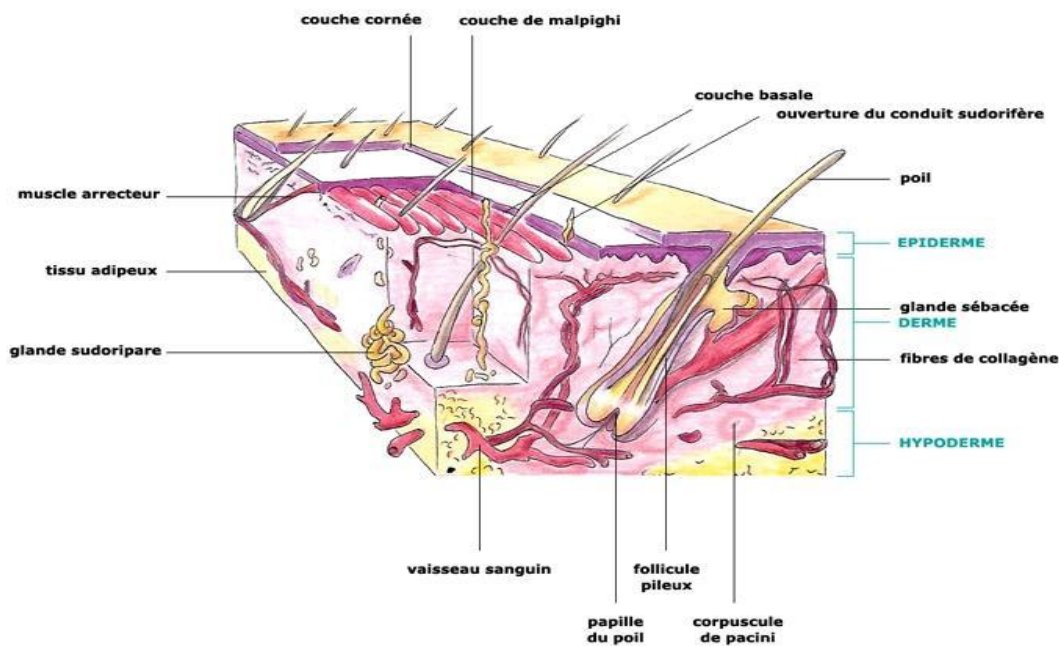
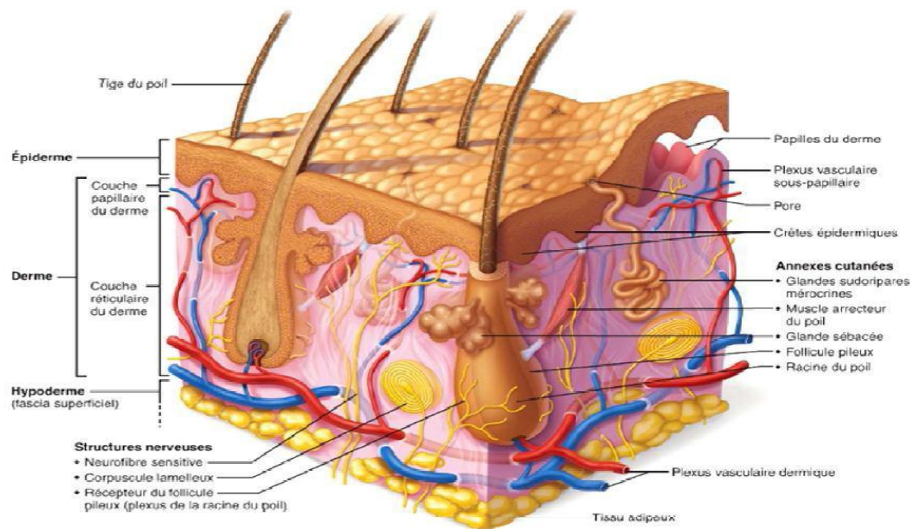
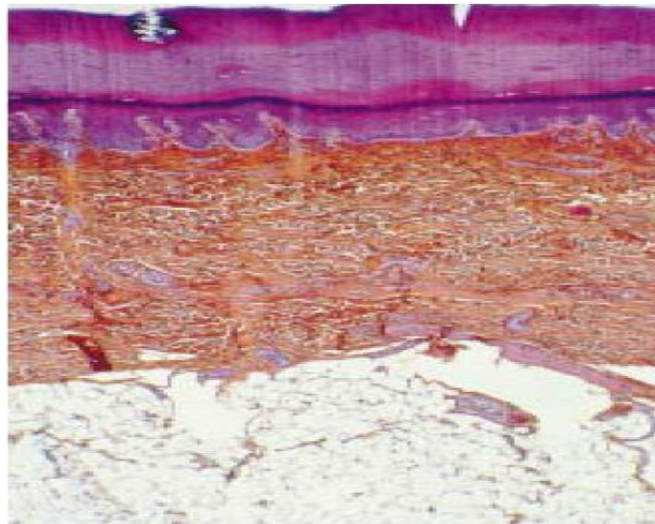


Figure 1 : Structure de la peau normale. (79)

Les annexes cutanées partagent avec la peau une origine embryologique épiblastique, elles comportent les follicules pilo-sébacés, les glandes sudoripares et l'ongle. Le revêtement cutané enveloppe le corps humain et le protège de l'environnement avec lequel certains échanges sont cependant assurés.



**Figure 2: Structure de la peau normale [80].**



**Figure 3: Trois couches cutanées**

épiderme, derme, hypoderme, bien visibles en microscopie (HES × 25) sur ce prélèvement réalisé au niveau plantaire.

## A. L'ÉPIDERME

### 1. 1 Organisation générale

L'épiderme est un épithélium de revêtement pluristratifié pavimenteux kératinisé, qui comprend :

- Les keratinocytes : 80% des cellules de l'épiderme d'origine ectoblastique. ces cellules migrent de la profondeur vers la surface, donnant à l'épiderme sa morphologie : stratification en plusieurs couches, cellules superficielles pavimenteuses et anucléées.

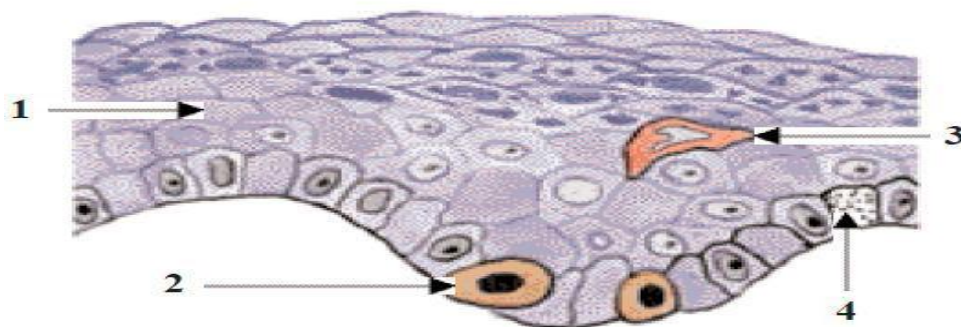
- Les 20% de cellules restantes, invisibles sur les préparations standards, sont dispersées entre les keratinocytes. Ce sont :

- les mélanocytes, provenant des crêtes neurales
- les cellules de Langerhans - des cellules immunocompétentes et
- les cellules de Merkel provenant des keratinocytes basaux de la peau foetale.

L'interface dermo-épidermique suit une courbe grossièrement sinusoïdale avec des crêtes dermiques correspondant aux papilles dermiques et des crêtes épidermiques correspondant aux bourgeons inter papillaires.

La surface épidermique est parcourue dans les régions palmoplantaires de sillons et de crêtes correspondant aux dermatoglyphes (importants pour les enquêtes génétiques et l'identité judiciaire).

L'épaisseur de l'épiderme varie entre 0.05 mm au niveau des paupières (peau fine) et des organes génitaux externes et 1.4 mm au niveau des régions palmoplantaires (peau épaisse).



**Figure 4. Les 4 populations cellulaires de l'épiderme**

**1 = kératinocytes**

**2 = mélanocytes**

**3 = cellules immunocompétentes**

**4 = cellules de Merkel**

### **1. 2. Les assises épidermiques et la kératinisation.**

L'épiderme est organisée en plusieurs couches :

- La couche basale
- La couche épineuse
- La couche granuleuse
- La couche claire (seulement dans les épidermes épais)
- La couche cornée

#### **a-la couche basale :**

Couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est constituée par une seule assise de cellules cubiques hautes ou cylindriques basophiles. Cette couche est caractérisée par des systèmes de jonctions d'adhésion entre les kératinocytes type desmosomes et entre les kératinocytes et la matrice extracellulaire type hémidesmosomes, sur lesquels se fixent des tonofilaments (kératines 5 et 14) organisés en trousseaux.

Ces cellules sont des cellules souches elles sont le siège de mitoses assez nombreuses et sont responsables du renouvellement des kératinocytes.

#### **b-la couche épineuse :**

Elle est formée de 5 à 6 couches de cellules polyédriques en peau épaisse ;

les kératinocytes s'aplatissent au fur et à mesure de leur ascension, leur cytoplasme de moins en moins basophile (changement du type de kératine K1, K10, K11).

Dans cette couche, il existe très nombreux desmosomes au niveau des interdigitations des membranes plasmiques des kératinocytes voisins (épines) ainsi que des mélanosomes et des kératinosomes dans les couches les plus superficielles.

### c-la couche granuleuse :

Comporte 3 à 6 assises de cellules aplaties, à noyau pycnotique et à cytoplasme bourré de granulations. Les grains de keratohyaline, (grains visibles en microscopie optique, très basophiles), sont composés de particules de 2 nm traversées par des faisceaux de tonofilaments. Deux populations : granules L (loricrine) et granules F (profilaggrine).

Les keratinosomes ou corps de Odland ou MCG (membrane coating granules, non visibles en microscopie optique et en microscopie électronique à faible grossissement), apparaissent dans les couches superficielles de la couche épineuse et sont abondants en périphérie de la cellule. Ce sont de petits organites ovalaires, entourés d'une membrane et présentant une striation périodique ou alternent des bandes sombres fines (protéines) et des bandes claires plus larges (lipides). Ils s'ouvrent au niveau de la membrane et déversent leur contenu dans l'espace intercellulaire. C'est en fait l'équivalent d'un ciment intercellulaire, agissant comme une barrière à la pénétration des corps étrangers. Cette substance imperméabilise également la surface cutanée.

Au fur et à mesure de leur ascension, les cellules perdent leurs organites, leurs noyaux dégénèrent et la membrane plasmique se densifie.

### d-la couche claire :

C'est une couche mince complètement kératinisée formée de cellules fusiformes mortes et sans noyau. Ces cellules légèrement acidophiles ont un aspect translucide car leur endoplasme contient une substance huileuse produit de la transformation de la keratohyaline. Cette couche est présente au niveau des coussinets plantaires ou elle est beaucoup plus développée mais absente dans la peau velue

### e-la couche cornée :

- Formée par plusieurs assises de cellules anucléées (cénocytes), aplaties, parallèles à la jonction dermo-épidermique. Les plus superficielles d'entre elles desquament.

- Cohésion faible entre les corneocytes par des desmosomes disjoints.

- Les espaces extra-cellulaires sont larges et clairs aux électrons contenant le matériel lipidique provenant des keratinosomes.

- Microfilaments de kératine, de 5 à 10 nm de diamètre enrobés d'une substance amorphe (filaggrine issue de la profilaggranine contenue dans les keratinocytes du stratum granulosum).

- Membrane plasmique épaissie par accumulation sur son versant cytoplasmique par des protéines (involucrine, cornifine) jouant le rôle de protection contre les agressions externes.

- Les corneocytes superficiels vont desquamer, après dissolution des corneodesmosomes et désagrégation de leur matrice.

### **1.3. Cellules épidermiques non kératinisantes :**

Outre les keratinocytes, l'épiderme contient des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel.

#### **a) Mélanocytes.**

Appartiennent au système pigmentaire, dérivant des crêtes neurales. Elles sont situées à la jonction dermo-épidermique dans l'assise basale de l'épiderme ou ils apparaissent comme des cellules à cytoplasme clair.

En microscopie électronique ils ne contiennent pas de tonofilaments ni granules keratohyaline mais sont riches en melanosomes et premelanosomes.

Ces cellules présentent des prolongements cytoplasmiques qui vont s'insinuer entre les keratinocytes, elles se trouvent dans la proportion de 1 mélanocyte pour 35 keratinocytes qui définit l'unité épidermo-mélanique.

#### **b) Cellules de Langerhans .**

Appartiennent au système de phagocytes mononuclées. Elles sont situées dans les couches profondes de l'épiderme ou elles apparaissent comme des cellules claires, à noyau découpé.

En microscopie électronique, les cellules de Langerhans ne contiennent pas de tonofilaments ni desmosomes mais des granules de Birbeck spécifiques : en forme de bâtonnet souvent terminé par une vésicule (aspect en raquette).

Cellules présentatrices de l'AG, assurent une première ligne de défense.

#### c) Cellules de Merkel.

D'origine neuroectoblastique sensorielles et neurosécrétrices, se trouve dans la couche germinative. Elles contiennent des granules denses neuroendocrines. Elles font synapse au niveau de leurs bases avec des terminaisons nerveuses périphériques. Ces cellules pourraient être associées correspondant à des récepteurs tactiles appelés corpuscules tactiles ou organes de Merkel.

### **1.4. La jonction dermo-épidermique**

La jonction entre le derme et l'épiderme est une région importante, reliant ces deux couches. La séparation des deux couches par des forces de cisaillement est empêchée par :

- La basale dermo-épidermique joue un rôle essentiel dans la cohésion dermo-épidermique. Son épaisseur est de 2 µm, et PAS positive. La membrane basale est formée de proteoglycanes, de laminine et de collagène type IV.

- La lame réticulaire : formée par du collagène type VII, elle joue un rôle essentiel dans l'ancrage de la lamina basale à la matrice extracellulaire.

- Dans les régions soumises en permanence à des forces de cisaillement, le système de crêtes est très développé (doigts, paumes et plantes).

### **1.5. la mélanogenèse**

La mélanogenèse est le processus de synthèse et de distribution ou transfert des mélanines dans l'épiderme. Elle se déroule en plusieurs étapes successives :

- les mélanosomes synthétisent des mélanines qui sont les pigments responsables de la coloration cutanée. Les mélanines ont un rôle photoprotecteur, véritables boucliers de nos cellules, en absorbant les rayonnements UV ; elles protègent ainsi le noyau de nos cellules. Les mélanines neutralisent également les radicaux libres produits sous l'influence des UV.



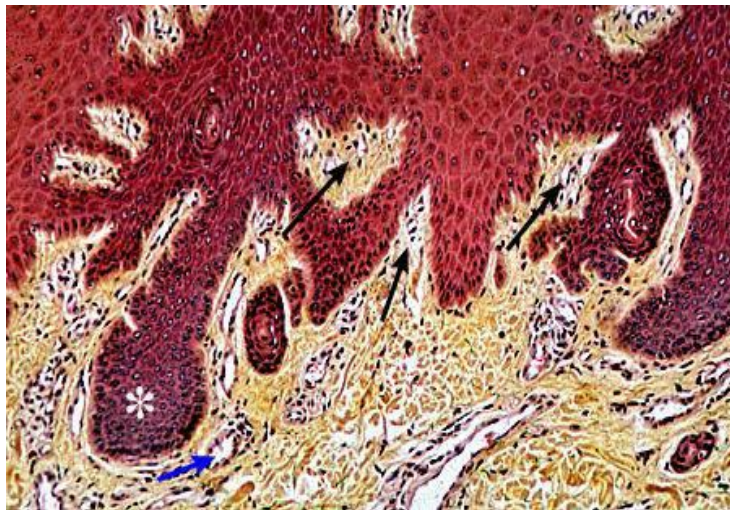
•une fois chargés en mélanines, les mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites du mélanocyte ; ils sont ensuite transférés vers les kératinocytes où ils libèrent les mélanines.

Les kératinocytes remontent alors à la surface de la peau qui se pigmente.

Sous l'effet des UV toutes les étapes de la mélanogenèse sont stimulées.

## **B. LE DERME**

Le derme est le tissu de soutien sur lequel repose l'épiderme, il contient les annexes cutanées, le réseau vasculaire, et le réseau lymphatique.



*Figure 5: Coupe histologique derme. [81]*

**Astérisque blanc : crête épidermique.**

**Flèches noires : papilles dermiques.**

**Flèche bleue : unité sécrétante**

On distingue deux étages :

- Le derme papillaire : tissu conjonctif lâche, riche en fibroblastes, leucocytes, mastocytes, ... Il existe de nombreux capillaires, veinules, lymphatiques : réseau microcirculatoire important dans la papille dermique.

- Le derme réticulaire : plus épais, il est constitué de volumineuses bandes de collagène dense.



Le derme contient un réseau de fibres élastiques les plus épaisses étant typiquement présentes dans le derme réticulaire. Des fibres plus fines s'insèrent sur la lame basale.

Le réseau élastique donne l'élasticité de la peau et perd ses fonctions avec l'âge et l'exposition aux UV (elastose sénile).

## C. HYPODERME

Tissu adipeux sépare par des cloisons fibreuses, contenant les principaux vaisseaux sanguins et nerfs destinés au derme sus jacent. Il rend possible le glissement de la peau par rapport aux plans sous jacents. C'est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux. Il est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres collagène et élastiques qui forment des cloisons (septa) entre les lobules adipeux.

Ces cloisons se fixent en profondeur aux aponévroses des muscles ou au périoste de l'os. Elles servent de passage aux vaisseaux et aux nerfs. Les lobules sont remplis de cellules adipeuses (adipocytes).

Les fonctions de l'hypoderme sont nombreuses : Fonction métabolique : le tissu adipeux est la plus grande réserve d'énergie de l'organisme. Il est capable de stocker les lipides sous forme de triglycérides et de les libérer sous forme d'acides gras et de glycérol ; Fonction plastique : il modèle la silhouette ;

Fonction mécanique : il amortit les chocs ; Fonction de thermorégulation : la graisse est isolante..

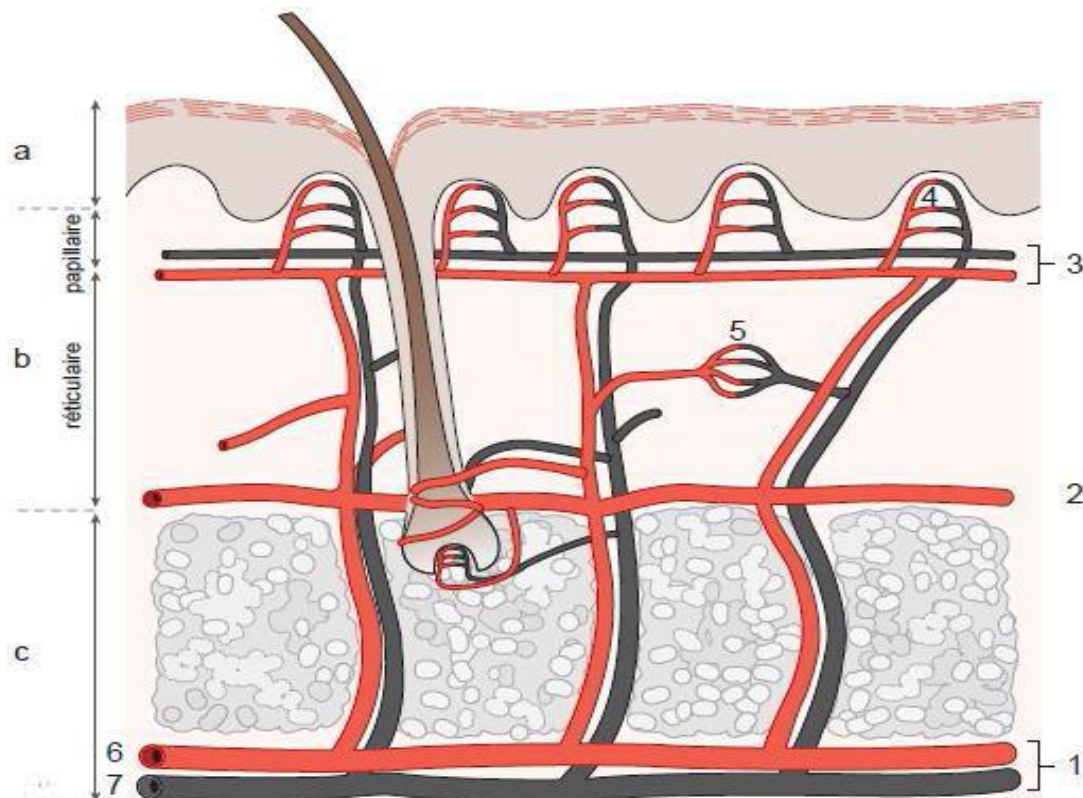
## D. VASCULARISATION

Les artères destinées à la peau naissent des artères sous cutanées, situées sous l'hypoderme. A la partie profonde du derme (près de la jonction avec l'hypoderme) ces vaisseaux forment un réseau artériel planiforme profond. Des branches en émanent traversent le derme et constituent à la surface le réseau planiforme superficiel ou sous papillaire. Des artérioles terminales pénètrent dans la papille et forment un réseau capillaire drainé par une veinule. Le

derme contient de nombreuses anastomoses artérioveineuses comprenant des shunts très spécialisés (glomus) situés principalement au niveau des pulpes des doigts.

La régulation du débit sanguin dans le derme est essentielle à la thermorégulation.

Les vaisseaux lymphatiques naissent dans les papilles dermiques par des extrémités closes et se jettent dans des plexus lymphatiques sous papillaires.



7 Schéma de la vascularisation cutanée.

1. Vaisseaux sous-cutanés ; 2. plexus vasculaire dermique profond ; 3. plexus vasculaire dermique superficiel ; 4. anse capillaire ; 5. glomus de Masson ; 6. artère ; 7. veine. a. épiderme ; b. derme ; c. hypoderme.

**Figure 6 : schéma de la vascularisation cutanée**

## E. INNERVATION

L'innervation de la peau est très riche. En plus de l'innervation végétative de fibres vasomotrices ou excito-sécrétrices destinées aux vaisseaux et aux glandes sudoripares, elle est constituée par des terminaisons sensibles libres et par des terminaisons associées à d'autres structures : les corpuscules tactiles qui font de la peau un organe sensoriel : l'organe du tact.

## F. LES FORMATIONS ANNEXES DE LA PEAU

Les annexes cutanées comprennent les follicules pilo-sébacés, les glandes sébacées, les glandes sudoripares.

### 6.1 .les follicules pilo-sébacés

L'appareil pilosébacé est constitué du follicule pileux, des glandes sébacées et du muscle arrecteur du poil.

Follicule pileux : Les follicules pileux sont formés d'une partie libre extérieure à la peau : la tige et d'une partie implantée obliquement dans la peau : la racine, dont l'extrémité est épaissie en un bulbe creusé d'une papille dermique.

Celle-ci reçoit de nombreuses terminaisons nerveuses et de nombreux vaisseaux sanguins.

La racine du poil est entourée par une gaine épithéliale externe (invagination de l'épiderme) elle-même entourée par une différenciation du derme : le sac fibreux. En dedans de la gaine épithéliale externe se trouve la gaine épithéliale interne.

La tige du poil comprend la moelle et un cortex recouvert par l'épidermique, fait de lamelles cornées qui se recouvrent à la manière des tuiles d'un toit. Ces trois parties existent au niveau de la racine, entourées par les gaines épithéliales interne et externe.

La gaine épithéliale externe est une invagination de l'épiderme dont les différentes couches (basale, à épines et granuleuse) s'amenuisent progressivement et perd ses assises superficielles vers la région bulbaire.

Au sein du bulbe pileux, de nombreuses cellules germinatives prolifèrent activement pour produire la tige du poil et la gaine épithéliale interne. Les cellules germinatives du bulbe pileux ont un cytoplasme basophile et sont mêlées à quelques mélanocytes.

La gaine épithéliale interne, est constituée de 3 couches : La cuticule, la couche de Huxley et la couche de Henle. Au follicule pileux sont annexes : un muscle, le muscle arrecteur qui sous tend l'angle obtus formé par le follicule pileux et l'épiderme. Il est constitué d'une bande de muscle lisse, sa contraction verticalise le follicule et la tige ; Et une glande sébacée située entre le muscle arrecteur et la gaine épithéliale externe. Glandes sébacées : Les glandes sébacées sont

des glandes acinoalvéolaires holocrines. Elles sont entourées d'une capsule conjonctive. Les cellules les plus périphériques sont souvent le siège de mitoses, sont cubiques basophiles.

En évoluant vers le centre, les cellules augmentent de volume, deviennent polyédriques et se chargent en gouttelettes lipidiques. Le noyau devient pycnotique, la cellule est éliminée en totalité avec son produit de sécrétion. Le sébum est riche en lipides (cholestérol, triglycérides, acides gras), il forme à la surface de l'épiderme un film de protection. La sécrétion est contrôlée par les hormones sexuelles. L'excès de sébum constitue la séborrhée. L'acné est secondaire à une obstruction du canal excréteur des glandes sébacées.

## **6.2 l'ongle**

Les ongles sont une différenciation de la peau se trouvant sur la face dorsale des phalanges des doigts et orteils. Le limbe est la partie visible de l'ongle. La racine le prolonge dans le repli unguéal ; il repose sur le lit de l'ongle et il est limité par un repli épithélial sur les cotés appelé eponychium ou perionyx.

La lunule est une zone blanchâtre qui apparaît sur le limbe. Le limbe de kératine dure ne desquamant jamais est exclusivement formé aux dépens de la matrice. La matrice est un épithélium épidermique sans couche granuleuse. Si la matrice est détruite (infection), l'ongle ne repousse pas ; il se formera une mince lame peu corne à partir du lit.

## **6.3 Les glandes sudoripares**

Il existe deux types de glandes sudoripares eccrines et apocrines :

### **a. Les glandes sudoripares eccrines**

Ce sont des glandes tubuleuses dont la partie sécrétrice (glomérule) est pelotonnée. Elles sont situées dans la région profonde du derme.

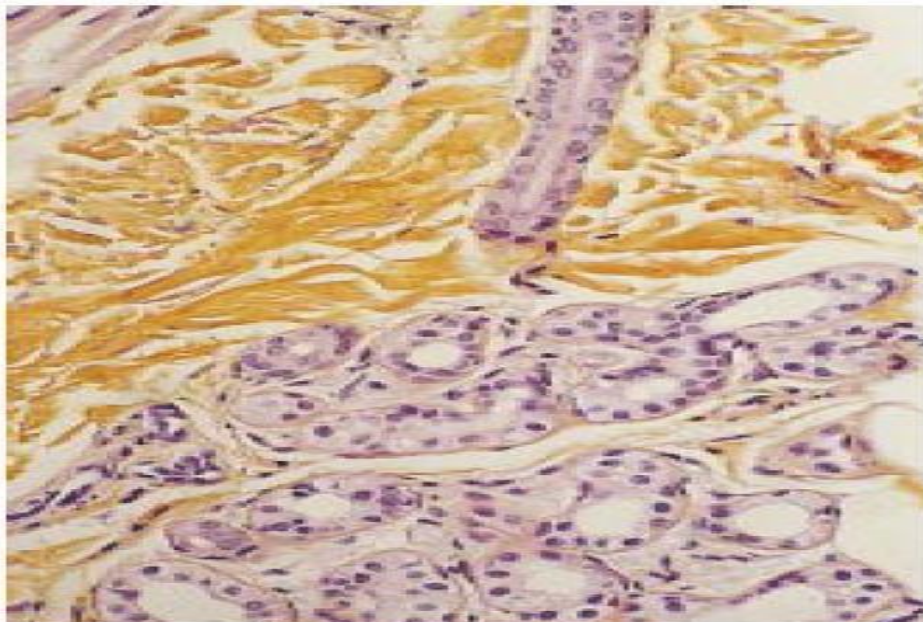
Le segment sécréteur : est une glande tubuleuse bordée par un épithélium cylindrique formé de deux types de cellules : les cellules claires et les cellules sombres :

- Cellules claires éosinophiles, pyramidales, pauvre en organites, à noyau basal avec invaginations de la membrane basale. Participent au transport de l'eau et des ions.

- Cellules sombres, basophiles, a noyau plus apical que celui des précédentes, contenant des grains de sécrétion glycoprotéique. Cet épithélium est double en dehors par des cellules myoépithéliales qui assurent l'évacuation de la sueur par leur contraction. Leur mode de sécrétion est la merocrinie.

Le segment excréteur, traverse le derme et est revêtu par un épithélium cubique bistratifié puis l'épiderme ou il est forme exclusivement par des keratinocytes modifiées.

La sueur est un ultrafiltrat du plasma sanguin, transforme au niveau du segment excréteur en sueur définitive riche en urée et en sodium. Les sueurs jouent un rôle important dans la thermorégulation.



**Figure 7 : Glande eccrine**

***coupe transversale dermique profond montrant la partie sécrétrice profonde bordée de trois types de cellules (claires, sombres, myoépithéliales en périphérie) et le canal excréteur (HES×400).***

#### **b. les glandes apocrines :**

- Les glandes apocrines sont localisées au niveau du creux axillaire, du mamelon, du mont de Venus, du conduit auditif externe, de la région périnéale, des petites lèvres et du prépuce. Ce sont des glandes tubuleuses, leur partie la plus profonde atteint la région profonde du derme. Leur canal excréteur s'ouvre soit à la surface de l'épiderme soit dans la gaine du poil.

- Le segment sécréteur, large, est bordé de cellules prismatiques dont le cytoplasme contient des grains de sécrétion et qui sont entourées de cellules myoépithéliales. L'excrétion se fait selon le mode merocrine.

- Ces glandes sont hormonodépendantes, elles se développent sous l'influence des oestrogènes et progestérones.

## V. Rappel génétique :

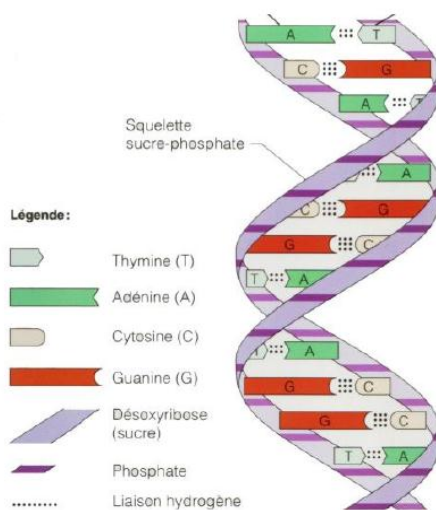
L'ADN d'une cellule humaine moyenne subit plusieurs dizaines de milliers de lésions par cellule et par jour dans des conditions habituelles d'activité métabolique et d'exposition aux facteurs environnementaux.

Les conséquences de ces agressions sont variables. Alors que certaines n'ont pas ou peu d'impact, d'autres entraînent des mutations pouvant être à l'origine de pathologies plus ou moins sévères. Certes, la mutagenèse est un moteur de l'évolution mais les lésions de l'ADN sont globalement néfastes (cancer, vieillissement) et l'existence de systèmes de réparation de ces lésions est indispensable à la survie cellulaire.

Il existe plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN. Un ensemble très efficace de processus biochimiques identifie, signale et corrige les dommages de l'ADN et contribue ainsi à maintenir l'intégrité du génome cellulaire.

Afin de décrire les différents processus de réparation de l'ADN, ce chapitre introductif est composé d'un rappel de la structure de l'ADN suivi d'une brève description des différentes lésions pouvant endommager l'ADN.

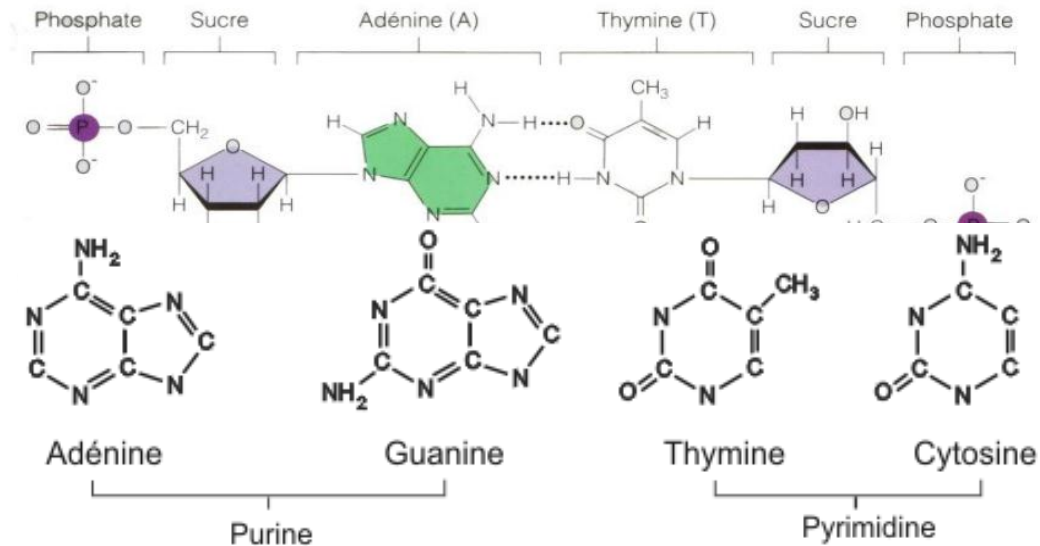
### A. Structure de l'ADN :



L'ADN (acide désoxyribonucléique) est une macromolécule biologique formée par deux chaînes complémentaires qui s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une double hélice droite (Figure 1 ci-contre). Chaque chaîne est constituée d'un squelette formé d'une alternance de phosphodiesteres et de sucres (le désoxyribose). Chaque sucre porte en plus une "base azotée", symbolisée par une lettre ; A, pour adénine, T pour thymine, G pour guanine et C pour cytosine. Les bases A et T, ainsi que G et C, peuvent s'appareiller entre elles, ce qui permet la complémentarité des deux chaînes formant la double hélice. On parle alors de "paires de bases" A-T et G-C (Figure 2).

**Figure 8 Structure de l'ADN (1)**



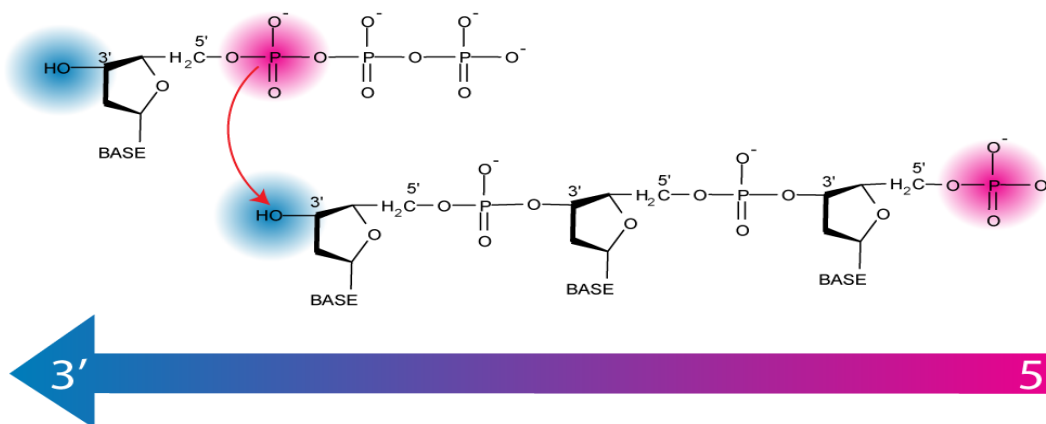


**Figure 9: exemple d'une paire de base, ici A-T (1)**

Les purines sont reliées par leur atome d'azote 9 à l'oxygène porté par le 1' du désoxyribose, tandis que les pyrimidines lui sont reliées par leur azote 1.

Ces ensembles sucre+base sont appelés nucléosides. Avec en plus un groupement phosphate lié en 5' sur le sucre, on a un nucléotide, unité de base de l'ADN.

Les nucléotides s'enchaînent avec la formation de liaisons phosphodiester entre le phosphate d'un nucléotide et le phosphate porté par le carbone 3' du nucléotide suivant :



**Figure 10 : brin d'ADN**

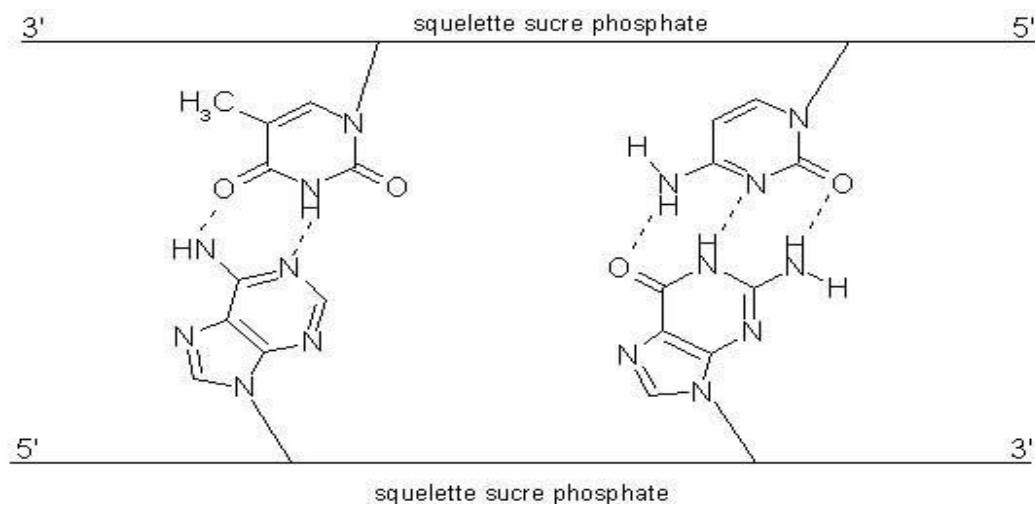
On a ainsi un brin d'ADN, dont on lit la séquence dans la direction 5'-3'

Les nucléotides peuvent s'apparier deux à deux par liaison hydrogène. Du fait des contraintes de taille d'une paire de bases imposées la structure générale de l'ADN, les appariements ne peuvent se faire que entre une purine et une pyrimidine. Si on rajoute à cela



les contraintes imposées par la formation de liaisons hydrogènes, les seules paires de bases possibles sont : Adénine-Thymine : A-T et Guanine-Cytosine : C-G.

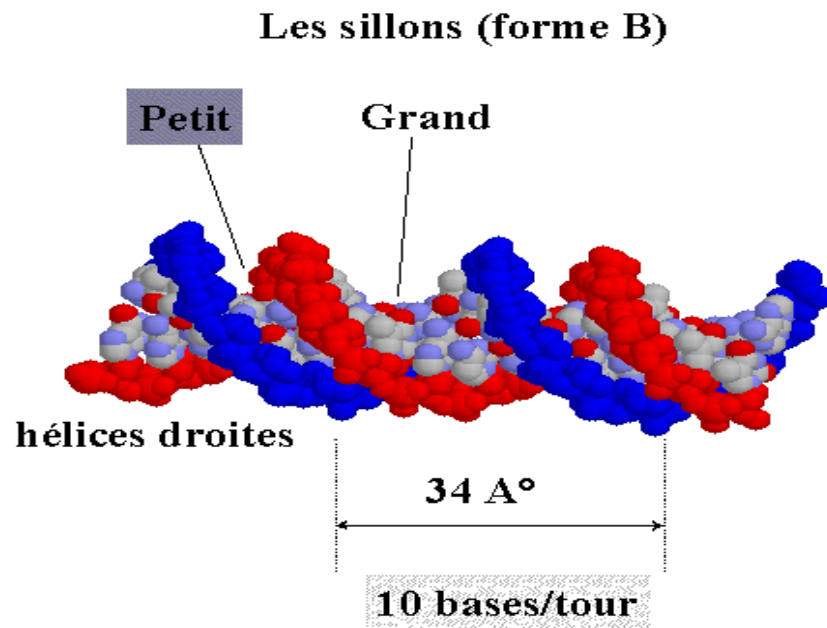
On remarque que la paire C-G implique 3 liaisons hydrogène contre 2 pour A-T. Un appariement C-G a donc une énergie de dissociation plus grande : 5.5 kcal/paire contre 3.5 kcal/paire pour un appariement A-T. Ainsi, Plus une séquence d'ADN a un pourcentage de paires G-C, plus il faudra fournir d'énergie pour la dénaturer.



Les deux brins d'ADN, reliés entre eux par les appariements entre bases, ont une structure en double hélice. Les deux brins sont disposés de façons antiparallèles, c'est à dire que le sens de lecture 5'-3' sur deux brins complémentaires est opposé. La structure est stabilisée par les interactions entre bases : les liaisons hydrogène entre les paires, mais aussi par les "forces de stacking" qui existent entre les cycles aromatiques des bases qui sont empilés.

La double hélice (droite, sauf dans le cas particulier des polys G-C où elle est gauche) a un pas (distance entre deux bases reportée sur l'axe) de 3,4 nm (3,4Å), chaque tour étant constitué de 10 nucléotides (sur un brin) : 10 bases par tour.

Ainsi elle n'est pas parfaitement symétrique et présente un grand et un petit sillon.



*Figure 11 : Structure de l'ADN 2 : petit et grand sillon.*

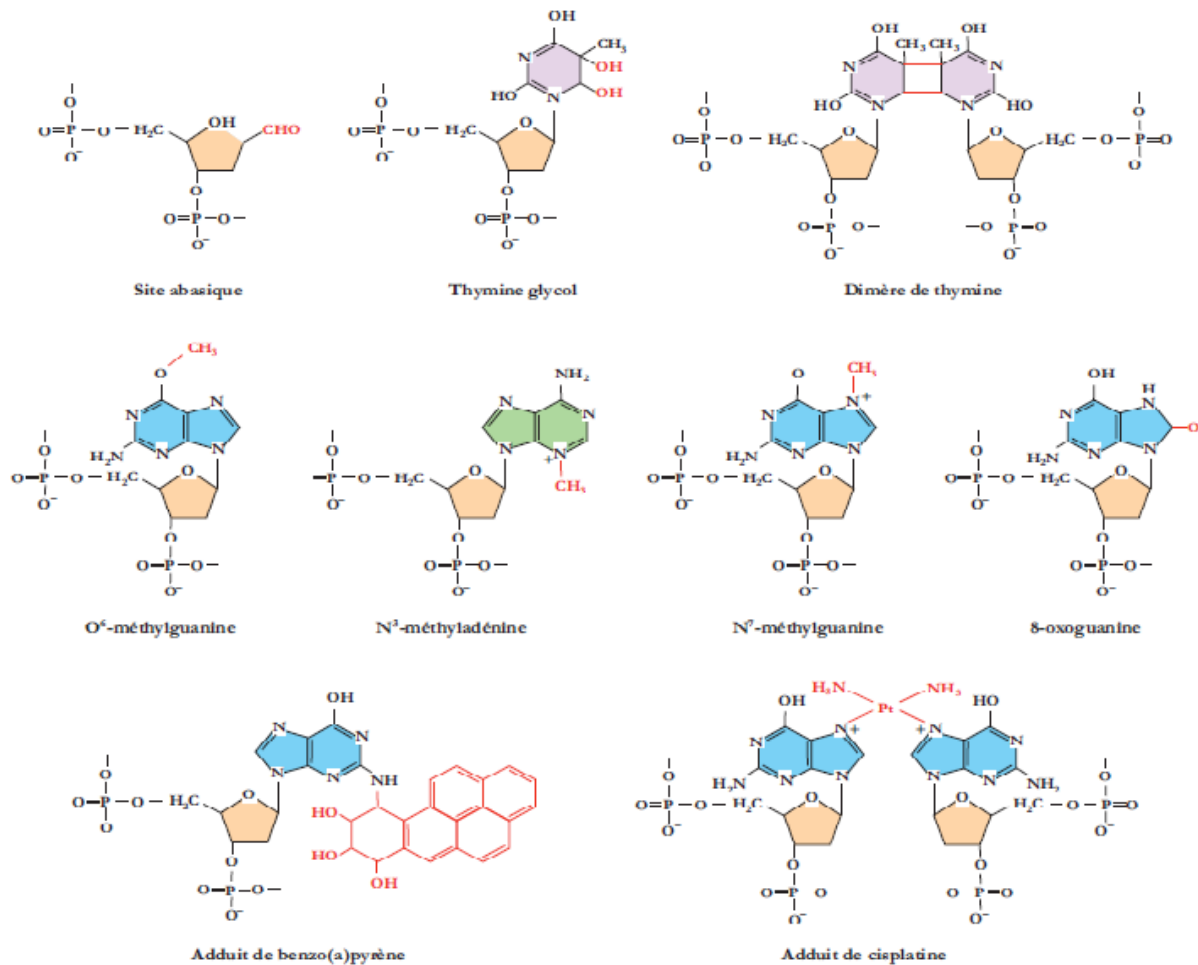
Il existe plusieurs structures différentes de la double hélice : L'ADN B est la forme la plus commune : les paires de bases sont perpendiculaires à l'axe de l'hélice, et globalement, ces paires ont leur centre qui passe par l'axe. La répartition spatiale des paires de bases est homogène. Dans l'ADN A, l'axe de l'hélice passe par le grand sillon, qui est plus profond que dans l'ADN B, tandis que le petit sillon est moins creusé. Les bases sont décalées et inclinées par rapport à l'axe, laissant un trou central dans l'hélice. Le taux d'hydratation est moins élevé que dans l'ADN B, et la molécule est plus compacte. Le pas est de 2,8 nm et il y a 11 résidus par tour. Enfin, on trouve une structure assez différente d'hélice gauche dans le cas rare et très particulier des poly G-C (ADN Z dit ADN zigzag). (10, 23)

## B. Lésions sur l'ADN :

Une lésion ou un dommage de l'ADN correspond à une modification chimique non physiologique de l'ADN susceptible de perturber le fonctionnement de la cellule.

Différents types de lésions peuvent être retrouvés sur la structure de la molécule. Les lésions majoritaires sont issues de l'excision ou de la déamination des bases, du métabolisme oxydatif ou de l'alkylation des bases. D'autres lésions sont des adduits plus ou moins volumineux issus de la réaction des bases avec des agents exogènes ou endogènes, par exemple les rayonnements ultraviolets.

Ces principales lésions figurent sur le schéma ci-dessous et sont décrites dans la suite de ce chapitre.(84)



**Figure 12 : Différents types de lésion des bases azotées de l'ADN.**

Les lésions les plus fréquentes proviennent de l'excision ou de la désamination des bases, de leur métabolisme oxydatif ou de leur alkylation. Les rayonnements ultraviolets sont en partie responsables des dimères de thymine. Des adduits volumineux peuvent être formés par réaction avec des molécules génotoxiques, agents cancérigènes ou anticancéreux. Les altérations structurales sont indiquées en rouge.(84)

### a. Mesappariement de bases

Il arrive que les bases puriques ou pyrimidiques soient mal incorporées au moment de la replication.

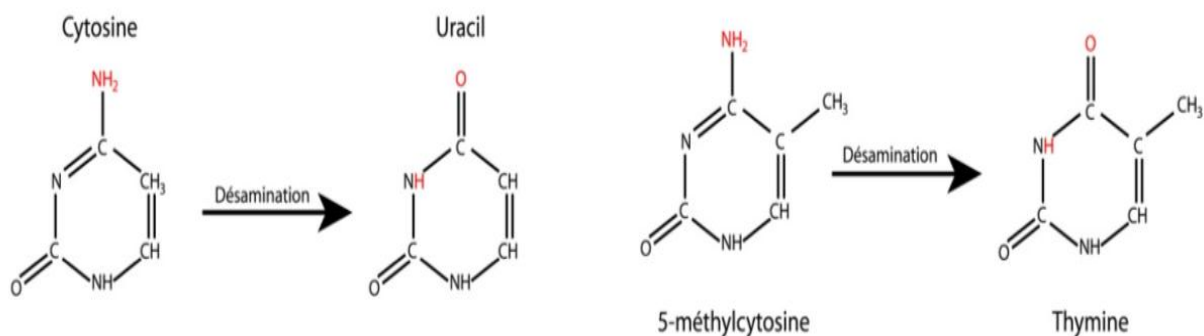
Une Adénine peut alors être associée à une Cytosine ou une Thymine à une Guanine. Ces lésions ne sont généralement pas provoquées par des agents exogènes.

### b. Dépurination / Dépyrimidation

A pH acide, la liaison N-Glycosidique qui relie une base et un sucre peut se rompre. Une base est alors manquante, le site vacant est dit site AP, site apurique ou apyrimidique . De manière générale ces lésions sont dues à des agents endogènes et les dépurinations sont plus fréquentes (10000 par génération) que les dépyrimidations (20 par génération).

### c. Désamination

Les désaminations correspondent à une perte de groupement amine sur une base C, A ou G. Les désaminations sont dues à des excès de chaleur endogène ou exogène. L'adénine est transformée en hypoxanthine, la guanine en xanthine et la cytosine en Uracile. La 5-méthylcytosine est transformée en thymine.



**Figure 13 : Désamination d'une Cytosine en Uracile et d'une 5-méthylcytosine en Thymine (82)**

### d. Réaction d'addition de molécules exogènes

Les réactions d'addition de molécules exogènes sont des lésions dues à des mutagènes chimiques exogènes qui peuvent conduire à des distorsions et cassures de l'ADN. Parmi les agents incriminés on trouve notamment, les aflatoxines, les benzantracènes, les agents alkylants, les agents intercalants, le cis-platine.

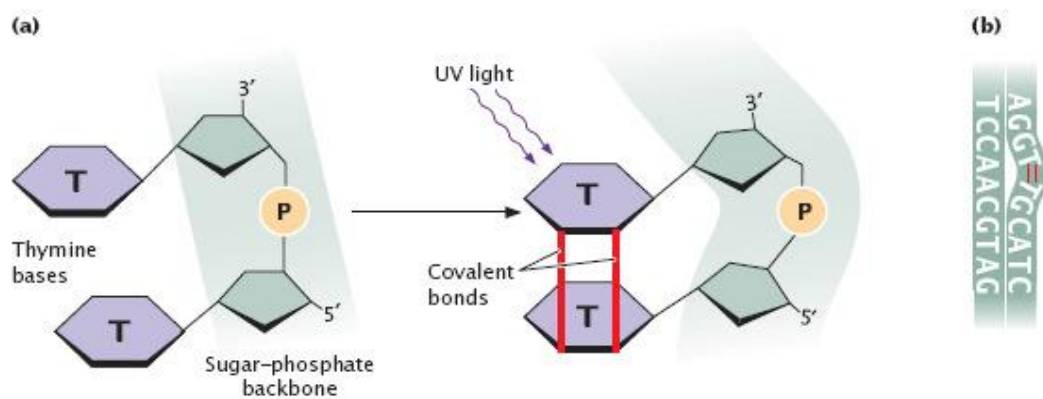
### e. Erreur de méthylation

La méthylation de l'ADN est une modification de l'une des quatre bases azotées (la cytosine le plus souvent) de l'ADN. Cette modification consiste en l'ajout d'un groupement méthyle (-CH<sub>3</sub>) à la place d'un atome d'hydrogène. Ceci est un phénomène épigénétique normal et

indispensable au fonctionnement cellulaire. Cependant une erreur de méthylation, également appelée méthylation aduit, peut entraîner une distorsion de la double hélice voire une cassure de l'ADN. Des erreurs de méthylation se réalisent souvent au niveau des îlots CpG et participent ainsi à la régulation de l'expression du gène.

#### f. Liaison covalente (formation de dimères de pyrimidines)

La formation de dimères de pyrimidines (par exemple Thymine-Thymine ou Thymine-Cytosine) correspond à la formation de liaisons covalentes entre deux bases pyrimidiques adjacentes suite à une exposition à des agents mutagènes physiques (type UV). Ces dimères de pyrimidines créent des distorsions de l'hélice d'ADN qui peuvent être fixés par l'action des UV et qui perturbent les mécanismes de transcription.



**Figure 14 : Dimère de Pyrimidine formé sous l'action des rayons UV**

**(a) Formation du dimère (b) ADN déformé**

#### a. Lésion oxydative

Les espèces réactives oxygénées ( $^{\circ}O_2^-$ ,  $H_2O_2$  et  $^{\circ}OH$ ), qui peuvent être exogènes ou endogènes, sont susceptibles de provoquer des oxydations de bases. L'oxydation de la guanine conduit à la formation d'un superoxydant très réactif, rarement à l'état libre. Ces altérations participent au vieillissement cellulaire. Agents incriminés

Deux types d'agents sont susceptibles de provoquer des lésions sur l'ADN, les agents exogènes et les agents endogènes. La nature des lésions est dépendante de la nature de l'agent incriminé.

De manière générale les agents endogènes entraînent des mésappariements de bases ou des changements de séquence si la réparation est incorrecte. Les lésions provoquées par des agents exogènes peuvent également être retrouvées sous la forme de mésappariement de bases mais on les retrouve aussi sous la forme de perte de matériel génétique, liaison covalente, addition de molécules exogènes, lésions oxydatives, coupures, cassures, désaminations ou encore pontages covalents.

Le Tableau 1 ci-dessous regroupe des exemples de lésions (nature et nombre) provoquées par des agents exogènes ou endogènes.

**Tableau 1 : 1a.1b. Dommages causés à l'ADN**

a. Dommages induits par des agents exogènes			b. Dommages endogènes à l'ADN induits par la vie cellulaire		
Source	Type de lésion	Nombre d'adduits induits/cellules	Source	Type de lésion	Evaluation du nombre de lésions induites par cellules et par jour
Bain de soleil (1 heure)	dimères de thymine	60 000 à 80 000	Température corporelle (37°C)	Ruptures simples	20 000 – 40 000
Tabagisme (20 cigarettes/jour) Adduits sur l'ADN	(hydrocarbures polycycliques)	100 à 200		Sites apuriniques	10 000
				Sites apyrimidiques	500
				Déamination	100 – 300
Travailleurs de fours à charbon (selon les auteurs et le nombre de jours)	BPDE benzo (a)pyrène diol époxyde	400 à 70 000	Radicaux libres	Dommages des bases (total)	10 000
Travailleurs de fonderie BPDE benzo (a)pyrène diol	époxyde	300 à 6 500		Thymine glycol	270
				Thymidine glycol	70
				5-hydroxométhyluracile	620
Bruit de fond des radiations naturelles (2,4 à 40mSv/an)	Ruptures simple brin	2/an	8-hydroxométhylguanosine	168	
				Ruptures simples, doubles, pontages	?
			Métabolismes divers	Adduits glucose	3
				N7-méthylG	4 000
				N3-méthylA	600
				O6-méthyl G	10-3
				Pontages ADN/ADN et ADN/protéines	?

## C. Mécanismes de réparation de l'ADN

Chaque type de lésion peut être pris en charge par un mécanisme de réparation spécialisé. (10)

Le (tableau 2.) résume les différents mécanismes et leur mise en jeu vis-à-vis des différents types de lésion.

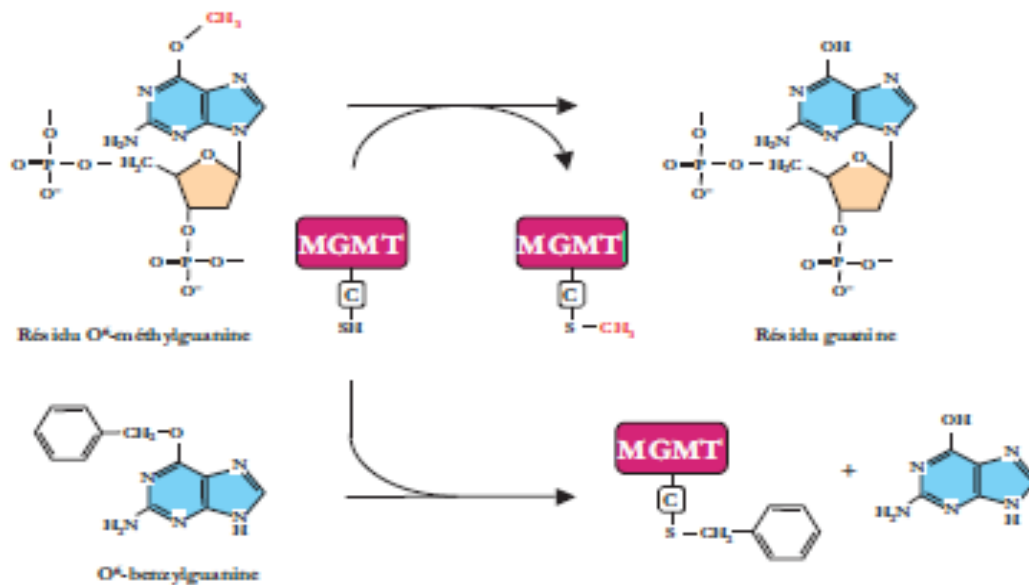
La première étape de toute réparation est la reconnaissance de la lésion et de son caractère létal ou non ; cette reconnaissance est généralement suivie d'un arrêt du cycle cellulaire permettant soit la mise en œuvre du mécanisme de réparation approprié, soit la mise en œuvre d'un programme de mort cellulaire si les lésions ne peuvent être réparées correctement. Il peut exister par ailleurs une forme de tolérance des lésions, qui permet aux ADN polymérases de poursuivre la réplication sans réparer l'erreur ; ce phénomène porte le nom de synthèse translésionnelle (translesion synthesis [TLS]).(84)

**Tableau 2 : Principales lésions de l'ADN et mécanismes de réparation associés.**

Lésions	Mécanisme de réparation
O6-méthylguanine	Réparation par réversion directe
Mésappariement de base	Réparation des mésappariements (MMR)
Sites abasiques 8-oxoguanine N3-méthyladénine N7-méthylguanine	Réparation par excision de base (BER)
Lésions occasionnées par les UV (Dimères de thymine) Cassures simple brin N3-méthyladénine N7-méthylguanine Adduits de cisplatine Adduits de dichloroéthyle (moutardes à l'azote) Adduits de cancérogènes (benzopyrène)	Réparation par excision de nucléotide (NER)
Lésions occasionnées par les radiations ionisantes Cassures double brin	Recombinaison homologue (HRR) Recombinaison non homologue (NHEJ)

**Réparation par réversion directe** (figure 15)

Ce mécanisme concerne la réparation des adduits alkylés formés au niveau de l'O6 de la guanine par des agents génotoxiques et par certains agents anticancéreux comme les nitrosouées ou le témozolomide [84].



**Figure 15 : Réparation de l'ADN par réversion directe des lésions.**

Le groupement méthyle de l'O6-méthylguanine est transféré de manière irréversible sur un résidu cystéine de la méthylguanine méthyltransférase (MGMT). L'utilisation d'un inhibiteur compétitif tel que l'O6-benzylguanine permet d'inhiber la MGMT en saturant son activité catalytique et potentialise l'action des agents alkylants.(84)

Cette réparation met en jeu une enzyme, la méthylguanine méthyltransférase (MGMT), qui prend en charge le groupement alkyle sur le groupement thiol d'une cystéine.

C'est une enzyme-suicide, qui ne peut ensuite être détoxiquée et ne peut donc servir que pour la réparation d'une seule lésion : ce mécanisme est ainsi dépendant de la disponibilité en MGMT, donc de son taux de transcription et de traduction. Le promoteur de son gène est sujet à la méthylation de ses îlots CpG qui gouverne ainsi son niveau d'expression. Ce niveau d'expression est très variable d'un tissu à l'autre et les tumeurs ont été définies comme présentant le phénotype Mer<sup>+</sup> ou Mer<sup>-</sup> en fonction du degré d'expression de la MGMT. La mesure de l'expression de la MGMT et/ou de la méthylation du promoteur peut constituer un



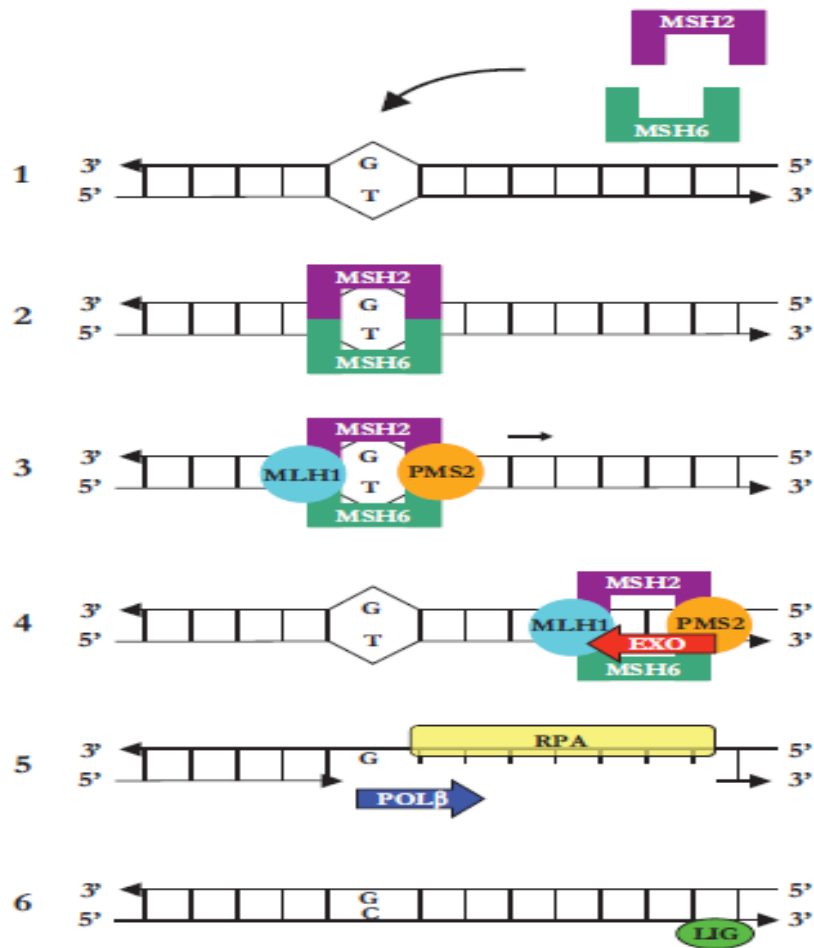
outil de prédiction de l'activité du témozolomide dans les glioblastomes. Un agent susceptible de contrecarrer l'activité de la MGMT est l'O6-benzylguanine qui peut lui servir de leurre en la détournant des sites alkylés de l'ADN. D'autres dérivés de l'O6-benzylguanine sont en développement.(10, 23, 84)

### **Réparation des mésappariements (mismatch repair, [MMR]) (figure 3)**

Ce mécanisme vise à corriger les erreurs commises lors de la synthèse de l'ADN par les polymérase  $\delta$  et  $\epsilon$  erreurs non corrigées par son activité d'édition, et dont la fréquence est estimée à environ 10<sup>-10</sup> [85, 86].

Des hétérodimères formés par les protéines MSH2 et MSH6, ou MSH2 et MSH3 (MSH : MutS homolog 2) pour de très courtes insertions et délétions, sont capables de reconnaître ces lésions et de recruter des protéines spécialisées dans leur réparation, MutL homolog 1 (MLH1) et PMS2 (postmeiotic segregation increased), formant un tétramère avec les précédentes. Le complexe glisse à distance du mésappariement, puis hydrolyse le brin portant l'erreur sur quelques dizaines de nucléotides en aval, pendant que l'autre brin est protégé des exonucléases par la protéine replication protein A1 (RPA).

Une nouvelle synthèse de l'ADN est réalisée par une ADN polymérase et la continuité du brin restaurée par une ligase.



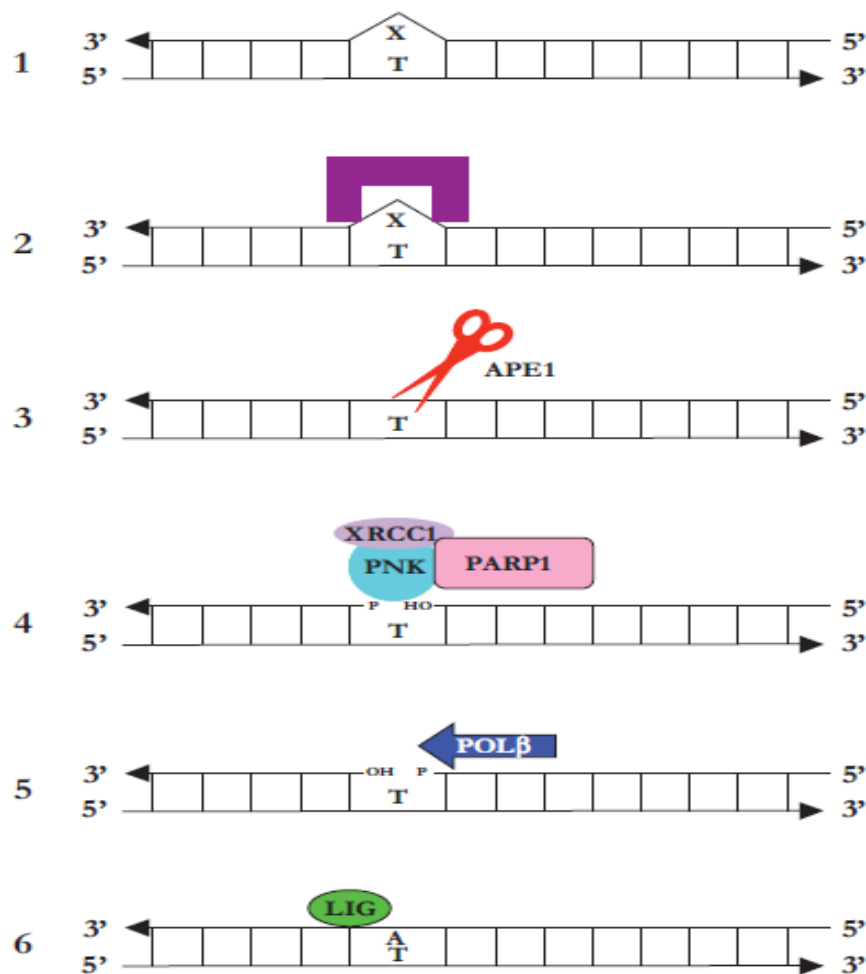
**Figure 16 : Réparation des mésappariements (MMR).**

Le mésappariement (ici G : T) est reconnu par les protéines du complexe MSH2-MSH6 qui recrute ensuite les protéines MLH1 et PMS2. Le tétramère ainsi formé glisse à distance du mésappariement et digère le brin contenant l'erreur à partir d'une interruption de l'ADN jusqu'au mésappariement. La molécule RPA recouvre le simple brin pour empêcher sa dégradation par les nucléases. Une nouvelle synthèse est effectuée par l'ADN polymérase bêta et la continuité de l'ADN est restaurée par une ligase. (84)

Ce mécanisme de réparation est déficient dans certains cancers qui présentent alors le phénotype d'instabilité microsatellitaire, caractérisé par le fait que les répétitions de dinucléotides caractéristiques de certains microsatellites, difficiles à reproduire à l'identique lors de la réplication de l'ADN, demeurent altérées en absence de MMR fonctionnel. Ce phénomène survient en particulier dans certaines formes des cancers du côlon et de l'ovaire qui présentent un ensemble de caractères phénotypiques particuliers. Il peut être en cause dans les cancers sporadiques lorsque les mutations des gènes MLH et MSH surviennent dans une cellule somatique et dans les cancers associés à une prédisposition héréditaire lorsqu'elles surviennent dans la lignée germinale d'un individu.

**Réparation par excision de base (base excision repair, [BER]) (figure 4)**

Ce mécanisme vise le plus souvent à remplacer les bases azotées altérées par un processus oxydatif endogène. Des ADN glycosylases, dont la nature varie selon la base endommagée, sont capables d'hydrolyser la liaison N-osidique liant la base au désoxyribose et d'éliminer cette base, créant ainsi un site abasique.



**Figure 17 : Réparation par excision de base (BER).**

La base endommagée (X) est éliminée par une ADN glycosylase spécifique du type de dommage et l'ADN est incisé par l'endonucléase APE1 au niveau du site abasique formé. Les protéines XRCC1 et PARP1 interviennent alors et recrutent une polynucléotide kinase qui phosphoryle l'extrémité 5'OH et déphosphoryle l'extrémité 3'P au niveau de la coupure, étape indispensable pour la restauration de la liaison phosphodiester par l'ADN polymérase.

Dans la voie principale appelée short patch (seule représentée ici), la base manquante est simplement remplacée par l'ADN polymérase β et la ligation réalisée par l'ADN ligase 3.(84)

Ce site est reconnu par une endonucléase apurinicapyrimidic endonuclease 1 (APE1) qui hydrolyse la liaison phosphodiester et génère ainsi une coupure simple brin [87,88].

Les protéines X-ray repair cross complementation group 1 (XRCC1) et Poly(ADP) ribose polymérase 1 (PARP1) interviennent alors et recrutent une protéine polynucléotide kinase (PNK) qui phosphoryle l'extrémité 5'OH et déphosphoryle l'extrémité 3'P au niveau de la coupure, étape indispensable pour la restauration de la liaison phosphodiester par l'ADN polymérase  $\beta$ , parfois par une ADN polymérase  $\theta$  ou  $\lambda$ .

Le seul nucléotide manquant est remplacé dans le cas du short patch BER ; dans le cas du long patch BER, cinq à six nucléotides sont ajoutés au niveau de la lésion, ce qui provoque un chevauchement (flap) qui devra être éliminé par l'endonucléase flap endonuclease (FEN1).

Dans les deux cas, une ligase doit ensuite restaurer la continuité de l'ADN.

### **Réparation par excision de nucléotides (nucleotide excision repair [NER]) (figure 5)**

Le mécanisme de réparation de l'ADN par excision de nucléotide est le mécanisme d'intérêt de ce travail puisqu'il s'agit du mécanisme défaillant chez les patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum, il est mis en jeu principalement pour la réparation des lésions de l'ADN par les rayons UV, est mis à profit pour réparer d'autres lésions impliquant en particulier les adduits formés par certains agents alkylants et les platines, en particulier au niveau de l'azote 7 de la guanine. Le NER fait intervenir plusieurs protéines incluant les protéines XP, ainsi nommées parce que leurs mutations invalidantes dans la lignée germinale provoquent la maladie du xeroderma pigmentosum. (16, 21, 58)

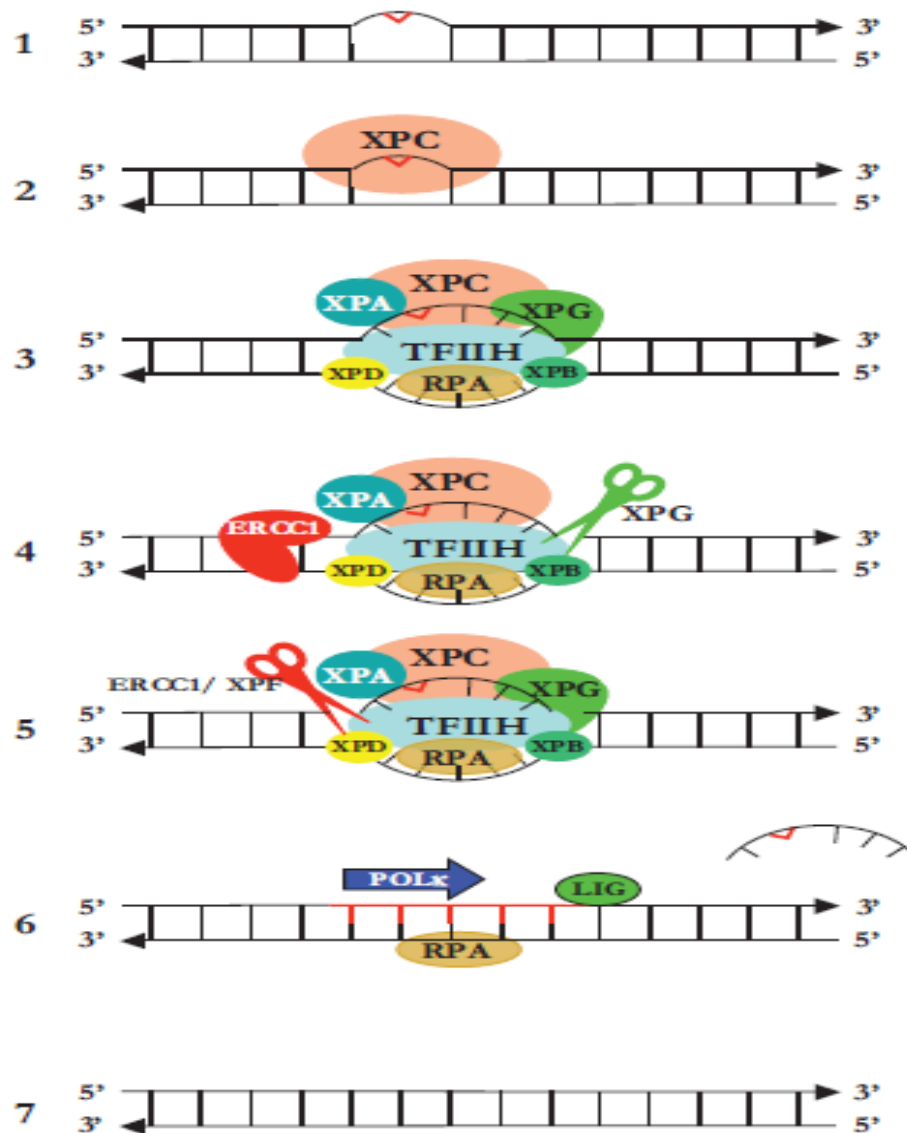


Figure 18 : Réparation par excision de nucléotide (NER).

Il existe deux voies du NER selon que la lésion se trouve dans l'ADN non transcrit (global génome NER) ou l'ADN transcrit (transcriptioncouplé- NER). Elles ne diffèrent que par le mode de détection de la lésion. La détection de la lésion est réalisée par le complexe XPC-RAD23B dans le cas du GG-NER, seul représenté ici. Une fois détectée, la lésion est rendue accessible pour les autres protéines de la réparation par maintien de l'ouverture de la double hélice grâce aux deux hélicases XPB et XPD du complexe TFIIH. Les nucléases XPG et XPF-ERCC1 effectuent alors l'excision d'une partie du brin endommagé, puis l'ADN polymérase effectue une nouvelle synthèse de brin et la religation est assurée par l'ADN ligase.(84)

La reconnaissance des lésions peut se faire de deux façons:

(1) dans le cas du global genome NER (GG-NER), les lésions sont reconnues, indépendamment de leur localisation dans le génome, par un complexe protéique XPC-RAD23B ;

(2) dans le cas de la transcription-couplée-NER (TC-NER), seules les lésions survenant au niveau des régions transcrites de l'ADN sont prises en charge, au moment où l'ARN polymérase II doit interrompre son travail de transcription, grâce à l'intervention de protéines nommées Cockayne syndrome A et B (CSA et CSB) ; ce mécanisme est utilisé pour que les gènes transcrits soient plus rapidement réparés.

Quelque soit la voie du NER envisagée, la première étape consiste en la localisation et la reconnaissance de la lésion suivie de l'ouverture de la double hélice pour former la bulle de dénaturation, zone au sein de laquelle aura lieu tout le mécanisme de réparation.

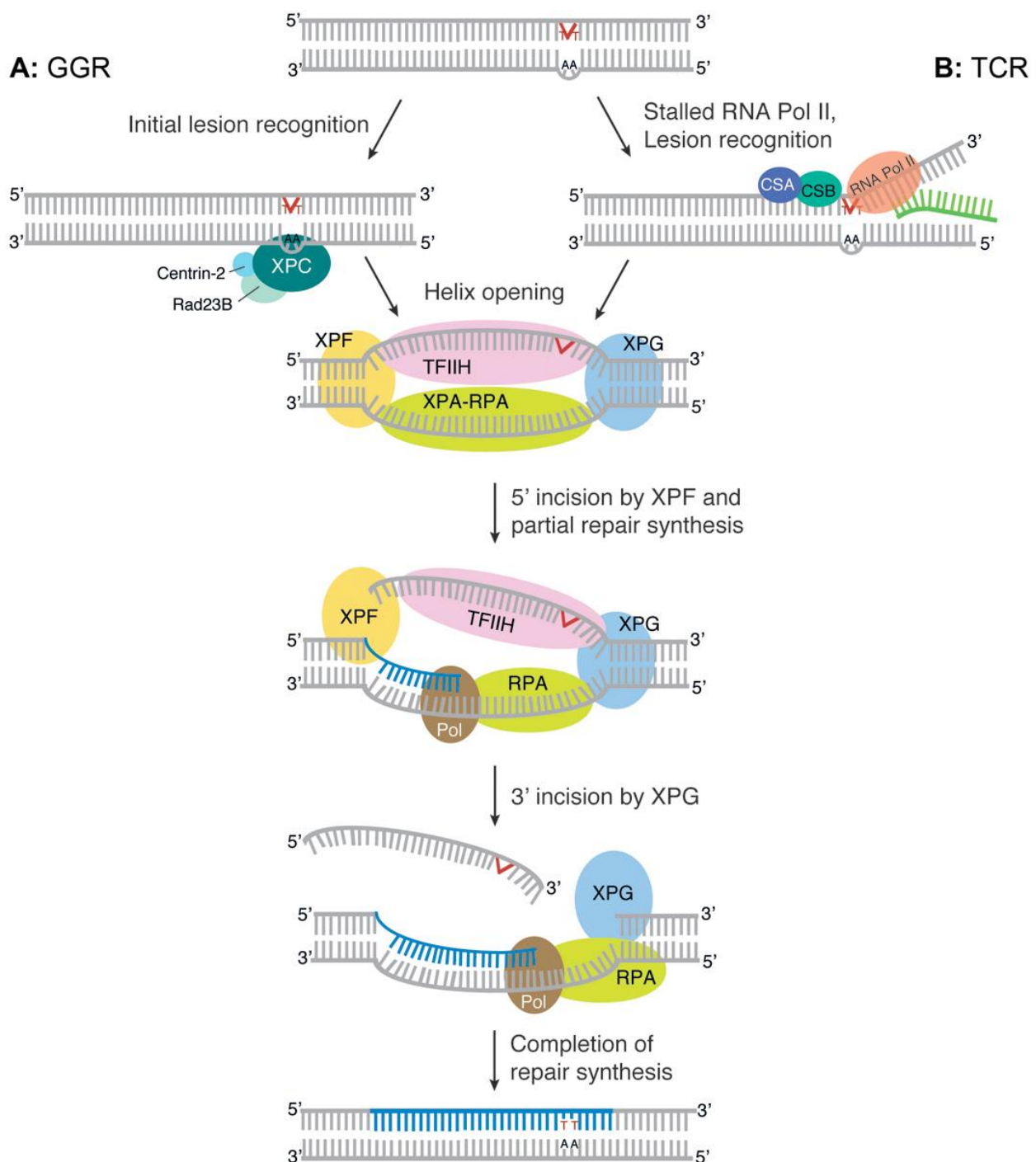


Figure 19 : les deux voies du NER : \*XPC

Xeroderma Pigmentosum group C protein; CSA : Cockayne syndrome protein A; CSB : Cockayne syndrome protein B; XPF : xeroderma pigmentosum group F protein; XPG : xeroderma pigmentosum group G protein; TFIIH : transcription factor IIH; XPA-RPA : xeroderma pigmentosum group A protein-replication protein A; Pol : DNA polymerase. (62)

Ainsi pour le **XPA** : Le produit du gène XPA joue un rôle crucial dans les deux voies du NER, et ce, à un stade très précoce du mécanisme de réparation puisqu'il est impliqué dans la

reconnaissance de la lésion. En effet, XPA est une protéine de liaison à l'ADN présentant une plus grande affinité pour l'ADN endommagée. Différents types de lésion à l'ADN tel que 6-4PPS (Photoproduits) et CPDs sont reconnus par XPA dont l'affinité est généralement corrélée au degré de distorsion de la double hélice d'ADN, causée par la lésion.

Par ailleurs, XPA entretient des relations étroites avec d'autres facteurs de réparation, ce qui permet la coordination de plusieurs facteurs et la poursuite du mécanisme de réparation. Ainsi, on observe des interactions protéines-protéines de XPA avec ERCC1, XPF, RPA, et TFIIH. Le rôle de XPA réside dans le positionnement correct de la machinerie de réparation au niveau de la lésion. (45, 57)

**XPC :** XPC est un facteur spécifique du NER global du génome (GG-NER). Dans le GG-NER, le complexe XPC-HR23B est responsable de l'étape de reconnaissance de la lésion, illustrant la première association entre des protéines de réparation et l'ADN endommagé. En plus de l'activité d'ouverture à proximité du dommage, XPC pourrait aider à la réparation de dommages oxydatifs de l'ADN. Il présente une haute affinité pour la molécule d'ADN, simple brin comme double brin, avec une préférence pour l'ADN endommagé par les rayons UV (18, 44, 54, 62, 89).

**XPE :** La protéine XPE (DDB2) combinée avec une autre protéine DDB1 forme un hétérodimère, qui, avec XPC, est impliqué dans la reconnaissance initiale des dommages à l'ADN induite par les UV dans des parties non transcrites du génome. (50)

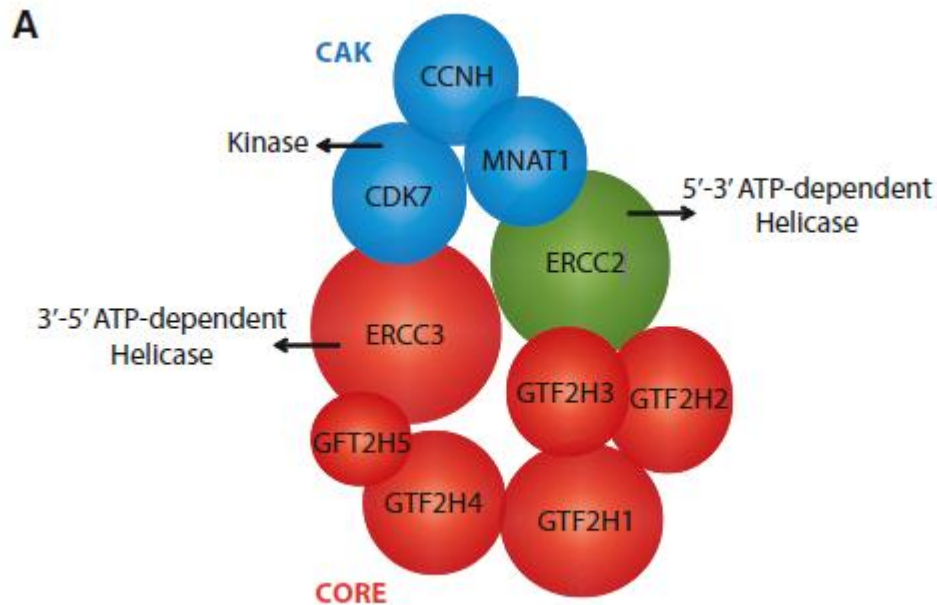
**TFIIH :** Après la phase de reconnaissance, les deux sous voies (GG-NER et TC-NER) utilisent un processus commun d'ouverture de l'ADN par le facteur de réparation (et de transcription) TFIIH.

Les patients atteints de telles pathologies sont prédisposés à l'apparition de cancer et au vieillissement prématuré mais aussi à de sérieux troubles mentaux et neurologiques. Ces phénotypes multiples sont la conséquence du double rôle que joue le TFIIH à la fois dans la transcription et dans la réparation de l'ADN.

En effet TFIIH est un facteur de transcription/réparation de l'ADN. Son action dans le NER, est assurée par un ensemble de sous-unités protéiques et notamment par les hélicases XPB et XPD. Ces hélicases sont composées de 7 motifs hélicases conservés (walker motif I, Ia, 11,111, IV, V, et VI) et leur structure est organisée en deux domaines d'helicase (HD1 et HD2).



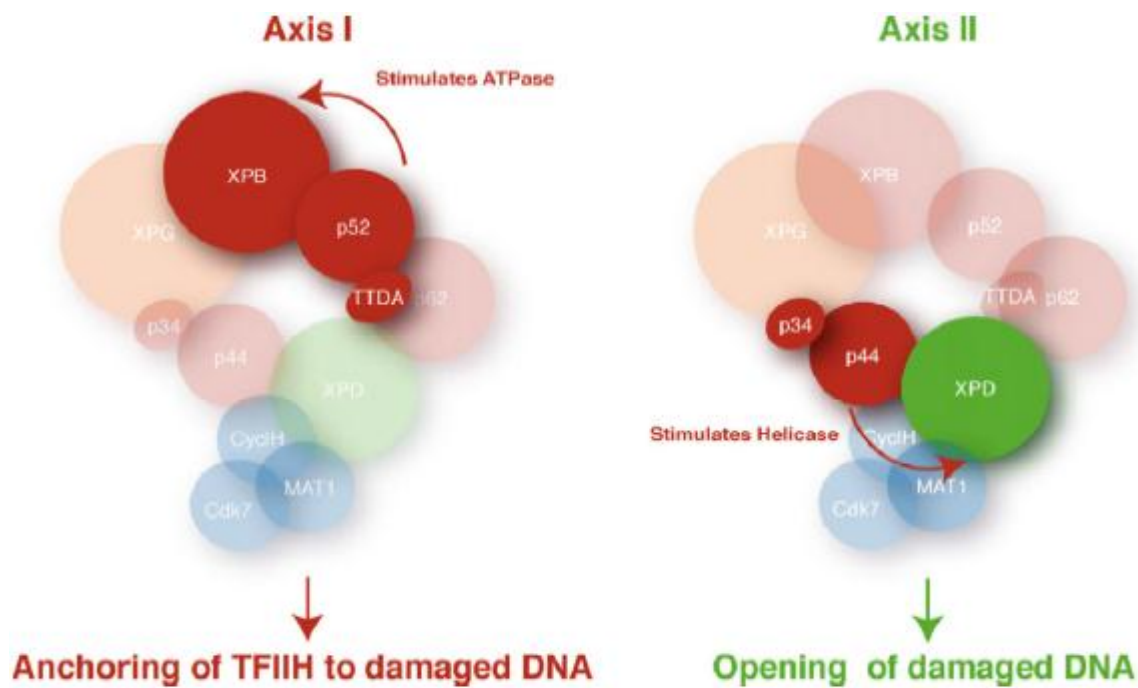
Alors que la plupart des hélicases sont des enzymes capables d'ouvrir une centaine de nucléotides en très peu de temps, paradoxalement, le mécanisme du NER nécessite deux hélicases au sein d'un même complexe pour ouvrir une trentaine de nucléotides de l'ADN de part et d'autre du dommage. Ceci est dû à XPB qui n'agit pas comme une hélicase conventionnelle. (21, 22, 23)



**Figure 20 : complexe CAK-TFIIH (A)**

**Le complexe CAK (en bleu) est couplé à la base du TFIIH (en rouge) par l'hélicase ERCC2 (XPD) (en vert) ; les sous unités : XRCC3 :(XPB), ERCC2 :(XPD) et GTF2H5 : (NTD-A)**

La fonction de TFIIH dans la réparation de l'ADN peut être divisée en trois étapes successives, l'accrochage («anchoring») du complexe à l'ADN, et l'ouverture (« opening») de la double hélice de part et d'autre de la lésion et l'incision. Ces étapes sont assurées par les sous-unités du complexe, notamment XPB, XPD et TTDA, qui régulent finement le mécanisme en exerçant leur activité les unes sur les autres. (21, 22, 23)



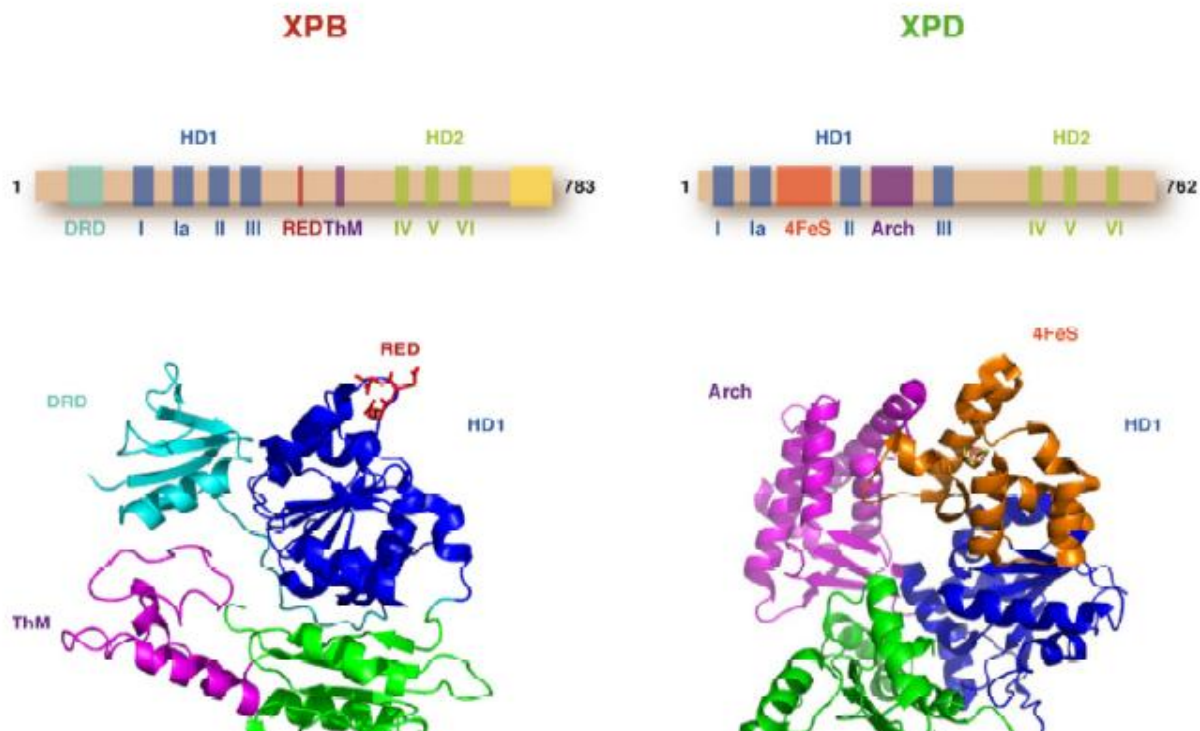
**Figure 21 : Etapes d'accrochage (« anchoring ») et d'ouverture (« opening ») assurées par TFIIF (23)**

Pendant la première étape, TTDA stabilise p52 dans le TFIIF et p52 stimule l'activité ATPase de XPB ce qui aura pour conséquence l'accrochage de TFIIF à l'ADN. Pendant la deuxième étape p34 stabilise p44 qui stabilisera l'activité hélicase pour ouvrir l'ADN.

**XPB :** XPB comporte deux motifs hélicase en plus des 7 motifs conventionnels (Figure 16) ; un motif conservé spécifique (RED) retrouvé entre les domaines HD1 et HD2 et un domaine Thumb qui se détache du HD2 pour se lier à l'ADN indépendamment de la séquence. Le rôle proposé pour XPB dans le NER passe par de nombreux changements conformationnels impliquant une hydrolyse d'ATP pour conduire à un rapprochement stérique du RED et du Thumb permettant ainsi l'accrochage du TFIIF à l'ADN. XPB est également impliqué dans l'étape d'incision en 5' par ERCC1-XPF qui par un mécanisme inconnu abouti à une déphosphorylation de l'acide aminé C-terminal de XPB (Figure 16).

**XPD :** XPD est une 5'-3' hélicase. L'introduction d'une mutation au sein de ses motifs ATPase et/ou hélicase abolit l'activité de réparation de l'ADN du TFIIF et l'ouverture de l'ADN autour du dommage. XPD permet le déroulement de l'ADN autour de la lésion afin de générer une structure ouverte de l'ADN qui permet le recrutement des endonucléases XPG et XPF. L'analyse cristallographique de XPD (Figure 16) met en évidence deux nouveaux domaines au sein même

du HD1 ; le domaine 4FeS dans la partie N-terminale de la protéine et le « Arch domain ». Ils confèrent à la protéine une nouvelle conformation dans l'espace.(55)



**Figure 22 : Représentation des facteurs XPB et XPD humain (23)**

## **2. Incision du fragment contenant la lésion**

L'étape suivante du NER est l'incision du brin endommagé de part et d'autre de la lésion. L'endonucléase XPG est chargée de l'incision en 3' alors que la coupure en 5' est assurée par l'hétérodimère XPF-ERCC1.

**XPG :** XPG est une endonucléase spécifique de la structure de l'ADN ayant une préférence pour la coupure d'ADN simples brins plutôt que des doubles. La présence de XPG est par ailleurs nécessaire au complexe XPF-ERCC1 pour l'incision de l'autre extrémité de la bulle de dénaturation. Dans ce cadre, XPG joue un rôle structural en plus de son activité endonucléase. Par ailleurs, il stabilise également le complexe TFIIH puisque son absence aboutit à une dissociation du complexe CAK et de la sous-unité XPD (24, 61, 89)

**XPF :** XPF joue le rôle d'endonucléase au sein du complexe XPF-ERCC1 (25). Le rôle d'ERCC1 dans le complexe est encore mal connu. Il a une action de stabilisateur de XPF (26) et réciproquement XPF stabilise ERCC1 (27) . ERCC1 contient un domaine de liaison à l'ADN, il

pourrait donc être responsable de la mise en place de XPF au bord de la bulle de dénaturation. XPF contient aussi un domaine de liaison à l'ADN, similaire à celui d'ERCC1 qui semble être inactif. De la même manière ERCC1 contient un domaine similaire à celui de XPF mais il est perturbé (28). Il est à noter que le complexe ERCC1- XPF est vraisemblablement impliqué dans plusieurs processus autres que le NER. : (56, 89)

### **3. Resynthèse et ligation du nouveau fragment**

Le fragment excisé lors du NER chez les mammifères est de l'ordre de 25 à 30 nucléotides selon la lésion (29, 30, 31)

En fonction des lésions, on observe généralement une légère variation dans la taille du fragment en raison de l'action de XPG et ERCC1-XPF qui ne coupent pas toujours exactement aux mêmes endroits.

La discontinuité est ensuite comblée par les ADN polymérases répliquatives  $\delta$  ou  $\epsilon$  (32), associées à la pince coulissante PCNA (33, 34)

Enfin, le fragment néo-synthétisé doit être lié au reste de la molécule. Cette ligation semblait être assurée par la ligase I, mais de plus récentes données indiquent qu'il s'agirait plutôt de la ligase III, avec son partenaire XRCC1, qui clôture le processus de NER.(35, 89)

### **Recombinaison homologue (homologous recombination repair [HRR]) (figure 6)**

Ce mécanisme est mis en jeu pour réparer les coupures double brin de l'ADN, en particulier celles créées par les radiations ionisantes. Il est mis en jeu après reconnaissance des lésions par des kinases jouant un rôle de « senseur » des lésions : ataxia telangiectasia mutated (ATM) et ataxia telangiectasia and Rad-3 related (ATR) [36].

Ces molécules sont susceptibles de reconnaître et de phosphoryler de nombreuses protéines : certaines sont directement impliquées dans la réparation, comme l'histone H2AX ; d'autres, comme checkpoint 1 et 2 (pour CHK1 et CHK2), sont impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire ; d'autres encore, comme murine double minute homolog 2 (MDM2), dans l'apoptose. La recombinaison homologue est un phénomène assez lent, car il utilise le chromosome non endommagé pour servir de matrice et assurer une réparation fidèle de l'ADN.

Un complexe protéique, appelé MRN car constitué des trois protéines meiotic recombination homolog 11 (MRE11), radiation response yeast homolog 50 (RAD50) et Nijmegen breakage syndrome 1 (NBS1) ou nibrine, est activé par phosphorylation par ATM et exerce une activité 3' exonucléasique.

Une série de protéines, RAD51, XRCC2, XRCC3, breast cancer protein 1 et 2 (BRCA1, BRCA2) sont impliquées dans la resynthèse de l'ADN lésé, qui est obtenue en recopiant la séquence homologue sur la chromatide soeur.

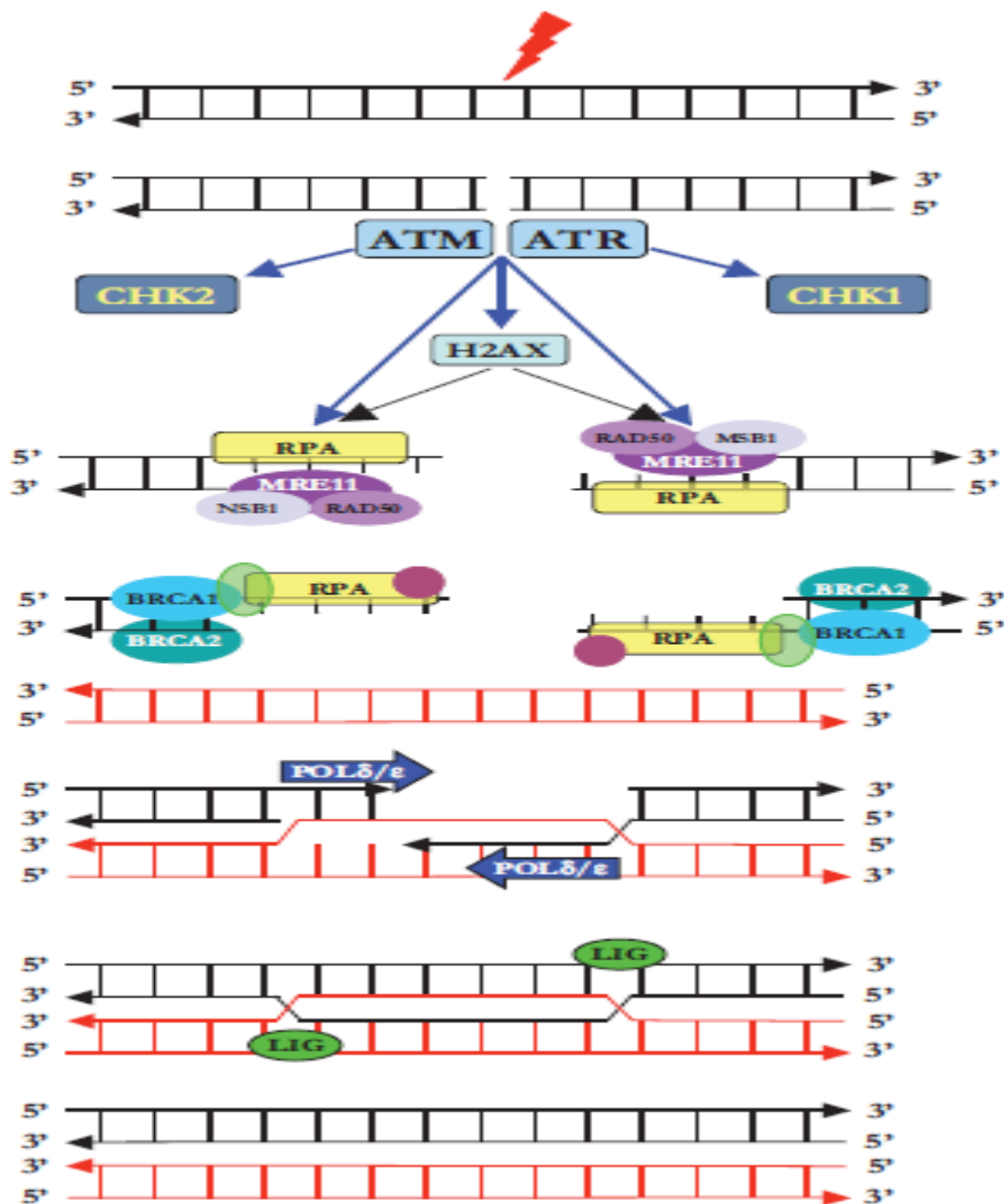


Figure 23 : Recombinaison homologue (HRR).

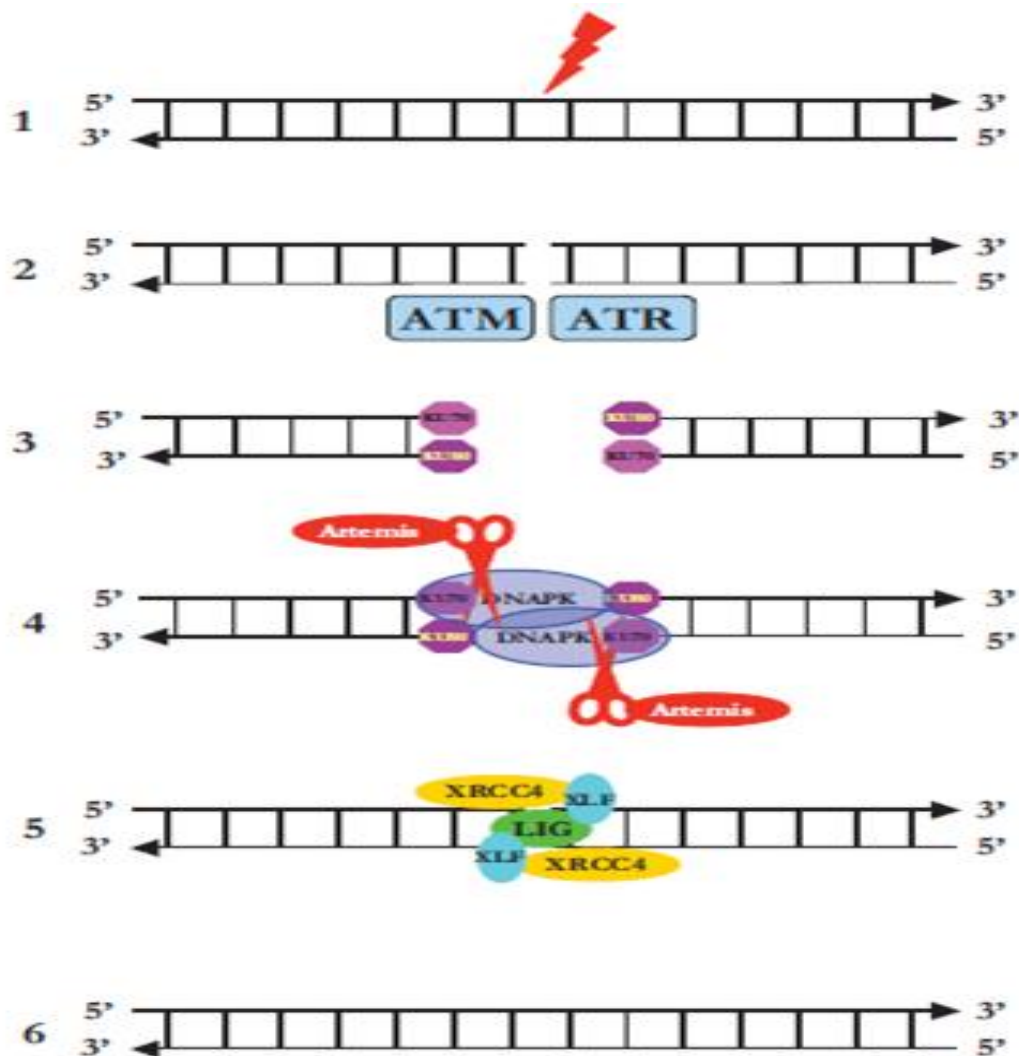
La formation de cassures double brin de l'ADN est détectée par des protéines senseurs de la famille des PIKK, ATM et ATR, qui phosphorylent un certain nombre de protéines effectrices, parmi lesquelles les kinases CHK1 et CHK2, qui contrôlent la progression dans le cycle cellulaire, l'histone H2AX qui joue un rôle essentiel dans le remodelage de la chromatine après endommagement de l'ADN, et le complexe MRN (MRE11, RAD50 et NBS1), qui exerce une activité 3' exonucléasique. Il se produit une résection des extrémités de l'ADN au niveau de la cassure. Une série de protéines, RAD51, XRCC2, XRCC3, BRCA1, breast cancer protein 1 et 2 (BRCA2) sont impliquées dans la resynthèse de l'ADN lésé, qui est obtenue en recopiant la séquence homologue sur la chromatide soeur, et une « invasion de brin » permettant d'induire la nouvelle synthèse en se servant du chromosome intact comme matrice. Cette voie, bien que complexe, minimise le nombre d'erreurs.(84)

Cette resynthèse, induite à partir des extrémités 3' de chaque brin, s'étend au-delà de la lésion et la restauration des fragments d'ADN originaux est permise par une enzyme spécifique appelée résolvasse. Les mutations de BRCA1 et BRCA2 sont rencontrées dans une proportion importante de cancers du sein à prédisposition héréditaire.

#### **Recombinaison non homologue (non-homologous end joining [NHEJ]) (figure )**

Dans cette réparation des cassures double brin, il y a une simple réassociation des extrémités séparées par la cassure . [37].

Ce processus est peu fidèle, car il peut introduire des délétions ponctuelles, mais c'est le principal mécanisme de réparation des cassures doublebrin chez l'homme. Les extrémités séparées sont reconnues par un complexe constitué de deux protéines, KU70 (ou XRCC6) et KU80 (ou XRCC5) et d'une autre kinase, la DNA-related protein kinase, catalytic subunit (DNAPKcs) qui active par phosphorylation une 3' exonucléase appelée Artemis ou DNA cross-link repair (DCLRE), qui prépare les extrémités coupées avant que la ligase 4, associée à une protéine XRCC4 et à un facteur XRCC4-like factor (XLF), ne vienne raccorder les deux extrémités séparées. Les défauts du NHEJ sont probablement liés à la survenue des anomalies chromosomiques qui caractérisent les hémopathies malignes (translocations, inversions, etc.).



*Figure 24 : Recombinaison non homologue (NHEJ).*

Cette autre voie de recombinaison, majoritaire chez l'homme, est aussi appelée recombinaison par jonction d'extrémités ou end joining. Elle consiste à raccorder les extrémités de la cassure et implique essentiellement les protéines du complexe DNA-PK (KU70, KU80) associé à la nucléase Artémis qui prépare les extrémités à raccorder. Une ligase, associée à la protéine XRCC4, réalise alors ce raccordement. Cette voie est plus rapide mais génère des erreurs d'insertion ou de délétion de quelques bases.(84)

L'inhibition des sérine/thréonine kinases de la famille phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase (PIKK) à laquelle appartiennent les kinases ATM, ATR et DNAPK, pourrait être un moyen de sensibiliser les cellules aux agents provoquant des cassures double brin de l'ADN, comme les inhibiteurs de topoisomérase II et les radiations ionisantes. [38].



La wortmannine et la caféine sont des composés peu sélectifs et actifs seulement à concentration élevée ; des agents plus sélectifs et plus actifs sont en cours d'étude. L'approche par ARN interférents ou par peptides à effet dominant négatif relève encore de l'expérimentation in vitro.

### **Les mécanismes de tolérance des lésions de l'ADN**

Les procaryotes comme les eucaryotes ont développé des mécanismes de tolérance des lésions de l'ADN, moins coûteux en énergie que leur réparation. Ils consistent en particulier chez les mammifères en une série d'ADN polymérases translésionnelles, chacune spécialisée dans le franchissement d'un type de liaison [39] : ADN polymérase  $\eta$  (POLH) pour les dimères de thymine créés par les UV, ADN polymérase  $\iota$  (POLI) pour les dommages oxydatifs, ADN polymérase  $\kappa$  (POLK) pour les adduits aromatiques, ADN polymérase  $\theta$  (POLQ) pour les sites abasiques, etc., certaines étant par ailleurs utilisées pour la resynthèse de l'ADN après réparation. Ces polymérases sont fortement mutagènes et la synthèse translésionnelle est utilisée par les tumeurs pour accroître leur niveau d'instabilité génomique. Leur expression est souvent altérée dans les cancers, tantôt diminuée (altérant en conséquence la synthèse réparatrice de l'ADN) et tantôt augmentée (favorisant alors l'accumulation de mutations). Des hélicases peuvent également participer à la synthèse translésionnelle d'ADN.

### **Le rôle de PARP1 dans la réparation de l'ADN**

La poly(ADP) ribose polymérase 1 (PARP1) est capable de se lier aux extrémités des cassures double brin de l'ADN lors de leur réparation par recombinaison ou lors de l'incision des sites abasiques par les endonucléases du BER. Cette enzyme catalyse la fixation, sur les résidus d'acide glutamique de protéines nucléaires, de polymères d'ADP-ribose provenant de l'hydrolyse du NAD<sup>+</sup> qu'elle catalyse également.

De nombreuses protéines ayant un rôle direct dans la réparation de l'ADN ou dans la régulation de la réponse aux dommages de l'ADN sont des substrats de l'activité de PARP1 : ATM, p53, KU70, KU80, DNAPK, XRCC1, MRE11, POLB, LIG3, TOP1, etc. La découverte du rôle de PARP1 dans la réparation de l'ADN par le système BER a conduit au développement d'inhibiteurs dans le but de potentialiser l'action des agents alkylants. [40, 41, 42].

Si des inhibiteurs de PARP1 sont associés au témozolomide, le BER est inhibé et il s'ensuivra une induction de la mort cellulaire indépendante de la méthylation de la guanine sur l'oxygène



6. De la même façon, ces composés sont susceptibles de potentialiser l'action des radiations ionisantes, productrices de coupures double brin, ou des inhibiteurs de topoisomérase I, générateurs eux aussi de coupures double brin lors du passage d'une fourche de réplication sur un complexe de clivage.

Une autre utilisation potentielle des inhibiteurs de PARP se situe au niveau des tumeurs ayant une déficience dans les mécanismes de réparation des coupures double brin : c'est le cas des cancers du sein ou de l'ovaire présentant une mutation invalidante des gènes BRCA1 ou BRCA2. [43].

## VI. Physiopathologie

### A. Physiopathologie générale

#### a. Radiation UV et dommages de l'ADN

La lumière du soleil, et plus précisément les rayons UV, sont une source de dommages importants pour l'ADN des cellules qui y sont exposées (cellules de la peau surtout). Par exemple, la formation de dimères de pyrimidines correspond à la formation de liaisons covalentes entre deux bases pyrimidiques adjacentes suite à une exposition à des agents mutagènes physiques tels que les rayons UV. Ces dimères de pyrimidines créent des distorsions de l'hélice d'ADN qui peuvent être fixés par l'action des UV et qui perturbent les mécanismes de transcription. (46)

#### b. Réparation de l'ADN endommagé

Une prise en charge efficace de ces dommages doit permettre aux cellules de conserver l'intégrité de leur ADN. Un système de réparation de l'ADN fonctionnel, capable de repérer, inciser, et réparer ces photoproduits (dipyrimidine UV-induites et autres formes de dommages à l'ADN) est nécessaire pour éviter les erreurs de réplication et par conséquent l'oncogenèse associée. Un de ces mécanismes de réparation de l'ADN est la réparation par Excision de Nucléotide ou NER (Nucleotide Excision Repair)

Le NER est le mécanisme défectueux chez les patients souffrant de XP (voir partie 1. Mécanismes de réparation de l'ADN). Ce mécanisme est assuré par un ensemble de protéines assurant chacune une fonction spécifique permettant le déroulement de chaque étape du processus. Lorsque l'un des maillons de cette chaîne de réparation est défaillant c'est tout le système qui est affecté. La conséquence d'un tel défaut est une mauvaise ou une absence de réparation de l'ADN endommagé par les rayons UV et donc les symptômes associés à cette mauvaise réparation : pathologies cutanées (zones particulièrement exposées aux UV) et les troubles neurologiques (dans certains groupes). c.

À l'origine du XP, des mutations dans les gènes de la réparation de l'ADN Sept gènes sont impliquées dans le mécanisme de réparation de l'ADN par NER et sont incriminés dans ce défaut de mécanisme de réparation de l'ADN. Les produits de ces 7 gènes (protéine XPA à XPG)

sont requis pour la réparation de l'ADN endommagé et jouent un rôle clé dans l'une ou l'autre des voies du NER, GG-NER (Global Genome – NER) ou TC-NER (Transcription Coupled – NER).

XPA, XPE et XPC, par exemple, sont impliqués dans la phase de détection du dommage alors que XPB et XPD sont requis pour l'ouverture de la double hélice. Les protéines XPG et XPF, elles, sont des endonucléases requises pour la coupure de la portion du brin endommagé permettant ensuite la resynthèse d'un nouveau brin par XPV et sa ligation par l'ADN ligase III. Un huitième gène peut être à l'origine de XP, il s'agit du gène XPV, pour XP Variant. Le produit de ce gène, XPV, également appelé DNA pol $\eta$ , n'est pas impliqué dans le NER directement mais dans le mécanisme de resynthèse par réplication de l'ADN endommagé. En effet, la polymérase XPV (ou polH) est chargée de synthétiser le nouveau brin après excision du brin endommagé.

Ainsi, on dénombre huit groupes de complémentation chez les patients souffrant de XP qui correspondent aux gènes mutés responsables de leur pathologie (XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, ou XPV). En effet, les huit gènes correspondants, situés sur des chromosomes différents, entraînent un Xeroderma Pigmentosum lorsqu'ils sont mutés. En fonction du gène touché, des tableaux cliniques différents sont observés. La fréquence d'apparition d'une mutation varie également en fonction des gènes. En effet, à titre d'exemple, XPA est un groupe relativement fréquent alors que XPE est plutôt rare (104). De la même manière, en fonction du groupe, le tableau clinique et la sévérité de la pathologie sont variables (XPG est une atteinte sévère alors que XPF est plutôt moyenne) (104) (voir Tableau 7 ci-dessous).

Il est à noter qu'un schéma de nomenclature spécifique est proposé pour les gènes humains de la réparation de l'ADN (105):

- Pour les gènes de Xeroderma Pigmentosum, le C final pour « Complémentation » est omis alors qu'il est maintenu pour les gènes de l'Excision Repair Cross Complementing (ERCC)

- Lorsqu'un gène ERCC est identifié comme étant strictement identique à un gène de Xeroderma Pigmentosum (XP), du syndrome de Cockayne (CS) ou de la Trichothiodystrophy (TTD), le nom est éventuellement remplacé par le nom de gène XP, CS ou TTD. C'est le cas par exemple des gènes ERCC2, ERCC3 et ERCC6 qui sont respectivement devenus XPD, XPB et CSB.

Le Tableau 3 ci-après présente brièvement les huit groupes de complémentation au sein desquels se répartissent les patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum, ainsi que les phénotypes et fréquences associés.

**Tableau 3 Différentes classes de XP classiques (106)****Les huit types de XP diffèrent légèrement par leurs symptômes et leur sévérité**

Groupe	Phénotype	Fréquence
<b>XPA</b>	Forme très sévère avec anomalies neurologiques importantes	25%
<b>XPB</b>	Très rare (moins de 10 cas dans le monde), recouvrement avec le syndrome de Cockayne.	Très rare (- de 10 cas au monde)
<b>XPC</b>	Forme la plus fréquente, absence de problèmes neurologiques.	25%
<b>XPD</b>	Très hétérogène, toujours accompagné d'anomalies neurologiques plus ou moins importantes.	15%
<b>XPE</b>	Rare. Symptômes relativement légers sans troubles neurologiques	Rare
<b>XPF</b>	Forme concernant presque exclusivement la population japonaise. La réparation de l'ADN est totale mais extrêmement lente	6 %
<b>XPG</b>	Très rare, elle ne concerne que quelques personnes, recouvrement avec le syndrome de Cockayne.	6% Très rare
<b>XPV</b>	Symptômes en fonction du type de peau. Pas d'affection neurologique	21%

Par ailleurs, en plus de la défaillance des gènes de réparation, les radiations UV-B présentent un effet immunosuppresseur qui peut également être impliqué dans la pathogénèse de Xeroderma Pigmentosum. Bien que les symptômes typiques d'une défaillance immunitaire, telles que les infections multiples, ne sont généralement pas observées chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum, plusieurs anomalies immunologiques ont été décrites

dans la peau des patients atteints de XP (104). En effet, des études de la peau de patients atteints de xeroderma pigmentosum ont montré un important épuisement des cellules de Langerhans induit par le rayonnement UV. Divers autres défauts de l'immunité à médiation cellulaire ont également été rapportés chez des cas de patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum. Ces défauts incluent une diminution de la réponse cutanée aux antigènes de rappel, une diminution de taux lymphocytes T-helper circulants, une diminution de la réponse proliférative des lymphocytes aux mitogènes, la diminution de la production de l'interféron dans les lymphocytes, et une réduction de l'activité des cellules tueuses (104).

Dans la suite de ce chapitre, une description de chacun des 8 groupes de complémentation de Xeroderma Pigmentosum est proposée en fonction des données disponibles de la littérature. Les groupes les plus fréquents (XPA et XPC notamment) sont les groupes pour lesquels on dispose de données bibliographiques en plus grande quantité.

## **B. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation A**

Le groupe de complémentation A (XPA) correspond à une forme sévère de Xeroderma Pigmentosum. Sa prévalence globale est inconnue mais il représente 25% de tous les cas de XP et il s'agit de la forme la plus courante de XP au Japon . Les patients souffrant de XPA présentent les lésions typiques du XP (photosensibilité de la peau avec sensation de brûlure, taches de rousseur, et cancers de la peau) associées à des anomalies des troubles du système nerveux central et périphérique , parfois très sévères (détérioration cognitive, dysarthrie, troubles de l'équilibre, aréflexie). Des retards de croissance et du développement sexuel peuvent également être observés chez ces patients. La connaissance du gène XPA permet la compréhension de la maladie dont souffrent les patients XPA, il est décrit dans la suite de ce chapitre. (45, 57, 105)

### **a. Le gène XPA**

Le gène XPA code pour une protéine impliquée dans les phases préliminaires (reconnaissance et incision du dommage) du mécanisme de réparation de l'ADN par excision de nucléotide (NER)

#### **• Histoire de la localisation du gène**

En 1984, grâce à l'utilisation de cellules hybrides hamster/humaine, de constitutions chromosomiques différentes, l'équipe de Keijzer (106), excluait la possibilité du lien du gène XP au chromosome X, contrairement à ce qui était supposé jusqu'alors (107), et constatait un lien avec le chromosome 1q.

En 1987 la même équipe travaillait sur la fusion de cellules humaines, de cellules de hamster

chinois ou de cellules hybrides hamster chinois/homme avec des cellules XPA irradiées aux UV et mesurait le taux de synthèse non programmée d'ADN (indicateur de la réparation de l'ADN, voir chapitre « Diagnostic ») (108). Les résultats de cette étude montraient que le taux de synthèse d'ADN non programmée dans les noyaux augmentait immédiatement après la fusion des cellules. Ceci évoquait une compensation du défaut de réparation de l'ADN par les cellules non XPA.

Les résultats obtenus lors de la même étude après fusion de cytoplastes isolés à partir d'un groupe de 26 hybrides hamster chinois/humain montraient que le chromosome 1q42q contenait des informations génétiques nécessaires à la correction rapide du défaut XP. Cependant, la compensation fut également observée avec des cytoplastes issus d'une cellule hybride faite à partir d'une cellule de hamster chinois et d'une cellule XP contenant le chromosome 1 humain, ce qui suggérait que le facteur de correction se composait à la fois de composants hamster chinois et de composants humains et que le gène localisé sur le chromosome 1 n'était peut être pas le gène muté chez les patients XP du groupe A.

Par ailleurs, en 1992, une autre équipe observait une complémentation partielle dans des cellules du groupe XPA par un gène localisé sur le chromosome humain 8 (109)

Finalement, la localisation du gène sur le chromosome 1 n'a jamais été confirmée (110) et le gène a ensuite été localisé sur le chromosome 9 grâce à des analyses de cytogénétiques et des analyses en Southern blot.

- **Clonage du gène**

En 1989 et 1990, une équipe clone un gène de souris capable de restaurer la résistance aux UV de deux lignées cellulaires issues de patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum du groupe A, alors qu'aucune correction n'était observée chez les patients XP des autres groupes. Les chercheurs conclurent alors qu'ils avaient cloné le gène homologue du gène mutant chez les patient XPA (111,112).

En 1989, la même équipe clonait l'ADNc humain correspondant. L'étude montre que la protéine résultante, longue de 273 acides aminés, présente 95% de similitude avec la protéine murine, qu'elle contient plusieurs hélices alpha et des motifs en doigt de zinc supposant la liaison de la protéine à l'ADN. L'expression de l'ADNc de XPA a rendu plusieurs cellules de patients XPA résistantes aux UV alors que ce ne fut pas le cas avec d'autres groupes de complémentation (113). Deux ARNm ont été décrits dans des cellules humaines normales (1.31.4 kb et 1.01.1 kb). L'analyse de leurs séquences a permis l'identification d'une protéine XPA tronquée susceptible

d'être traduite à partir d'un ATG présent en position 176, et possédant les fonctions suffisantes pour restaurer partiellement la réparation de l'ADN, défectueuse dans les cellules XPA (113).

Plus tard, en 1991, une autre équipe (115), comparait le gène XPA humain avec les gènes homologues du poulet, de *Xenopus laevis* et de la *Drosophila melanogaster*. Ils observèrent un haut niveau de conservation du gène dans la partie COOH terminale où la fréquence d'acides aminés qui joue un rôle dans la fonction de la protéine est de 50%.

Enfin, en 1992, l'équipe de Bankmann (116) caractérisait le gène RAD14 chez la levure et découvrait qu'il code pour un résidu protéique hautement hydrophile contenant des structures en doigt de zinc présentant beaucoup de similitude avec la protéine codée par le gène XPA humain. Il a ensuite été montré, au cours de nouvelles études impliquant une délétion du gène, que le gène RAD14 est un gène absolument requis pour l'étape d'incision de l'ADN.

- **Structure du gène**

Le gène XPA contient 6 exons (117). Des études de mutagenèse dirigée montrent que le signal de localisation nucléaire se trouve sur l'exon 1 alors que les exons 2 à 6 sont essentiels à la fonction de réparation de l'ADN. Quatre cystéines formant une structure en doigt de Zinc ainsi qu'un groupe de glutamate dans la région codée par l'exon 2 sont également reconnues comme jouant un rôle important dans la réparation de l'ADN (118).

- **Cartographie**

Le transfert du chromosome 9 humain à des lignées cellulaires hybrides humaines/murines a permis à l'équipe de Kaur et Athwal (111) en 1989 de compenser le défaut de réparation de l'ADN dans des cellules XPA.

Le transfert microcellulaire d'un chromosome simple réarrangé à partir d'une cellule somatique hybride humaine-murine permet en effet la complémentation spécifique de la sensibilité aux UV et de la réparation de l'ADN, défectueuse dans les cellules XPA (119). Des analyses cytogénétiques, et des analyses Southern blot permettent ensuite la localisation du gène XPA sur le chromosome 9.

D'autres études de fusion microcellulaire montrent également que le transfert du chromosome 9 humain permet de compenser la sensibilité aux UV des cellules XPA (120). En 1990 une équipe (113) localise les gènes XPAC (Xeroderma Pigmentosum group A Complementing) humain et

murin respectivement en 9q34.1 et 4C2 grâce à l'hybridation *in situ*.

Il est intéressant de noter par ailleurs que, comme le gène XPA, le gène du syndrome de cellules basales Naevus, le gène de l'épithélium malpighien et le gène du groupe C de l'anémie de Fanconi sont tous localisés sur le chromosome 9, sur le même locus 9q22.3q31 (121).

- **Fonction**

En 1994, une équipe montre que la protéine XPA s'associe de manière très spécifique au facteur ERCC1 (122), ce qui suggère qu'une fonction possible de la protéine XPA est la prise en charge voire l'orientation du complexe d'excision, et notamment le facteur ERCC1, vers le site endommagé de l'ADN.

L'association de XPA à ERCC1 est une étape indispensable au mécanisme de réparation de l'ADN par NER et l'objectif de cette interaction est très probablement le recrutement du complexe d'excision ERCC1 sur le site du dommage (123).

La protéine XPA forme en fait un complexe trimère avec les facteurs ERCC1 et ERCC4 (XPF), qui participe à la fois à la reconnaissance du dommage et aux activités d'excision (124).

Par ailleurs, la réparation par excision d'adduits d'ADN volumineux, tels que ceux formés par le cisplatine (agent de chimiothérapie), semble être médiée par un ensemble de protéines, et notamment XPA et ERCC1 qui sont impliquées dans la reconnaissance des dommages à l'ADN ainsi que l'excision du brin endommagé. En effet, une étude réalisée sur 28 patientes souffrant de cancer de l'ovaire montre que les taux d'ARNm de ERCC1 totaux, d'ARNm transcrit de ERCC1 et d'ARNm de XPA, contenus dans les tissus malins récoltés avant l'administration de sels de platine (chimiothérapie) sont plus élevés dans les tissus issus de tumeurs cliniquement résistantes au traitement (activité de réparation plus importante) que dans les tissus tumoraux sensibles au traitement (activité de réparation moindre) (125).

L'assemblage du complexe NER dans les cellules humaines normales et dans les cellules humaines où la réparation est déficiente (XP) peut être décrit grâce à l'utilisation d'une technique d'irradiation locale aux ultraviolets associée au marquage d'anticorps fluorescents (126). Le complexe de reconnaissance du dommage XPC/HR23B (RAD23B) est essentiel pour le recrutement des facteurs ultérieurs du NER entrant dans la composition du complexe de pré- incision, et notamment le facteur de réparation TFIIH (126). Le facteur XPA, lui, semble s'associer au complexe relativement tard. Il est nécessaire pour l'ancrage de ERCC1 et XPF, et peut-être



essentiel pour l'activation de l'endonucléase de XPG (126). Ces données donnent un aperçu de l'ordre des composants intervenant dans le NER, et mettent en évidence le double rôle de XPA ainsi que le concept d'un assemblage séquentiel des protéines de réparation sur le site du dommage plutôt qu'un réparosome pré-assemblé.

#### **b. La maladie XPA**

La maladie XPA, dont la transmission, comme pour tout les groupe de XP, est autosomique récessive, est provoquée par des mutations dans le gène XPA (locus 9q22.3), impliqué dans la vérification et l'incision des dommages lors de la réparation par excision de nucléotides (NER) (127).

##### **• Tableau clinique**

La plupart des patients du groupe XPA, forme relativement fréquente de XP (25% de la totalité des cas et forme la plus fréquente au Japon), montre une atteinte des systèmes nerveux central et périphérique en plus des lésions cutanées (107).

Une étude a été menée en 1994 sur 132 patients souffrant de XP (128). 70% des patients présentaient des tumeurs cutanées malignes avec un âge médian d'apparition de 8 ans. 57% présentaient des carcinomes basocellulaires ou spinocellulaire et 22% avaient un mélanome. La fréquence des mélanomes, comme la fréquence des cancers de la peau sans mélanome, des cancers oculaires antérieurs, et des cancers de la langue, était 1000 fois supérieure chez les patients de moins de 20 ans. Chez les patients atteints de XP, comme dans la population générale, la distribution anatomique des mélanomes était différente de celle des cancers cutanés autre que mélanome. Cette observation montre que la réparation de l'ADN joue un rôle majeur dans la prévention des cancers cutanés au sein de la population générale, et que l'exposition au soleil est responsable de l'induction des mélanomes et cancers cutanés sans mélanome chez les patients atteints de XP.

##### **• Génétique moléculaire**

En 1990 une équipe identifie une mutation homozygote du gène XPA dans plusieurs lignées cellulaires issues de patients Japonais du groupe XPA (113).

Plus tard, en 1995, de nouvelles mutations, délétion et insertion, sont rapportées au sein d'une famille dont les deux filles, malades XPA, avaient été précédemment identifiées comme homozygote (129). Une de ces mutations est une délétion de 20 paires de bases dans l'exon 4,

l'autre est l'insertion d'une adénine dans l'exon 5 dans une région normalement composée de 6 adénines. La délétion de 20 nucléotides est par ailleurs identifiée comme provenant de l'allèle maternel.

De manière générale deux sous groupes de patients XPA peuvent alors être constitués faisant la distinction entre les patients porteurs d'une mutation homozygote et les patients porteurs de mutation hétérozygote composée (130) (131).

- **Corrélation Génotype/phénotype**

Une analyse de mutation réalisée en 1998 sur des lignées de cellules XPA issues de 19 patients Américains et Européens, a permis la mise en évidence d'une corrélation entre le phénotype des patients et leur génotype .

La plupart des mutations observées lors de cette étude sont des délétions et des mutations du site d'épissage déjà observées chez d'autres patients XPA dans l'exon 3, l'intron 3 ou l'exon 4 provoquant un décalage dans le cadre de lecture correspondant à la région de liaison à l'ADN.

Une nouvelle mutation, mutation ponctuelle au sein de l'intron 3 a cependant été mise en évidence. Elle provoque l'apparition d'un nouveau site accepteur d'épissage susceptible de rentrer en compétition avec le site original accepteur d'épissage.

Les patients présentant les mutations au sein du domaine de liaison à l'ADN sont les patients présentant les tableaux cliniques les plus sévères souvent associés à des complications neurologiques. Le phénotype des patients porteurs de mutation dans le domaine C terminal de la protéine, qui interagit avec le facteur de transcription TFIIH, présentent en revanche des tableaux cliniques moins sévères (maladie de peau bénigne).

Enfin, la rareté des mutations faux-sens naturelles dans le domaine de liaison à l'ADN de XPA suggère que les changements d'acides aminés peuvent être suffisamment tolérés. Les patients peuvent alors présenter des symptômes bénins et échapper à la détection.

### **C. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation B (ERCC3)**

Le groupe de complémentation B (XPB) est un sous-type extrêmement rare de Xeroderma

pigmentosum. Cette maladie autosomique récessive est décrite chez moins de 10 familles (127). Certains patients XPB présentent les caractéristiques classiques du XP (photosensibilité de la peau avec brûlures et taches de rousseur, tumeurs cutanées et oculaires) avec une gravité variable et de légères anomalies neurologiques. D'autres combinent les caractéristiques classiques du XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du syndrome de Cockayne (CS) telles que petite taille, perte d'audition bilatérale et hyperréflexie (complexe XP/CS). XPB est due à des mutations dans le gène XPB (ERCC3), impliqué dans le mécanisme de réparation par excision de nucléotides (NER) (84).

#### a. Données cliniques

En 1974 est décrit le cas d'une patiente souffrant de Xeroderma Pigmentosum groupe B. Il s'agit du premier patient identifié dans le groupe de complémentation XPB. Elle présentait les symptômes classiques de XP, dont une sensibilité extrême à la lumière du soleil, des anomalies de pigmentation et des cancers cutanés multiples. Parallèlement on observait chez cette patiente des caractéristiques très sévères du syndrome de Cockayne, notamment nanisme, visage de taille réduite, surdité neurosensorielle, microcéphalie, retard mental sévère, microphthalmie, cataracte, atrophie optique, dégénérescence rétinienne pigmentaire, hyperréflexie, ataxie, diminution des vitesses de conduction nerveuse, ventricules cérébraux élargis, calcifications basales des ganglions et développement sexuel immature. Le suivi de cette patiente a été décrit plus tard dans une étude menée en 2006 sur plusieurs patients XP (132), elle a présenté de très nombreuses tumeurs cutanées avant l'âge de 18 ans et est décédée à l'âge de 33 ans de maladie cardio-vasculaire.

Dans la même étude en 2006, le cas de deux sœurs adultes était rapporté (132). Elles présentaient une forme relativement bénigne de XPB sans manifestation majeure du syndrome de Cockayne. Chacune présentait les caractéristiques connues de XP : sensibilité au soleil, troubles de la pigmentation sous forme de taches de rousseur, multiples carcinomes basocellulaires et mélanomes oculaires malins. La seule manifestation neurologique était une surdité progressive ayant débuté dans l'enfance chez les deux sœurs et une ataxie cérébelleuse chez seulement l'une d'entre elles. Les deux sœurs étaient de taille normale et ont donné naissance à des enfants sains.

#### b. Génétique moléculaire

Des études sur des cellules dérivées de patients ont montré une diminution des taux de

réparation d'ADN et une diminution des niveaux de protéines XPB. L'analyse génétique a identifié une hétérozygotie composée de 2 mutations dans le gène ERCC3. Chaque parent est hétérozygote pour l'une des mutations (132).

En 1993, le cas de deux frères présentant le complexe XPB/Syndrome de Cockayne a été décrit (133). Le taux de synthèse d'ADN non programmée induite par les UV (technique de diagnostic de XP, voir le chapitre « diagnostic ») n'était que de 5% par rapport à la normale, alors que les deux frères de 38 et 41 ans n'ont développé aucun cancer de la peau. Ils étaient par ailleurs de petite taille, et présentaient une surdité, une rétinite pigmentaire et une dégénérescence neurologique.

L'année suivante, en 1994, une équipe (134) présentait le tableau suivant comparant les données cliniques de ces deux frères avec des caractéristiques combinant celles de XP et CS avec des patients d'autres groupes de complémentation: XPD (278 730) et XPG (278780).

**Tableau 4 : comparatif des caractéristiques cliniques de XP et CS (134)**

Feature	CS <sup>a</sup>	XP <sup>b</sup>	XPCS2 <sup>c</sup>	XPCS1/2LV <sup>d</sup>	XP11BE <sup>e</sup>	XPCS1/2BA <sup>f</sup>
<b>Cutaneous:</b>						
Photodermatitis .....	+	++	++	++	++	++
Pigmentation abnormalities .....	-	++	++	-	++	+
Skin cancer .....	-	>1,000 times	+(2 years)	-	+(18 years)	-(>40 years)
<b>Neurologic:</b>						
Primary defect .....	Demyelination	Degeneration	Demyelination	Unknown	Demyelination	Demyelination
Ganglia calcification .....	+	-	Unknown	+	+	-
Psychomotor retardation .....	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	+/- <sup>h</sup>
Hearing impairment .....	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	+/- <sup>h</sup>
Reflexes .....	Hyper	Hypo	Hyper	Unknown	Unknown	Hyper
Retinal pigmentation .....	+	-	+	+	+	+
<b>Developmental:</b>						
Dysmorphic dwarfism .....	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	- <sup>i</sup>
Immature sexual development ...	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	+
Microcephaly .....	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	-
<b>Biochemical/cellular:</b>						
UDS (% of control) .....	100	1-50	30-50	<5	5-10	5-10
UV sensitivity (in situ) <sup>j</sup> .....	Moderate	Severe/moderate	Unknown	Severe	Severe	Severe

NOTE.—Status of features is as follows: + = presence of symptom; ++ = severe phenotype; and - = absence of feature.

<sup>a</sup> Nance and Berry (1992).

<sup>b</sup> Robbins et al. (1991).

<sup>c</sup> XP-D (Vermeulen et al. 1991).

<sup>d</sup> XP-G (Vermeulen et al. 1993).

<sup>e</sup> XP-B (Robbins et al. 1974).

<sup>f</sup> XP-B (present study).

<sup>g</sup> Absent in classical XP; present in XP with neuropathology.

<sup>h</sup> Present, but relatively late onset.

<sup>i</sup> Weight and height not as low as in CS, but at the 3d percentile.

<sup>j</sup> Colony survival after UV irradiation, compared with control cells.

Chez un patient présentant le complexe XPB/syndrome de Cockayne, l'équipe de Wenda identifiait en 1990 une mutation hétérozygote du gène ERCC3(XPB) (135). Plus tard, en 2006, une deuxième mutation pathogène sur ERCC3(XPB) était identifiée chez ce patient (132).

De même chez les deux frères présentant le complexe XPB/syndrome de Cockayne décrits plus haut (133), l'équipe de Vermeulen en 1994 identifiait une mutation hétérozygote du gène ERCC3(XPB) (134). L'étude de 2006 met également en évidence l'existence d'une deuxième mutation pathogène sur le gène ERCC3 (132).

Par ailleurs, dans la même étude de 2006, l'équipe observe un phénotype plus sévère du complexe XPB/syndrome de Cockayne chez les patients présentant des mutations non-sens sur les deux allèles du gène ERCC3(XPB) par rapport à ceux porteurs d'une mutation faux-sens partiellement active sur au moins 1 allèle du gène ERCC3(XPB).

La protéine mutante identifiée par l'équipe de Wenda en 1990 fut étudiée en 1996 par une autre équipe (Hwang et al.) (136).

La protéine XPB fut alors décrite comme une sous-unité du facteur de transcription IIH (GTF2H1). Lors de cette étude, les cellules mutantes GTF2H1, isolées du patient, montraient une activité hélicase de XPB de 3 à 5 fois inférieure à la normale et une diminution de l'activité ATPase ADN-dépendantes, ce qui a entraîné un sévère défaut de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER) (-5 à 10% par rapport au type sauvage). Une diminution significative de l'activité de transcription fut également observée. Le patient combinait les signes cliniques de XP et du syndrome de Cockayne, ce qui était compatible avec un défaut de réparation de l'ADN combiné avec un défaut de la transcription. Les caractéristiques typiques de XP telles que la sensibilité au soleil, les anomalies de la pigmentation, et une prédisposition au cancer étaient compatibles avec un défaut de NER, alors que le nanisme, les défauts de neuro-myélination, la surdité, et l'altération du développement sexuel pouvaient être dues à la transcription diminuée à l'origine du syndrome de Cockayne.

#### D. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation C

Le groupe de complémentation C (XPC) est le sous-type le plus fréquent de Xeroderma pigmentosum dans la population caucasienne. Les patients XPC représentent environ 25% de tous les cas de XP et plus de 50 cas de XPC ont été rapportés dans la littérature (127). Les patients atteints de XPC présentent des lésions de la peau typiques du XP (taches de rousseur progressives, sécheresse de la peau, cancers de la peau, tumeurs malignes oculaires), mais en général ils ne présentent aucunes réactions aiguës au soleil (types coup de soleil). Par ailleurs, les patients XPC ne souffrent pas de troubles neurologiques. La maladie est due à des mutations dans le gène XPC (locus 3p25) (18, 127), impliqué dans la reconnaissance des dommages à l'ADN lors de la réparation par excision de nucléotides (NER). La transmission, comme pour tous les groupes de XP, est autosomique récessive.

##### a. Le gène XPC

###### • **Description et clonage**

Le gène XPC code pour une protéine dont la fonction est de détecter les dommages de l'ADN lors de la première étape de l'une des deux voies de réparation de l'ADN par excision de

nucléotide, il s'agit de la voie dite de GG-NER pour « Global Genome Nucleotide Excision Repair » (137) (126).

En 1987 une équipe réussissait à corriger la sensibilité aux UV d'une lignée cellulaire du groupe Xeroderma Pigmentosum C (XPC) par transfection d'ADNc à partir d'une bibliothèque d'ADNc humain issus de fibroblastes.

En 1991 une autre équipe conçut un système simple et très efficace d'expression d'ADNc pour une utilisation dans les cellules humaines (138). Plus tard, en 1994, la même équipe utilisait ce système pour isoler un clone d'ADNc capable de restaurer la sensibilité aux ultraviolets et la synthèse d'ADN non programmée (technique de diagnostic de XP, voir le chapitre « diagnostic ») de cellules XPC à des niveaux normaux (18, 44, 54, 62, 139). Il a ensuite été découvert que le clone du gène XPC codait une protéine fortement hydrophile composée de 823 acides aminés et présentant une homologie relative avec le produit du gène de réparation d'ADN chez la levure, RAD4. Le transcrit du gène XPC était indétectable par Northern blot dans la plupart des lignées de cellules XPC examinés.

- **Cartographie**

Une cartographie du gène XPC a été proposée en 1994 par hybridation de cellules somatiques. Elle prévoyait une localisation du gène sur le chromosome 3 au locus 3p25. Même si il est étroitement lié au gène RAD23B chez l'homme, l'homologue murin de RAD23B, lui, est situé sur le chromosome 4 et l'homologue murin de XPC sur le chromosome 6 (44, 140). La déconnexion physique des gènes chez la souris va à l'encontre d'une signification fonctionnelle de la co-localisation de ces gènes chez l'homme.

L'hybridation *in situ* fluorescente, montre par ailleurs que les gènes XPC et hHR23B, dont les produits forment un complexe étanche, sont co-localisés sur le chromosome 3p25.1 (140). L'électrophorèse en champ pulsé a révélé que les 2 gènes peuvent même partager un fragment de restriction Mlul d'environ 625 ko.

- b. **La maladie XPC**

- **Données cliniques**

Dans une publication de 1984, une équipe observait déjà que les patients du groupe de complémentation C pouvaient être particulièrement sujets aux mélanomes malins (141).

Plus tard, en 1993, était décrit le cas de 2 patients XPC, dont le diagnostic était confirmé par analyse génétique (54, 142). Les lignées cellulaires provenant de ces patients étaient moins sensibles à l'irradiation UV par rapport à 4 autres lignées cellulaires, et présentaient un niveau de l'ARNm XPC proche de la normale. Le diagnostic XP du patient a été posé à la naissance. Très tôt, il a ainsi pu bénéficier d'une protection rigoureuse vis à vis des rayons du soleil, à tel point que, jusqu'à l'âge de 13 ans, le patient n'a présenté aucune tumeur maligne. Son grand frère en revanche, souffrant lui aussi de XP, a commencé à développer des tumeurs avant l'âge de 13 ans. Comme la grande majorité des patients XPC, ce patient ne présentait pas de complications neurologiques.

Douze autres cas de patients XPC ont par ailleurs été rapportés en 2000 (143). Aucun de ces 12 patients n'a montré d'anomalies neurologiques. L'activité de réparation de l'ADN en revanche variait de 10 à 20% par rapport à la normale.

En 2001, une famille turque avec un XPC grave, confirmé par l'analyse génétique, a également été décrite (144). Le petit garçon de 8 ans a présenté des lésions cutanées avant l'âge de 1 an, et a développé des taches de rousseur caractéristiques sur les zones exposées au soleil associées à des télangiectasies, une hypopigmentation et des kératoses actiniques. Il ne présentait aucune anomalie neurologique mais a développé de multiples cancers de la peau et est décédé à l'âge de 10 ans. Sa sœur âgée de 5 ans, également malade, a développé des lésions cutanées dès l'âge de 6 mois et un carcinome spinocellulaire sur son visage à l'âge de 2 ans. Un cousin aurait également été touché. Le niveau de réparation de l'ADN est de 12 à 16% de la normale.

Deux autres familles turques, qui présentaient des liens de consanguinité, avec un XPC ont été décrites en 2004 (145). Dans la première famille, un homme de 20 ans et sa sœur de 16 ans ont tous deux été gravement touchés. Ils ont développé des lésions cutanées à l'âge de 3 ans. Tous deux avaient une atrophie cutanée, des télangiectasies, des kératoses actiniques, et des cancers cutanés multiples, notamment carcinomes épidermoïdes, carcinomes baso-cellulaires, et mélanomes.

Dans la deuxième famille, 3 sœurs, âgées de 11, 18 et 20 ans, ont été plus légèrement touchées. Les lésions cutanées ont commencé à l'âge de 3 à 5 ans. Elles présentaient des taches de rousseur, mais aucune atrophie cutanée, télangiectasie ou kératoses actinique. La sœur aînée a eu un carcinome épidermoïde excisé de son visage à l'âge de 12 ans. Les autres sœurs n'ont pas eu de cancer de la peau.

- **Variabilité clinique**



Une publication de Hananian et Cleaver en 1980 fait état d'une patiente XPC inhabituelle, diagnostiquée par des tests de complémentation cellulaire, qui présentait des symptômes neurologiques et des caractéristiques du lupus érythémateux disséminé (62, 146).

Par ailleurs, le cas d'un garçon XPC de 4 ans, d'origine coréenne est décrit en 1998 (147). Le phénotype de ce garçon est caractérisé par une sensibilité au soleil et de multiples tumeurs cutanées, ainsi que des caractéristiques inhabituelles neurologiques, dont une hyperactivité et des troubles autistiques. D'autres anomalies neurologiques typiques de XP en revanche ne s'étaient pas manifestées. En outre, des études en laboratoire ont montré de faibles niveaux de glycine. L'hyperactivité a pu ainsi être diminuée grâce à une supplémentation orale en glycine. L'analyse génétique a permis plus tard d'identifier une mutation dans le gène XPC.

### E. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation D (ERCC2)

Le groupe de complémentation D (XPD) est un sous-type de Xeroderma pigmentosum qui représente environ 15% des cas de XP (55, 127). Plus de 30 cas ont été rapportés dans la littérature pour cette maladie dont la transmission est autosomique récessive. Il s'agit d'une forme cliniquement hétérogène qui présente les manifestations typiques du XP (photosensibilité de la peau avec sensation de brûlure, taches de rousseur, sécheresse de la peau, cancers de la peau) associées ou non à des anomalies neurologiques de gravité variable. Certains patients XPD combinent les caractéristiques classiques du XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du syndrome de Cockayne (complexe XP/CS), d'autres encore présentent des manifestations de la trichothiodystrophie (syndrome XP/TTD). L'affection XPD est provoquée par des mutations dans le gène XPD (ERCC2) (locus 19q13.2-q13.3) (127), impliqué dans la phase d'ouverture de la molécule d'ADN lors de la réparation par excision de nucléotides (NER).

#### **a. Données cliniques**

Le lien entre la trichothiodystrophie et le groupe D de Xeroderma Pigmentosum a été suggéré pour la première fois en 1986 (156) sur la base de 3 familles italiennes où 4 personnes ont eu les 2 affections. L'étude des familles et de leur généalogie a montré que les 3 fratries avaient très probablement eu des ancêtres communs. Les caractéristiques de la <sup>^</sup>chez ces patients étaient des anomalies des tiges de cheveu, des ichtyoses, un développement sexuel immature, une

petite taille, et un faciès particulier.

En 1992, Johnson et Squires déclaraient (149) que plus de 30 patients XPD non apparentés étaient connus et que moins de la moitié de ce nombre avait montré des anomalies majeures du système nerveux central, autrefois considéré comme caractéristique de XPD. Ils ont également souligné le fait que certains patients atteints de trichothiodystrophie ou du syndrome de Cockayne présentaient des mutations dans le gène XPD.

Le cas d'une enfant porteuse du syndrome PIBI(D)S est décrit en 1994 (150). La jeune fille souffrant de trichothiodystrophie présentait une photosensibilité (P), une ichtyose (I), les cheveux cassants (B), des facultés intellectuelles diminuées (I), peut-être une baisse de fertilité (D), et une petite taille (S). Une caractéristique notable était le caractère intermittent de la perte de cheveux pendant les périodes infectieuses, telles que pneumonie. L'enfant est décédé subitement à la maison pendant le sommeil à l'âge de 2 ans et 8 mois. L'étude de ce cas a mis en évidence une diminution de la réparation de l'ADN ainsi que son appartenance au groupe D de Xeroderma Pigmentosum.

En 2001 sont identifiées 2 patientes porteuses de caractéristiques à la fois de XP et de TTD. L'une d'entre elles était une fillette de 3 ans, présentant une sensibilité au soleil et un retard de développement physique et mental. Elle était hétérozygote composite de mutations dans le gène ERCC2. La culture de cellules provenant de cette jeune patiente a montré des niveaux à peine détectables de réparation de l'ADN par excision de nucléotides. L'autre patiente était une femme de 28 ans présentant une sensibilité au soleil, des troubles de la pigmentation, et des cancers cutanés typiques de XP. Elle était également hétérozygote composite et l'une des deux mutations qu'elle portait dans son gène ERCC2 était une mutation observée chez des patients TTD (arg112-to-his). Le niveau de la réparation de dommages UV chez cette seconde patiente était sensiblement plus élevé que chez les autres patients porteurs de la même mutation. Chez les deux patientes, la microscopie en lumière polarisée a révélé l'apparence en « queue tigre » des tiges de cheveux et l'analyse des acides aminés des tiges de cheveux ont montré des niveaux de protéines soufrées compris entre ceux des individus normaux et ceux des individus TTD.

Des manifestations oculaires ont également été rapportées lors d'une étude cohorte menée en 2011 sur des patients atteints de trichothiodystrophie et Xeroderma Pigmentosum (151). Leur série de cas comprenait 32 participants, âgés de 1 à 30 ans, suivis sur une période de 10 ans. 25 des 32 patients souffraient de TTD, les sept autres souffraient du complexe XP/TD. Les anomalies

du développement oculaire observées lors de cette étude incluait une microcornée (chez 44% des patients TTD), une microphthalmie (chez 14% des patients XP/TTD), un nystagmus (chez 40% des patients TTD) et des cataractes infantiles (chez 56 % des patients TTD et 86% des patients XP/TTD). Des lentilles correctrices ont été requises pour 65% des patients, et une diminution de l'acuité visuelle a été observée chez 28% des patients TTD et 71% des patients XP/TTD. Quatre patients XP/TTD ont même présenté une néovascularisation de la cornée. Selon les conclusions de cette étude, la plupart de ces manifestations oculaires pourrait être attribuée à un développement anormal, probablement due aux anomalies de la transcription basale des gènes essentiels, mais aussi à une voie dégénérative encore mal connue.

#### **b. Génétique moléculaire**

Le gène ERCC2(XPD) code pour une protéine de 86,9 kDa de 760 acides aminés. La protéine ERCC2(XPD), est une hélicase qui déroule la molécule d'ADN dans la direction 5'-3', (à l'inverse de la protéine ERCC3 (XPB) qui déroule l'ADN dans le sens opposé 3'-5') dès les phases précoces de la réparation de l'ADN par excision de nucléotide. En effet elle est en charge du maintien de l'ouverture de la double hélice d'ADN pour permettre à la machinerie de réparation d'accomplir sa tâche.

La protéine ERCC2(XPD) fait partie du facteur de transcription TFIIH qui est à la fois impliqué dans la régulation de la transcription de l'ADN (synthèse de l'ARN) des gènes actifs, et dans le mécanisme de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER). Une mutation du gène entraîne une absence ou une inactivation de la fonction de la protéine, affectant ainsi à la fois la transcription de l'ADN et le mécanisme de réparation par NER.

Par ailleurs, les individus porteurs de mutations dans le gène ERCC2 présente une hétérogénéité allélique importante. En effet, des mutations faux-sens avec changement d'acides aminés et de l'activité de la protéine sont fréquemment retrouvées dans les cellules provenant d'individus atteints de XPD. Les mutations du gène ERCC2(XPD) chez les personnes atteintes de XP ont pour conséquence l'accumulation de protéines du NER sur les sites de dommages à l'ADN.

## **F. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation E (DDB2)**

Le groupe de complémentation E (XPE) est un sous-type extrêmement rare de Xeroderma

Pigmentosum, moins de 10 cas ont été rapportés dans la littérature (50, 127). La transmission, comme pour tous les groupes de XP, est autosomique récessive. Les patients présentent des symptômes légers du XP et aucune anomalie neurologique. Comme leurs symptômes cutanés sont légers, les patients XPE souvent n'ont pas une photoprotection rigoureuse et développent des cancers cutanés graves. La maladie est due à des mutations dans le gène XPF (DDB2) (locus 11p12-p11), impliqué dans l'étape de reconnaissance des dommages lors de la réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER).

Le gène DDB2(XPE) code pour un ARN de 1,8 kb qui comprend dix exons et neuf introns. Les individus porteurs de mutations dans la sous-unité p48 du gène DDB2 présentent parfois un grand nombre de cancers de la peau alors qu'aucune brûlure aiguë n'est observée sur les zones d'exposition au soleil même minimales (4).

Le gène DDB2(XPE) code pour une protéine de 48kDa pour 427 acides aminés. La protéine DDB2 combinée avec DDB1 forme un hétérodimère, qui, avec XPC, est impliqué dans la reconnaissance initiale des dommages à l'ADN induite par les UV dans des parties non transcrites du génome. Une mutation de cette protéine impacte le processus de reconnaissance des dommages et donc la réparation de l'ADN.

## **G. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation F (ERCC4)**

Le groupe de complémentation F (XPF) est un sous-type Xeroderma Pigmentosum de sévérité généralement moyenne et dont la transmission, comme tous les groupes de XP, est autosomique récessive. Il est représenté presque exclusivement dans la population japonaise. Les patients XPF représentent 6% de tous les cas de XP et moins de 15 cas ont été rapportés dans la littérature. La plupart des patients montrent des signes cutanés très légers et aucune maladie oculaire ou neurologique. La maladie est due à des mutations dans le gène XPF (ERCC4) (locus 16p13.3-p13.13), impliqué dans l'étape de coupure du brin d'ADN endommagé lors du mécanisme de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER). (56, 127)

En effet, le gène ERCC4(XPF) code pour un ARNm de 2,7 kb qui comprend 11 exons et dix introns. La protéine ERCC4 de 103,3 kDa pour 905 acides aminés est l'endonucléase qui coupe la lésion en 5' du brin endommagé lors du mécanisme du NER (4). Une mutation du gène ERCC4(XPF)

entraîne donc une absence ou une inactivation de la réparation de l'ADN par NER dans lequel la protéine ERCC4 est impliquée.

Le groupe F n'avait probablement été observé qu'au Japon (152) jusqu'à ce que soit décrit le cas d'une femme anglaise en 1988 par l'équipe de Yamamura (153). En 1989 la même équipe (Yamamura et al.) décrit le cas d'une patiente XP de 61 ans, classée dans le groupe F par des tests de complémentation génétique par fusion cellulaire. Ses fibroblastes en culture montraient une capacité de réparation de l'ADN déficitaire et une synthèse d'ADN non programmée de 10 à 15% associés à une sensibilité aux effets de la lumière ultraviolette 3 fois plus élevée que la normale. La patiente présentait des symptômes cliniques bénins constitués de nombreuses taches de rousseur pigmentées et un petit nombre de papules (kératoses séborrhéiques). Elle ne présentait pas de cancer de la peau dans les zones exposées au soleil et aucun trouble neurologique.

Onze patients Japonais du groupe F furent examinés en 1989 par l'équipe de Yamamura (152). Ils présentaient également des symptômes cutanés bénins et aucune anomalie oculaire ou neuropsychiatrique. Des cancers de la peau uniques sont apparus chez seulement 3 des 11 patients, avec un âge moyen de 52 ans pour leur première tumeur cutanée.

Le cas d'un homme Japonais de 48 ans souffrant de xeroderma pigmentosum associée à un retard mental, une atrophie cérébrale et une ataxie cérébelleuse fut rapporté par l'équipe de Moriwaki en 1993. Des tests de complémentation génétique par fusion cellulaire ont révélé que le patient appartenait au groupe F. le patient est décédé d'un cancer du cholédoque à l'âge de 50 ans. Dans cette étude de cas, Moriwaki déclare qu'il s'agissait du premier rapport d'un patient XPF avec des anomalies neurologiques (154).

L'équipe de James Cleaver en 1999 a compilé les mutations qui avaient été signalés dans le gène XPF, Il s'agit notamment de 8 mutations également rapportées par Yasuhiro Matsumura en 1998 et détectées chez des patients âgés de 22 à 73 ans.

De manière générale, le groupe de complémentation XPF est un groupe rare, dont la majorité des cas ont été découverts au Japon.(56)

## **H. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation G (ERCC5)**

Le groupe de complémentation G (XPG) est un sous-type extrêmement rare de xeroderma pigmentosum. Les patients souffrant de XPG représente 6% de tous les cas de XP et environ 10 cas ont été rapportés dans la littérature, la plupart en Europe (84). Les manifestations cliniques peuvent varier. Certains patients présentent un phénotype léger de XP (sensibilité aux UV, lésions cutanées, hyper ou hypo-pigmentation et une incidence accrue de cancer de la peau), d'autres combinent les symptômes de XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du syndrome de Cockayne (complexe XP/CS). La maladie, autosomique récessive, est due à des mutations dans le gène XPG (ERCC5) (locus 13q33) (127), dont le produit, la protéine XPG(ERCC5), est impliqué dans l'étape de coupure du brin d'ADN endommagé lors de la réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER). (61)

En effet, le gène ERCC5(XPG) code pour un ARNm de 4,1 kb qui comprend 15 exons et 14 introns (4). La protéine ERCC5 est une protéine de 112 kDa qui fonctionne comme une endonucléase et dont le rôle dans le NER est de couper l'ADN en 3' de la lésion. (61)

A noter que les mutations générant une protéine hautement tronquée sont trouvées chez des individus atteints de XP-G associé au syndrome de Cockayne (complexe XP/CS), tandis que les individus atteints de XP-G sans maladie neurologique présentent des mutations faux-sens qui conservent une certaine activité de la protéine (4).

### **a. Données cliniques**

Le premier patient XP du groupe de complémentation G a été décrit en 1978 par Cheesbrough et Kinmont (157) et en 1979 par Keijzer (158). Ce patient présentait un érythème facial photosensible à l'âge de 3 mois et des cloques sur les zones exposées de la peau dès 5 mois. Peu symptomatique jusqu'à l'âge de 11 ans, le patient a ensuite montré une démarche instable et une détérioration mentale mais a atteint l'âge de 17 ans sans kératoses et sans tumeur cutanée. L'examen physique a montré une microcéphalie avec retard mental, des tremblements, une ataxie, une spasticité modérée, et des troubles de la démarche. Les cellules provenant du patient présentaient un faible niveau de réparation par excision de nucléotides (2%) et une anomalie de la réparation postréplication, altération caractéristique de XP. (61)

En 1980, une autre équipe décrit les cas d'un deuxième patient XPG, lui âgé de plus de 7 ans

(159). Les cas de ces deux patients ont cependant été décrits avant que la relation entre le Xeroderma Pigmentosum groupe G et le syndrome de Cockayne soit mise en évidence en 2002 (160).

En 1987 est décrit le cas d'un frère et d'une sœur, âgés respectivement de 14 et 12 ans, souffrant de XP du groupe G (161). Les deux patients présentaient uniquement des troubles cutanés bénins, sans tumeur de la peau induite par les UV, même si une sensibilité anormale à des longueurs d'onde UVB a été démontrée par le test d'irradiation monochrome de la peau. Le développement physique et neurologique des patients était normal.

En 1993, sont rapportées les études génétiques de deux patients, sans relation aucune, gravement atteints des caractéristiques cliniques du syndrome de Cockayne, mais présentant un défaut biochimique typique de XP (162). Par une analyse de complémentation, en utilisant la fusion de cellules somatiques et la micro-injection nucléaire des gènes de réparation clonés, ces deux patients furent attribués au groupe de complémentation XP G.

Une autre équipe décrit en 2001 le cas d'une petite fille prématurée, présentant une microphthalmie, une cataracte congénitale bilatérale, une déficience auditive, des troubles du développement somatique et neurologique ainsi que des spasmes infantiles (163). Elle a présenté une réaction photosensible massive avec un érythème et des cloques après exposition minimale au soleil, qui peu à peu a donné lieu à de petits cancers de la peau. Ses fibroblastes cutanés étaient 10 fois plus sensibles à l'exposition aux UV que la normale. Par une analyse de complémentation, le cas de cette jeune patiente a également été classé dans le groupe XPG.

Enfin, le cas d'un enfant marocain, né de parents sains cousins germains, a été étudié par deux équipes en 1996 (164) et en 1997 (165). L'enfant présentait le tableau clinique extrêmement sévère du syndrome de Cockayne à début très précoce conduisant à sa mort à l'âge de 7 mois. L'enfant était en fait porteur d'une mutation homozygote dans le gène ERCC5. Une troisième équipe a évoqué ce cas en 2001, le décrivant comme syndrome cerebro-oculo-facio-squelettique. En effet, le patient avait présenté un retard de croissance prénatal, une microcéphalie sévère, une microphthalmie sans cataracte, une fente palatine, une photosensibilité cutanée, ainsi qu'une atrophie cérébrale sans calcification. Ses fibroblastes cutanés ont montré une extrême sensibilité aux UV, comparable à celle classique de XP.

**b. Génétique moléculaire**

En 2002, une étude montre que chez les deux premiers patients décrits avec un XP du groupe G (157) (158) (159), les protéines ERCC5(XPG) présentaient une activité endonucléase considérablement diminuée (112). Les deux patients étaient hétérozygotes composés (ils présentaient deux mutations dont une mutation tronquante dans le gène ERCC5). Les cellules mutantes, contrairement à celles des patients atteints du complexe XPG/ Syndrome de Cockayne, étaient capables d'effectuer la réparation couplée à la transcription mais de manière limitée à des lésions oxydatives. La même étude de 2002 suggère que l'activité résiduelle de ERCC5 chez ces patients est responsable de l'absence de symptômes graves et précoces du syndrome de Cockayne (160).

**c. Corrélations phénotype / génotype**

Certains patients présentant un phénotype combiné de Xeroderma Pigmentosum et du syndrome de Cockayne ont été attribués au groupe de complémentation XPG. En 1997, une étude montre que les patients présentant un phénotype combiné XPG/CS présentent des mutations qui produisent des protéines sévèrement tronquées XPG (165). En revanche, deux individus XPG sans CS ont présenté des protéines XPG entières mais affectées par une mutation faux-sens qui inactivait leur fonction dans la réparation par excision de nucléotides. Ces données suggèrent que les mutations retrouvées dans le complexe XPG/CS abolissent les interactions nécessaires à une deuxième fonction importante de protéine XPG et que c'est la perte de la seconde fonction qui conduit au phénotype clinique syndrome de Cockayne.



## I. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation V (POLH)

### a. Description

Xeroderma pigmentosum Variant (XPV) est un sous-type de Xeroderma Pigmentosum à symptomatologie légère. Pour cette raison, il est souvent diagnostiqué plus tardivement, à la fin de l'adolescence ou vers l'âge de 20 ans. Il est observé chez environ 20% des patients XP et environ 50 cas ont été rapportés dans la littérature (127), la transmission est autosomique récessive.

Les patients XPV présentent des lésions de la peau, généralement au niveau des parties du corps exposées au soleil, qui évoluent en cancer de la peau aux environs de 20-30 ans avec une fréquence 1.000 fois plus élevée que celle de la population générale. Aucune manifestations neurologiques ne sont observées. La maladie est due à des mutations dans le gène polh (XPV) (locus 6p21.1-p12) codant pour l'ADN-polymérase eta (pol-eta) qui est chargée de resynthétiser la zone excisée et restaurer la continuité de l'ADN lors de la réparation par NER. Les cellules XP-V sont en effet capables de mener à bien le processus de réparation par excision de nucléotides mais présentent un défaut dans la réplication des ADN endommagés par les ultraviolets.(4, 7, 9, 20, 60)

Le gène XPV code pour un ARNm de 3,4 kb comprenant 11 exons et dix introns. Le produit de ce gène est la polymérase eta, protéine de 78,4 kDa pour 713 acides aminés qui est la polymérase chargée d'effectuer la synthèse translésionnelle des dimères de thymines induits par les UV.

Certains patients atteints de XP présentent donc une réparation de l'ADN par NER normale, mais une réplication post-réparation défectueuse (166). C'est pourquoi, ces patients sont attribués à une classe spécifique de XP, il s'agit de la classe XP «variante», XP-V.

### b. Données cliniques

Le cas d'un petit garçon de 8 ans, fils de parents cousins germains, a été décrit en 1981 (167). Le patient présentait alors une «nouvelle» forme de photodermatose dont l'étude des cellules montrait une réparation par excision de nucléotides normale mais un défaut de la re-synthèse d'ADN après irradiation-UV. Le patient présentait une hypersensibilité au soleil, mais aucun retard de croissance, microcéphalie, malformations congénitales ou autre anomalie. Les résultats biochimiques ont permis une distinction entre cette classe XP variante et les 7 autres

groupes de complémentation XP connus, qui présentent tous un défaut au niveau de la réparation par excision de nucléotides.(7, 9, 20, 60)

### c. Pathogénèse

Malgré les caractéristiques cliniques de XP, y compris une fréquence accrue de cancers de la peau, les cellules de patients atteints de XP variant ne sont que légèrement plus sensibles aux UV que les cellules normales. Elles sont en revanche beaucoup plus sensibles à ses effets mutagènes. En 1991 une équipe réalise la transfection d'une lignée de cellules XP variante avec un plasmide UV irradié portant un gène cible de mutation. La réplication du plasmide permet ensuite de déterminer la fréquence et le spectre de mutations induites (128). Chez les cellules XP-V, le nombre de mutants augmentait de façon linéaire en fonction de la dose avec une pente 5 fois plus « raide » que celle observée chez les cellules normales. La plupart des mutations observées étaient des substitutions de base et des substitutions impliquant une dipyrimidine et 28% des mutations impliquaient des paires de bases AT contre 11% chez les cellules normales (7, 9, 20, 60)

Ces résultats suggèrent qu'au cours de la réplication de l'ADN, les cellules XPV sont moins susceptibles d'incorporer un dAMP face à une thymidine impliqués dans les photoproduits UV (TT dimères), ce qui contribue à hypermutabilité sous rayonnement UV.

L'ADN polymérase eta (polh) effectue la synthèse translésionnelle des photoproduits UV et est déficiente chez les patients présentant des cancers induits par le syndrome XPV.

Par ailleurs, la faible sensibilité des cellules XPV aux UV est considérablement potentialisée par de faibles concentrations de caféine, ce qui permet leur différenciation lors du diagnostic (voir chapitre « diagnostic des patients XPV »).

## J. Tableau récapitulatif

Le Tableau ci-dessous résume les caractéristiques principales de chacun des groupes de complémentation observé chez les patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum :

**Tableau 5 : Principales caractéristiques des 8 groupes de complémentation de XP**

Groupe	Gène Muté	Chromosome/Locus	Fréquence	Sévérité
<b>XPA</b>	XPA	9/' 9q22.33	25%	Très sévère avec anomalies neurologiques importantes
<b>XPB</b>	ERCC3	2/ 2q14.3	Très rare (- de 10 cas au monde)	Recouvrement avec le syndrome de Cockayne
<b>XPC</b>	XPC	3,/ 3p25.1	25%	Absence de problèmes neurologiques
<b>XPD</b>	ERCC2	19 /' 19q13.32	15%	Toujours accompagné d'anomalies neurologiques plus ou moins importantes.
<b>XPE</b>	DDB2	11,/ 11p11 2	Rare	Symptômes relativement légers sans trouble neurologique
<b>XPF</b>	ERCC4	16 /' 16p13 12	6 %	Réparation de l'ADN est totale mais extrêmement lente
<b>XPG</b>	ERCC5	13/ 13q33.1	6% Très rare	Recouvrement avec le syndrome de Cokayne.
<b>XPV variant</b>	POLH	6/6p21 1	21%	Symptômes en fonction du type de peau. Pas d'affection neurologique

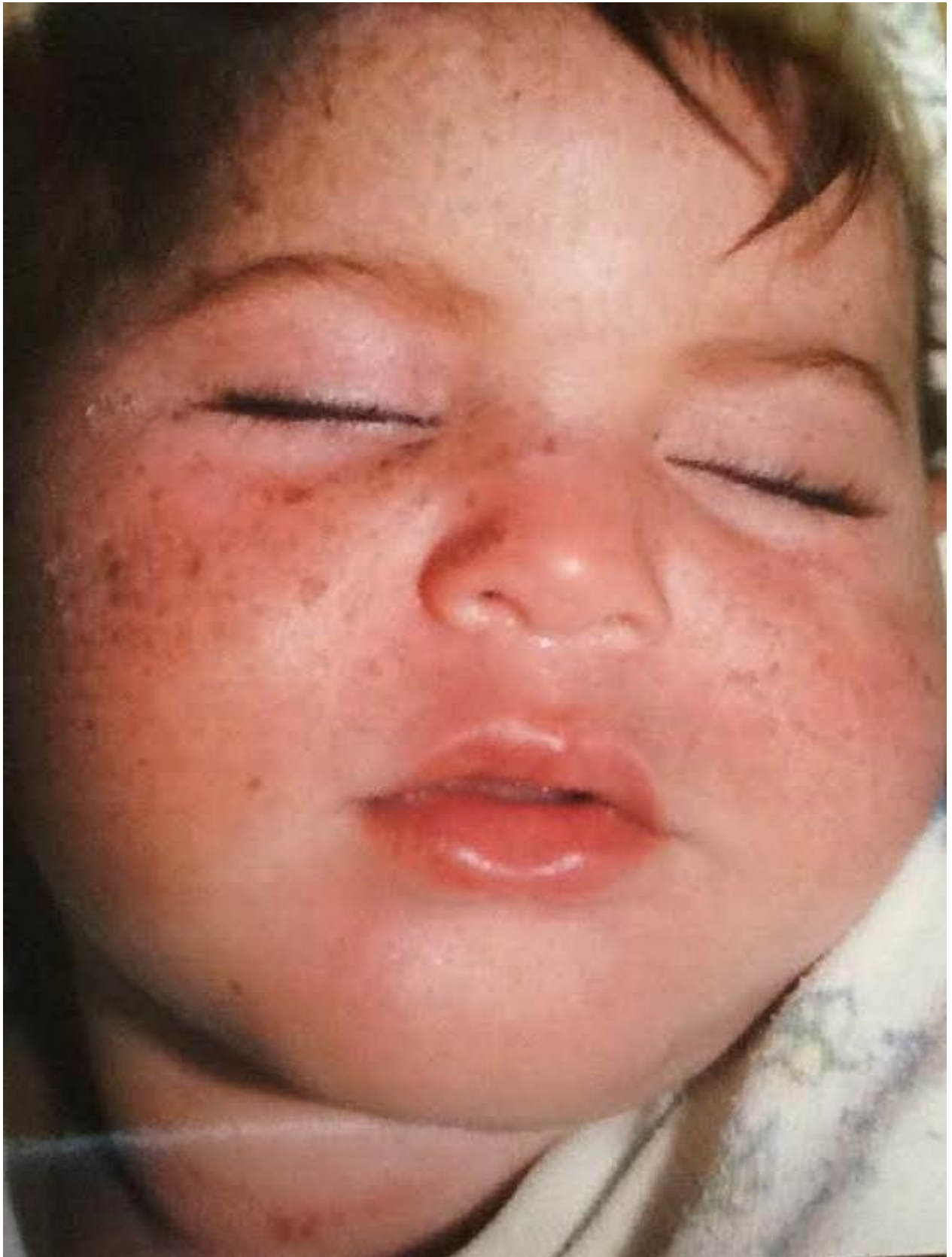
## VII. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Le tableau clinique réalisé par le XP traduit une hypersensibilité au soleil et associe une atteinte cutanée et oculaire et parfois des manifestations neurologiques. Malgré une assez grande variabilité de l'âge de début, de l'intensité de la symptomatologie, couplé à l'hétérogénéité génétique, le tableau clinique est assez caractéristique et permet lorsqu'il est complet de porter aisément le diagnostic, sans recourir à des explorations complémentaires. L'enfant est normal à la naissance et les différentes manifestations débutent à l'occasion des premières expositions solaires. En quelques mois, un tableau caractéristique de la maladie est réalisé. (1)

### A. Manifestations cutanées

La plupart des patients développent très tôt (avant 1 an chez plus de la moitié des sujets) des modifications polymorphes de la peau exposée au soleil et la survenue par la suite de différentes variétés de néoplasies cutanéomuqueuses. Ces modifications font penser à celles que développent les personnes âgées mais elles interviennent dès l'enfance. Lésions cutanées non spécifiques Dès les premières expositions au soleil (même de courte durée) l'enfant atteint de XP développe des " coups de soleil " sévères d'une part par leur étendues et de l'autre par leurs temps de cicatrisations qui est largement supérieur à celui du sujet normal (plusieurs semaines). (2, 6, 11, 44)

- Chez le sujet normal l'érythème débute à la 12<sup>è</sup> heure, le pic érythémal se voit à la 24<sup>è</sup> heure. A la 72<sup>è</sup> heure l'érythème devient pâle.
- Chez le sujet XP, l'érythème évolue de la même façon même au-delà de la 24<sup>è</sup> heure. Par contre à la 72<sup>è</sup> heure l'érythème devient plus marqué (plaque érythémateuse) et s'associe à un œdème cutané et des lésions vésiculeuses voire bulleuses font leur apparition. Parfois même des phlyctènes de tailles variables s'y associe une desquamation, des taches de rousseur et des zones de pigmentation accrue. (168)



*Figure 25 : malade du service P4 de l'hôpital des enfants Ibn Sina de Rabat*

- Noter les macules pigmentées au niveau du visage et du cou

•

Puis vient le stade des dyschromies : les troubles pigmentaires s'installent progressivement et deviennent évidents à partir de l'âge de 12 mois. Ils sont constitués par de :

Assèchement de la peau, qui combiné à la fragilité cutanée innée, favorisent la survenue d'ulcérations infectées et traînantes.

Hyperkératose de la peau: épaissement de la couche cornée.

Ephélides (tâches de rousseur) en excès avant l'âge de deux ans. Alors que chez le sujet normal elles apparaissent rarement avant cet âge.

Minuscules macules pigmentées lenticulaires, à limites imprécises, décrites classiquement comme lentigines ou éphélides-like. Cependant, ces lésions sont variables dans le temps et ne correspondent pas toujours, sur le plan histologique, à de vrais lentigos ou éphélides. Elles sont associées, la plupart du temps, à des macules lenticulaires hypochromiques ou achromiques qui peuvent précéder l'apparition des taches pigmentées (1).





**Figure 26 : Dyschromie caractéristique du xeroderma pigmentosum (XP) (1).**

- A. XP de groupe A : macules pigmentées et macules hypochromiques, quelques lentigos.**
- B. XP de groupe C : macules pigmentées d'aspect polymorphe, macules achromiques.**
- C. XP de groupe C : macules achromiques au niveau des zones photoexposées.**
- D. XP de groupe C : macules achromiques multiples confluentes, formant des plages vitiligineuses au niveau du dos.**

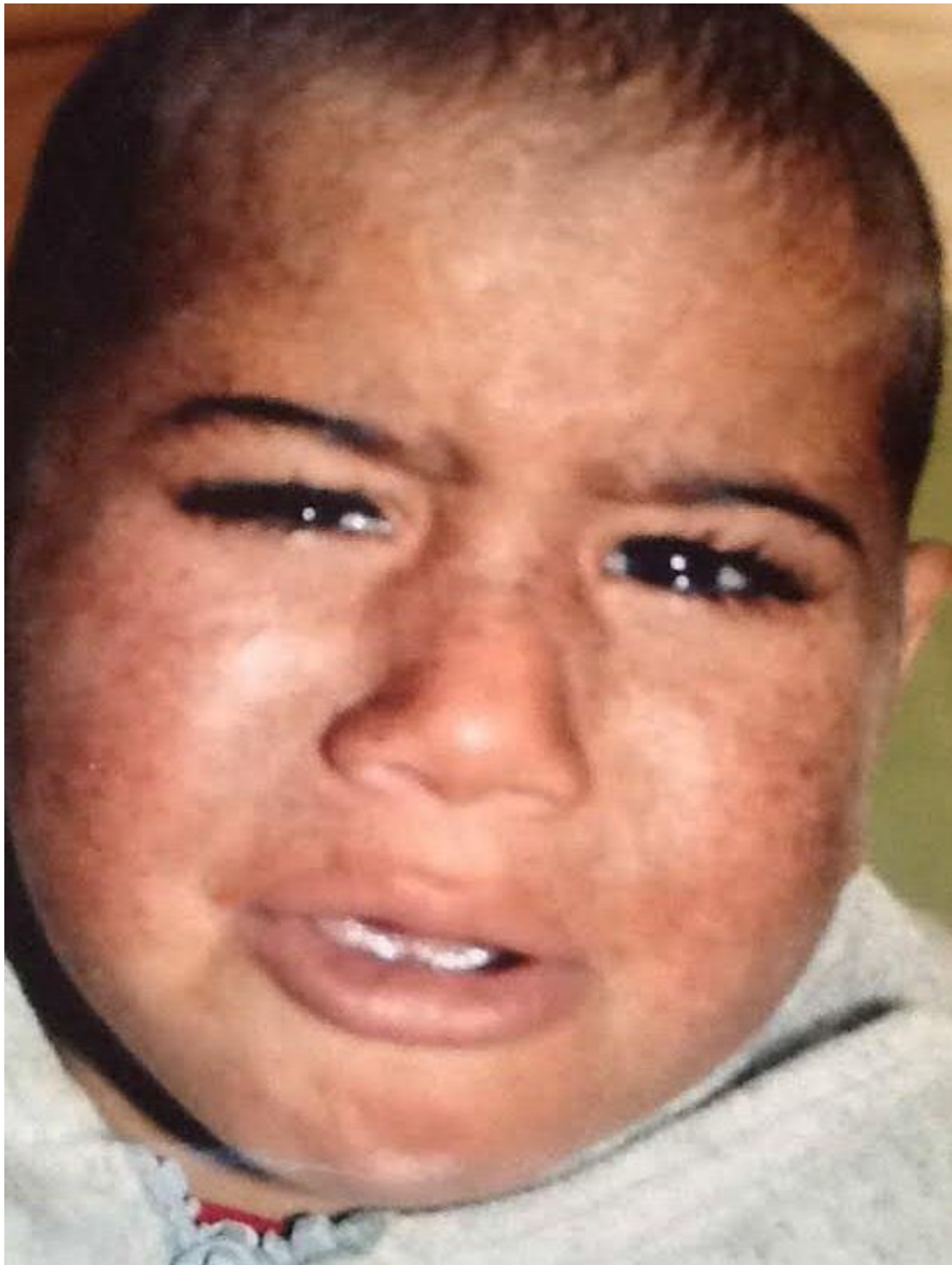
Ces lésions peuvent être isolées au niveau des zones non exposées au rayons solaires (fig C). Lorsqu'elles sont multiples, elles confluent pour former des plaques vitiligneuses atrophiques (fig D) ou scléreuse. Avec le temps, cet aspect atrophique et scléreux, qui rappelle celui d'un parchemin, se manifestera surtout dans dans les régions péri-orificielles et sera responsable d'atrésie des lèvres des paupières et des narines. (1, 2)



**Figure 27 : malade du service P4 de l'Hôpital des enfants Ibn Sina Rabat**



(noter les macules pigmentées et achromiques diffuses)



*Figure 28 : malade du service P4*



*Figure 29 : deux frères atteint du XP (malades du service P4)*

Atrophie cutanée

Photophobie : sensations pénibles de la lumière sur la peau.(169,170,171,172,173)

- Poïkilodermie-like : [69,73,74,174,175]

Un aspect Poïkilodermie-« like » se constitue progressivement. La peau présente le même aspect que celle des personnes âgées ayant passé une grande partie de leur vie au soleil. Ces modifications apparaissent souvent dès la prime enfance et presque toujours avant 20 ans. [73]

Initialement, la maladie se manifeste par un érythème des parties découvertes anormalement important et durable par rapport à l'exposition déclenchante, se reproduisant avec une intensité croissante jusqu'à devenir permanent, traduisant une souffrance kératinocytaire sévère induite par les ultraviolets aboutissant au *sun burn cells*.

Si l'exposition solaire continue, l'érythème solaire parfois accompagné de miliaire cristalline voire de véritable bulle ou même des phlyctènes de tailles variables, va progressivement laisser place à un aspect poikilodermie-like; donc le malade présente sur les zones insolées des troubles dyschromiques avec alternance de lentigines à macules arrondies ou ovalaires, de quelques millimètres de diamètre, achromiques ou hyperpigmentées imputées à une mutation des mélanocytes sous l'effet des UV ; la modification rapide de l'aspect de ces macules doit faire suspecter un lentigo malin ; tardivement même les zones non exposées peuvent être atteintes en fonction de la sensibilité du patient au UV et du degré de sa protection vestimentaire. (2, 6, 11, 44)

La peau devient sèche et fragile favorisant la survenue d'ulcérations infectées et traînantes se recouvrant souvent de bourgeons charnus ; Avec le temps, s'installent de fines télangiectasies avec aspect atrophique et scléreux, manifeste surtout dans les régions péri-orificielles, responsable d'atrésie des lèvres, des paupières et des narines. L'examen histologique révèle, à un stade tardif, un aspect comparable à une peau sénile. (2, 6, 11, 44)





*Figure 30 : malade du service P4*



*Figure 31 :Malade du service P4*

Certaines modifications de la peau évolueront inéluctablement en tumeurs cutanéomuqueuses ce qui fait toute la gravité de la maladie. Il s'agit de diverses tumeurs

bénignes, de kératoses actiniques et surtout de tumeurs malignes, caractérisées par une fréquence très élevée et une précocité ahurissante, pouvant survenir dès la première enfance. Elles concernent le plus souvent le visage et les autres parties du corps particulièrement exposées (yeux, lèvres, extrémités de la langue). Dans le chapitre des Complications à suivre les tumeurs cutanées touchant le plus fréquemment les sujets XP seront détaillées. (44, 73)

## B. Manifestations ophtalmologiques

Environ 50% à 80% des sujets XP présentent une atteinte ophtalmologique de gravité généralement corrélée à celle de l'atteinte cutanée puisqu'elle repose sur les mêmes bases pathogéniques de cette dernière. De ce fait cette localisation est plus facilement rencontrée dans les formes graves et précoces de la maladie. (5, 13, 14, 17, 73)

Ainsi le Xeroderma Pigmentosum favorise l'atteinte des structures antérieures exposées aux UV (178, 179). La portion postérieure de l'oeil (cristallin, choroïde et rétine) est protégée des UV par les structures antérieures (paupière, cornée et conjonctive). Le symptôme le plus fréquemment rencontré et le plus précoce, permettant le plus souvent d'orienter le diagnostic dans les familles à risque, et ce avant même les manifestations cutanées est la photophobie. Cette photophobie peut être due soit à une irritation conjonctivale soit aux lésions cornéolimniques. (17, 51)

Elle confère au malade une attitude caractéristique, tête baissée, yeux entrouverts, irrités, douloureux et larmoyants, recherchant l'obscurité. (73)

Les premières lésions se développent au niveau de la peau des paupières plus particulièrement celle inférieure en effet toutes les lésions cutanées décrites au cours du XP peuvent siéger au niveau des paupières des simples coups de soleil et lentigines aux kératoses actiniques et différents cancers cutanés, avec blépharite, ectropion, entropion rétractile et perte des cils ; aboutissant inéluctablement à la perte progressive de leur fonction de protection ou même à la destruction totale de la paupière. (5, 13, 14)

### C. Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques sont notées chez 14 à 40 % des XP, en particulier le groupe XPA, B, D, et G. Leur installation est habituellement plus tardive que celle des manifestations cutanées. Il n'existe pas de corrélation entre la gravité de l'atteinte cutanée et la présence des manifestations neurologiques. Leur gravité ne semble pas proportionnelle à celle de l'atteinte cutanée. Les différentes manifestations ne sont pas spécifiques du XP, elles peuvent s'observer dans d'autres maladies dégénératives. Elles témoignent d'une dégénérescence des neurones centraux ou périphériques, sous l'action probable de certains métabolites endogènes. Les différentes atteintes sont diversement associés chez les malades. L'aggravation est progressive avec l'âge. (1, 15, 19, 59, 64)

Deux formes cliniques sont à distinguer en fonction de l'âge d'apparition des premiers signes neurologiques : une forme juvénile et une forme tardive, dans lesquelles les symptômes neurologiques apparaissent respectivement avant et après 21 ans. (190)

Elles témoignent d'une dégénérescence des neurones aussi bien du système nerveux central ou périphérique, sous l'action probable de certains métabolites endogènes. Les différentes atteintes par ordre de fréquences sont :

Une débilité mentale est notée chez 80 % des malades ayant des troubles neurologiques et représente ainsi la manifestation neurologique la plus fréquemment rapportée. Elle est le plus souvent légère ou modérée ; relevé par un ralentissement psychique, trouble de la mémoire, de l'attention et retard de l'acquisition du langage ou encore un retard scolaire. Le quotient intellectuel (QI) varie entre 15 et 81, la moyenne se trouvant à 45. Cette débilité est en rapport avec une atrophie corticale cérébrale, objectivée par les examens tomodensitométriques. (15, 19, 59, 64, 191)

Elle est aggravée par le mode de vie des malades, que les contraintes de photoprotection excluent d'une vie sociale normale. Ce qui fait que ce déficit mental doit être apprécié dans le contexte de ces malades photophobiques, parfois non scolarisés ou rejetés par leur entourage. (64, 191)

Le syndrome pyramidal et le syndrome cérébelleux sont rapportés dans 30 % des cas. (30, 37, 46) L'atteinte pyramidale se manifeste le plus souvent par des réflexes ostéotendineux

vifs et un signe de Babinski et parfois par la spasticité. L'atteinte cérébelleuse se manifeste par les troubles de la marche dues le plus souvent à une ataxie avec trouble de la coordination des membres et hypotonie. L'atteinte extrapyramidale a aussi été parfois décrite mais plus rarement. (15, 19)

La neuropathie périphérique correspond à une neuropathie sensitivomotrice responsable dans 20 % des cas d'une hyporéflexie voire d'une aréflexie et de troubles sensitifs. (191)

L'atteinte des nerfs crâniens n'est pas habituelle en dehors d'une surdité de perception rapportée dans 18 % des cas avec atteinte neurologique. (59, 64)

#### **D. Manifestations ORL :**

Les symptômes ORL consistent le plus souvent en une perte de l'élasticité des muqueuses orales et parfois même des sténoses des différentes cavités pharynx, larynx et oesophage. Aussi la pointe de la langue, la gencive, le palais, les lèvres et les oreilles peuvent être le siège de carcinome épidermoïde, basocellulaire ou mélanome malin. Une autre manifestation intéressant la sphère ORL, est une surdité de perception certes relevant de la neuro-dégénération mais elle n'en reste pas moins le symptôme ORL le plus fréquent surtout qu'elle peut survenir indépendamment de tout autre signe neurologique. (5, 195)

D'ailleurs des cas de surdité d'origine périphérique, par atteinte cochléaire ont été décrit notamment par lésions des cellules ciliées de la Cochlée. L'atteinte vestibulaire a aussi été décrite mais de façon et à un degré moindre (5, 195). La dystonie laryngée est un autre symptôme rapporté chez des patients XP, elle se manifeste par un stridor qui apparaît au cours d'épisode d'excitation émotionnel ou même de l'alimentation, ces symptômes sont exagérés lors des infections des voies aériennes supérieures et peuvent menacer le pronostic vital. Ce type d'atteinte est observé fréquemment chez les sujets XPA et nécessite une prise en charge particulière à fin d'éviter toute complication. (296)

## **E. Autres manifestations cliniques :**

- Retard staturo-pondéral, nanisme.
- Hypogonadisme.
- Ectopie testiculaire ou cryptorchidie.
- Anomalie de la dentition.
- Strabisme, nystagmus, cataracte. (5, 13, 14, 17, 51)

## **F. Les formes cliniques :**

Les différentes manifestations cutanées, ophtalmologiques et neurologiques sont diversement associées avec une précocité et une gravité variable. Cette hétérogénéité clinique correspond à une hétérogénéité génétique. Ainsi, les huit groupes génétiques se distinguent par certaines particularités symptomatiques et évolutives.

### *1) Formes classiques :*

On peut classer les malades selon trois formes cliniques (grave, intermédiaire et légère), selon leurs ordres pronostiques.

\*La forme grave est caractérisée par un début très précoce, avant l'âge de 1 an, par un érythème cutané associé à une photophobie intense. Les tumeurs cutanées malignes apparaissent dès la première enfance. La survie est courte et les malades décèdent généralement avant l'âge de 15 ans.

Cette forme correspond aux XPC maghrébins dont la mutation est « V548A fs XR72 » [1]. Chez les XPA japonais, la mutation est au niveau de l'exon 4 ; à l'atteinte cutané-oculaire s'associe une atteinte neurologique d'installation précoce et rapide [1].

\*La forme de gravité intermédiaire est caractérisée par un début assez précoce, dont l'érythème et la photophobie sont moins marqués ; la dyschromie spécifique de la



pathologie est présente avant l'âge de 2 ans. Les tumeurs cutanées malignes apparaissent après l'âge de 10 ans.

Cette forme a été décrite chez les patients tunisiens du groupe C mutation « c.850G > T, p.Glu284X » et ceux du groupe A (mutation au niveau de l'exon 6) [1] dont les manifestations neurologiques sont d'installation lente.

\*La forme légère est caractérisée par un début plus tardif (âge > 3 ans), l'érythème et la photophobie sont rares, la dyschromie est d'installation tardive, elle n'est pas évidente avant l'âge de 5 ans. Les tumeurs cutanées malignes apparaissent relativement tard, vers l'âge de 20 ans ou plus. Les manifestations neurologiques sont absentes. Elle correspond aux XPF et XPV [1].

## 2) Formes particulières :

- Forme associée au syndrome de Cockayne : dominée par les manifestations neurologiques du syndrome de Cockayne, une dysmorphie faciale, un retard staturo-pondéral, des anomalies rétiniennes et squelettiques, une mort neuronale progressive et un vieillissement précoce. Certains patients présentent une association du XP (B, D ou G++) et le SC, réalisant un tableau clinique associant le plus souvent des manifestations cutanées et ophtalmologiques du XP (atteinte du segment antérieur de l'oeil, poïkilodermie, cancers cutanés) et les anomalies rétiniennes et somatiques du SC (retard mental, spasticité, nanisme, hypogonadisme sans dysplasie du squelette). [175, 198, 199], une microcéphalie et une rétinite pigmentaire. Le syndrome de De Sanctis-Cacchione correspond à cette association ou bien à une forme grave de XPA avec une atteinte neurologique sévère associée à un retard staturopondéral.
- L'ichthyose est rarement associée au xeroderma pigmentosum [180, 181]. Elle fait partie du syndrome trichothiodystrophie ou PIBIDS (photosensitivity, ichthyosis, brittle hair, intellectual impairment, decreased fertility, and short stature) par une diminution des acides aminés soufrés dans les phanères. Le tableau clinique est presque le même que le SC avec en plus des cheveux et des ongles cassants. La plupart des malades TTD ont de plus une photosensibilité et sont caractérisés par des mutations géniques similaires à celles du XP groupe D. [177, 199] Ainsi, des sujets avec des caractéristiques phénotypiques spécifiques du TTD ont été décrits avec un phénotype clinique et cellulaire du XP et des mutations spécifiques dans le gène ERCC2 (XPD). [199].

Dans ce syndrome, la photosensibilité ne s'accompagne pas de dyschromie, et les cancers cutanés sont exceptionnels [ 1].

- L'association de dermatite atopique et de XP est rare. La sévérité de l'eczéma rend le diagnostic difficile au début.
- XP sans manifestations cutanées : installation progressive du tableau neurologique retrouvé sans manifestations cliniques évidentes (pas d'érythème persistant, ni dyschromie, ni de cancers cutanés) avec des mutations dans le gène XPA « hétérozygote pour p.R228X et p.V241G fs X245 » [1].

### *3) FORMES CLINIQUES SELON LE GROUPE DE COMPLÉMENTATION [73, 103, 173, 200]*

Les différentes manifestations cutanées, ophtalmologiques et neurologiques sont diversement associées, avec une précocité et une gravité variables. Cette hétérogénéité clinique correspond en fait à une hétérogénéité génétique. Ainsi, les sept groupes de complémentation et le XP variant se distinguent par certaines particularités symptomatiques et évolutives.

#### **a. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation A**

Parmi les types les plus fréquents (25 %), hélas aussi les plus graves. En effet ce groupe présente les manifestations cliniques les plus sévères. La majeure partie des sujets XPA présente des manifestations neurologiques plus ou moins graves étiquetées comme syndrome de DeSanctis-Cacchione, en plus des lésions cutanées et ophtalmologiques et parfois même dès la naissance. Les cancers cutanés sont volontiers précoces et nombreux.

#### **b. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation B**

Rare et de gravité intermédiaire, le XPB présente la particularité d'associer la symptomatologie du XP à quelques manifestations du syndrome de Cockayne. Le diagnostic de ce groupe de complémentation est difficile à établir car les rares patients qui lui sont affiliés présentent des manifestations hétérogènes et déroutantes.

#### **c. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation C**

Très fréquent (25 %) et de gravité variable : pouvant être de forme grave ou intermédiaire ; les sujets XPC présentent d'avantage de prédispositions aux cancers cutanés par rapport aux sujets XPB et particulièrement aux mélanomes malins. Les manifestations cutanées et ophtalmologiques sont ainsi en première ligne. Par contre l'atteinte neurologique est absente.

#### **d. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation D**

Plutôt fréquent (15 %), de gravité intermédiaire ; les manifestations cliniques y sont très hétérogènes : ainsi les cancers cutanés y sont assez fréquents à côté d'une symptomatologie neurologique parfois signifiante, quelque cas ont même présenté une photosensibilité réduite.

#### **e. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation E**

Rare, de gravité intermédiaire ; moins prédisposé aux cancers cutanés. Sans signe neurologique.

#### **f. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation F**

Plus fréquent que le XPE (6 %), de gravité variante; moins prédisposé aux cancers cutanés. Seulement deux cas à travers le monde ont présenté des signes neurologiques.

#### **g. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation G**

Peu fréquent (6 %), de gravité variable : pouvant être de forme grave ou intermédiaire. Les cancers cutanés y sont assez fréquents en plus de signes neurologiques réguliers.

#### **h. Xeroderma Pigmentosum variant (XP variant)**

Les individus XP variant (21 %) présentent les mêmes symptômes que les autres groupes XP ; la grande fréquence des cancers cutanés inclus. Par contre ils ne présentent pas de signes neurologiques et le pronostic est bien meilleur vu que la majeure partie des individus XP variant développent rarement une symptomatologie clinique parlante avant la troisième décennie et qui évolue lentement par rapport à toute autre forme du XP. Et ont d'ailleurs une espérance de vie qui s'approche de celle de la population générale.

La sévérité de l'atteinte cutanée dépend non seulement du groupe de complémentation mais aussi du niveau de la mutation génique. En effet, les XP A japonais présentent un tableau clinique sévère par rapport au XP-A tunisiens.

Sur le plan génétique, ils ont une mutation localisée au niveau de l'exon 3 du gène XPA, alors que les XP A tunisiens ont un tableau clinique moins sévère et une mutation localisée au niveau de l'exon 6 du gène XPA.

## VIII. Complications :

### A. Tumeur cutanéomuqueuses :

Si une photoprotection efficace n'a pas été introduite précocement, l'accumulation des lésions d'ADN non réparées induites par les UV, est à l'origine d'apparition de diverses tumeurs bénignes, de kératoses actiniques et surtout de tumeurs malignes caractérisées par une fréquence élevée et une grande multiplicité et précocité, pouvant survenir dès la première enfance ce qui marque le tournant de la maladie et raccourcit considérablement l'espérance de vie. [175, 176]

#### 1) *Tumeurs bénignes*

##### a. Tumeurs épithéliales

##### - *Les verrues*

- Les verrues vulgaires : papules fermes, rugueuses au toucher, de taille variable de 1 cm à quelques cm, parfois végétantes, parfois ponctuées. Elles sont parfois confluentes, réalisant des amas verruqueux. - Les verrues planes : les verrues planes se présentent comme des papules plates, légèrement brillantes assez bien limitées, arrondies ou polygonales à surface lisse, de couleur variable ; peau normale, jaunâtre ou marron. Nombreuses et souvent d'aspect atypique dans ce contexte, elles peuvent prêter à confusion avec des lésions malignes et surtout la forme verruqueuse du CE. (73, 177)

##### - *Les kératoses séborrhéiques (verruves séborrhéiques) :*

Ce sont de petites formations tumorales peu saillantes, étalées sur 5 à 20 mm. Leur surface est recouverte d'un enduit corné et gras, gris jaunâtre ou brun noir. Le diagnostic différentiel important, surtout quand la lésion est unique se pose avec le mélanome malin. (73, 177)

##### - *Kératoacanthome :*

Les kératoacanthomes sont les tumeurs bénignes les plus représentées, leur fréquence est d'ailleurs probablement sous estimée en raison de leur confusion possible avec des carcinomes épidermoïdes, et parfois par des bourgeons charnus. L'aspect est celui d'une

formation tumorale en bulbe d'oignon de la taille d'un pois chiche à celle d'une noisette siégeant surtout au visage (nez, joues, lèvres et paupières) mais aussi sur le dos des mains et autres zones photoexposées. Le Kératoacanthome passe par un stade de prolifération au cours duquel la formation s'accroît pour atteindre la phase de maturation : nodule globuleux et saillant, à centre creusé d'un cratère et occupé par une masse de kératine cachée par une croûte ou surmontée parfois par une corne. Puis survient la phase de régression au cours de laquelle la tumeur s'affaisse et disparaît pour laisser place à une cicatrice atrophique parfois parsemée de grains de milium. Les phases de prolifération, de maturation et de régression durent de 3 à 4 mois. La persistance de cette tumeur au-delà de cette limite doit inciter à son excision du fait de sa ressemblance clinique et parfois histologique avec un carcinome spino-cellulaire. (73, 173)

### **b. Tumeurs conjonctives**

#### **- *Histiocytofibrome* :**

Petite formation intradermique, dure, en pastille de 0,5 à 1 cm, légèrement en relief, de couleur brun foncé, parfois pigmentée. (73,173)

#### **- *Botriomycome* :**

Appelé aussi granulome pyogénique. C'est une tumeur charnue, très vascularisée, saignante facilement, la surface est généralement érodée et la base pédiculée. Elle peut prêter à confusion avec les CE d'aspect atypique : charnues et exophytiques. ( 73, 173)

## ***2) Tumeurs malignes :***

#### **- Lésions précancéreuses :Kératose actinique**

Elles se manifestent par des petites taches kératosiques, de couleur jaunâtre à brunâtre. Elles ont une structure verruqueuse et sont hyperkératosiques. Cette hyperkératose est parfois très exubérante formant une corne cutanée. (73, 173 )

#### **- Carcinome Basocellulaire**

Les carcinome basocellulaires (CBC) sont les tumeurs malignes de loin les plus fréquentes avec une augmentation du risque de 100000 fois par rapport à la population générale de même âge (1).

Si leur présentation anatomoclinique est habituelle, leur principale particularité réside dans leur fréquence. Leur nombre pouvant atteindre plusieurs dizaines. (1)

**- Diagnostic clinique :**

Le carcinome basocellulaire se développe classiquement de novo, il survient rarement sur une lésion précancéreuse. Il se localise dans les zones photoexposées dans plus de 85 % des cas (joue, front, nez, lèvre, cou). La localisation muqueuse ou palmoplantaire est possible mais exceptionnelle. Le CBC ne métastase pas mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner une destruction tissulaire importante et la mort. (50, 52)



**Figure 32 : malade du service P4.**

Typiquement le CBC est une lésion perlée, arrondie translucide, télangiectasique friable et érosive au centre, qui va s'étaler progressivement. Il existe une grande hétérogénéité dans les CBC. Ainsi on distingue plusieurs entités anatomo-cliniques de gravité variable :

**- Le CBC plan superficiel :**

Commence par une petite lésion papuleuse à peine surélevée, translucide, qui s'étale progressivement et prend l'aspect d'une plaque à centre cicatriciel blanchâtre et finement télangiectasique ou exulcéré recouvert de petites croûtelles hémorragiques, et à bordure infiltrée, perlée.

**- Le CBC nodulaire :**

C'est une forme tumorale ferme, bien limitée caractérisé par un ou plusieurs petits nodules, saillants, globuleux, de teinte cireuse, translucide, ambrée, la surface est lisse et parfois parsemée de fines télangiectasies. Sa surface peut devenir squameuse. C'est la forme la plus fréquente. Au sein desquelles on distingue une forme micronodulaire, sans délimitation périphérique et nécessitant des marges d'exérèse plus importantes

**- Le CBC bourgeonnant et végétant :**

Tumeur exophytique, ulcérée et bourgeonnante de teinte rouge foncé, saignant facilement, peut prêter à confusion avec l'épithélioma spino-cellulaire.

**- Le CBC sclérodermiforme ou morphéiforme :**

Associe une intense fibrose à la prolifération tumorale et se présente sous la forme d'un placard atrophique infiltré scléreux de couleur blanc cireux ou blanc jaunâtre parsemée parfois de petits nodules, de fines télangiectasies et dont les limites cliniques et histologiques sont souvent imprécises. Le caractère perlé de la bordure fait souvent défaut. Cette forme tumorale a un pouvoir invasif plus marqué récidive plus volontiers. Des formes infiltrantes intermédiaires entre le carcinome nodulaire et le carcinome sclérodermiforme existent.

**- Le CBC ulcéreux :**

Les formes ulcéreuses taillées à pic dans un bourrelet perlé peuvent se voir soit d'emblée soit au cours de l'évolution d'un CBC. Cependant dans certains cas, les bords ne



sont ni surélevés ni indurés, on parle alors d'ulcus rodens volontiers péri-orificiel.

L'ulcération peut avoir une évolution extensive et destructrice: il s'agit de formes dites térébrantes pouvant atteindre les structures musculaires, vasculaire, nerveuse ou même osseuses sous-jacentes.

#### **- Le CBC pigmenté (Tatoué)**

Cette forme n'a en principe pas droit à l'individualisation puisque la plupart des épithéliomas baso cellulaires sont en fait pigmentés. On réserve cependant cette forme aux cas où la quantité de pigment est très importante et donne aux lésions un aspect noir qui doit les faire distinguer des mélanomes malins diagnostic différentiel très important à faire, mais aussi de certaines verrues séborrhéiques.

#### **- Le CBC pagétoïde :**

C'est une forme superficielle, à croissance centrifuge, sans régression cicatricielle, il s'agit de plaques érythémateuses recouvertes de croûtelles avec bordures nettes parfois perlées.

#### **- Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les autres tumeurs cutanées comme le Carcinome spinocellulaire, plus rarement le Mélanome dans les formes pigmentées. La distinction entre carcinomes CBC et CE est parfois difficile même pour un oeil habitué. Ceci souligne l'intérêt de la biopsie qui permet de confirmer et de préciser le diagnostic et le type histologique.

#### **- Evolution, Pronostic**

Le CBC n'entraîne presque jamais de métastase, mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner des destructions tissulaires importantes et la mort. Ces formes évoluées peuvent nécessiter le recours à une chirurgie mutilante aux conséquences fonctionnelles et esthétiques parfois lourdes. Une surveillance régulière est recommandée pour dépister une récurrence de la lésion mais aussi en raison du risque élevé d'apparition de nouveaux carcinomes cutanés. Le pronostic dépend du risque de récurrence, du risque d'envahissement

local en cas de récurrence et de la difficulté de prise en charge thérapeutique dans ce cas. Il existe d'ailleurs des arguments d'ordre histologique soutenant l'hypothèse d'une agressivité surajoutée probable des CBC du terrain XP vu la proportion très élevée des formes profondes, trabéculaires, sclérodermiformes et métatypiques. (73, 177,178,179,180)

### **- Carcinome Epidermoïde**

#### **- Diagnostic clinique :**

Le carcinome spinocellulaire ou épidermoïde (CE), Contrairement au CBC, survient volontiers sur une lésion précancéreuse comme les kératoses actiniques. L'atteinte des zones photoexposées est la plus fréquente mais celle des muqueuses est moins rare que pour la population saine. (11, 173)

L'aspect clinique typique est celui d'une tumeur croûteuse, jaunâtre, indurée plus ou moins globuleuse, régulière ou bosselée, végétante ou ulcéro-végétante, la pression des bords de l'ulcération fait apparaître des grains blanc-jaunâtres appelés vermiottes. Ainsi le CE se présente cliniquement sous l'une des formes suivantes:

#### **- CE ulcéro-végétant :**

Forme la plus fréquente correspondant à une lésion infiltrée, ulcérée et souvent surinfectée.

#### **- CE bourgeonnant :**

Nodule rosé recouvert d'une croûte adhérente ou corne cutanée à base indurée. L'aspect peut parfois simuler un Kératoacanthome.

#### **- CE superficiel :**

Forme rare, peu infiltrante.

#### **- Diagnostic différentiel :**

Le diagnostic différentiel sur le plan clinique et parfois histologique se pose avec le kératoacanthomes. Le diagnostic différentiel se pose sinon, comme pour le CBC, avec ce dernier et les autres tumeurs cutanées.

- Evolution, pronostic :

Tout CE doit être considéré comme potentiellement agressif. Parmi les facteurs pronostiques, on retiendra: le diamètre, la profondeur de l'invasion, le degré de différenciation histologique, l'existence d'un neurotropisme, la présence d'embolies lymphatiques et/ou vasculaires, la notion de lésion récidivante et le site anatomique. Ainsi les CE muqueux sont de moins bon pronostic du fait de la plus grande fréquence d'une extension ganglionnaire.

L'évolution locale de proche en proche du CE soit par infiltration soit par voie canalaire le long des vaisseaux ou des nerfs est volontiers agressive et peut aboutir aux premiers relais ganglionnaires ou cheminer par voie hématogène jusqu'aux organes internes (poumons, foie, cerveau etc.). Toutefois les métastases des CE semblent relativement rares compte tenu de la multiplicité de telles tumeurs chez un même malade et la proportion élevée des formes matures et bien différenciées de faible pouvoir métastatique. Ainsi la description des carcinomes cutanés chez le sujet XP peut-être considéré comme similaire à celle chez le sujet sain ; si ce n'est pour la multiplicité des lésions de manière successive ou simultanée, leurs récives plus que probables, la coexistence avec d'autre lésions de nature histologique variable et leur siège particulier : face, tête et nuque sont en effet le siège de 97 % des carcinomes. (73,177,178,179)



*Figure 33 : Malade du service P4*



*Figure 34 : malade du service P4*





*Figure 35 :Malade du service P4*

**- Mélanome :****- Diagnostic clinique :**

Les mélanomes sont fréquents au cours du XP (environ 2 000 fois plus que dans la population générale). Ils occupent la deuxième place après les carcinomes et concernent 11 à 15 % des malades. L'âge moyen de leur survenue est variable selon le groupe génétique (entre 11 ans et 19 ans), il est plus élevé que celui des carcinomes. Le mélanome de Dubreuilh est la forme la plus fréquente et concerne les régions photoexposées. Cependant, en raison de la similitude de l'aspect clinique d'un mélanome débutant et de lentignes particulièrement nombreuses en zones découvertes et parfois de grande taille au cours du XP, le diagnostic de mélanome est souvent posé tardivement. Il siège au niveau de la face, tête et nuque dans 65% des cas. (48, 49)

Cette tumeur peut se révéler d'emblée par une métastase surtout ganglionnaire. Un grand nombre de tumeurs régressent spontanément et passent inaperçues (1)

Le mélanome se présente habituellement comme une lésion cutanée pigmentée récemment acquise ou préexistante répondant aux critères morphologiques des règles de l'ABCDaire. Ainsi malgré la multiplicité des formes anatomo-cliniques un diagnostic précoce est possible et souhaitable devant toute lésion : Asymétrique (A) à bords (B) irréguliers. Les bords nettement délimités par rapport à la peau ambiante sont souvent encochés ou polycycliques ou se prolongent en coulées d'encre accentuant l'asymétrie de la lésion. La couleur (C) est inhomogène avec des nuances variables dans les teintes du brun au noir, mais aussi des zones décolorées blanches ou inflammatoires rouges ou cicatricielles bleutées. La microscopie de surface ou dermatoscopie permet de décrire avec précision les caractères morphologiques des bords (B) et des nuances de couleur (C). L'évolutivité se traduit par un diamètre (D) de la lésion supérieur à 6 mm ou l'augmentation de ce diamètre et par la notion d'extension (E) permanente de la lésion, changeant non seulement de taille, mais aussi de forme, de couleur et de relief. (1, 48, 49)



*Figure 36 : malade du service P4*

**Classification anatomoclinique :**

**- Le mélanome superficiel extensif : MSE**

La lésion est constituée par une tache mélanique dont la couleur varie du brun au noir avec des zones plus claires et des nuances du rouge au bleu. Cette formation plane ou légèrement surélevée parfois hyperkératosique à bords polycyclique s'étend horizontalement jusqu'à atteindre plusieurs Cm de diamètre. Après la phase horizontale de croissance qui s'étale sur plusieurs mois voire plusieurs années, le MSE entame sa phase verticale d'invasion en profondeur caractérisée par un nodule qui fait saillie et qui peut suinter ou saigner.



**- Le mélanome nodulaire : MN**

Il se manifeste sous la forme d'une lésion nodulaire polypoïde bleu noirâtre, de taille variable, parfois souligné par un halo pigmentaire. 5 % de MN sont dépourvus de pigmentation : MN achromique et ressemblent à un Botriomycome. Sa croissance est rapide, donnant en quelques mois une lésion tumorale polypoïde. L'ulcération spontanée aggrave le pronostic.

**- Lentigo malin LMM ou mélanome de Dubreuil :**

Débute par une tache brune à type de lentigo solaire qui s'étend progressivement avec le temps pour atteindre plus de 6 cm de diamètre et former une plaque aux bords irréguliers déchiquetés, de couleur polychrome variant du brun clair au noir très foncé avec des zones achromiques de régression. Des nodules traduisant l'infiltration en profondeur peuvent apparaître par la suite. Ce sont des formations infiltrées voire nodulaires et tumorales pigmentées ou non et qui peuvent suinter ou saigner. C'est la forme la plus fréquemment rapportée au cours du XP dans la littérature.

**- Le mélanome acral lentigineux : ALM**

Il débute par une macule brune noire qui évolue vers une plaque pigmentée de 2 à 3 cm, aux bords déchiquetés avec des plages achromiques. Plus tardivement, apparaissent sur la tache soit un nodule soit une ulcération.

**- Le Mélanome des muqueuses :**

Localisé sur les muqueuses buccales, nasales. Le diagnostic est difficile et déroutant.

**- Diagnostic différentiel**

Il doit écarter les autres tumeurs noires qui sont considérablement plus fréquentes que le mélanome :

- Les naevi irrités ou enflammés — cliniquement atypiques qui répondent souvent aux critères de mélanomes débutants (A, B, C).
- Les kératoses séborrhéiques, qui répondent volontiers aux critères B et C.
- Les carcinomes basocellulaires "tatoués".
- Les histiocytofibromes pigmentés.
- Les angiomes thrombosés qui peuvent être confondu avec un mélanome nodulaire
- Le Botriomycome

Au moindre doute l'exérèse doit être faite ;

#### **- Evolution, pronostic :**

Les marqueurs pronostiques sont :

#### **- L'indice de Breslow**

Qui consiste en la mesure à l'oculaire micrométrique sur coupe histologique standard de l'épaisseur maximum comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde). L'épaisseur est vraisemblablement une appréciation de la masse tumorale. Il existe une corrélation presque linéaire entre cet indice et la mortalité. Pronostic de survie en fonction de l'indice de Breslow

<b>Indice de Breslow</b>	<b>Inférieur à 0,75mm</b>	<b>Entre 0,75 et 1,50 mm</b>	<b>Entre 1,51 et 4 mm</b>	<b>Supérieur à 4 mm</b>
Survie à 5 ans	Inférieur à 5%	10%	30%	40%

- La présence d'une ulcération clinique ou histologique conférant également un mauvais pronostic.
- Le niveau d'invasion selon Clark et Mihm qui est basé sur le concept de franchissement de —barrières anatomiques : barrière basale qui définit des mélanomes sans risque métastatique.
- D'autres facteurs comme le sexe masculin, l'âge avancé, certaines topographies seraient des facteurs de mauvais pronostic. Cependant ces facteurs sont liés au délai de diagnostic et donc à l'épaisseur tumorale.
- Le contrôle histologique du premier ganglion relais dit ganglion sentinelle identifié par méthode scintigraphique et colorimétrique semble être un marqueur pronostique extrêmement fiable.

#### **- Le stade évolutif du mélanome**

- Mélanome au stade de tumeur primaire.
- Mélanome au stade d'atteinte régionale ganglionnaire :

D'abord infracliniques, ce qui peut durer des mois et des années, puis cliniquement parlantes. Un nombre élevé de ganglions atteints et la rupture de la capsule du ou des ganglions ont une valeur péjorative. C'est le cancer qui a plus grand potentiel métastasiant en effet quelques mm de tumeur peuvent être à l'origine d'un envahissement métastatique majeur.

- Mélanome au stade d'atteinte métastatique à distance :

La lésion initiale dans ce cas est soit passé inaperçue, soit qu'elle a été enlevée sans examen anatomopathologique, soit qu'elle était inaccessible à l'examen, soit qu'elle a régressé spontanément, et ce sont les métastases cutanées (nodules durs) ou ganglionnaires ou viscérales (foie, poumons, cerveau) qui la révèlent.

Parmi les situations où cette tumeur peut se révéler par une métastase d'emblée. Il subsiste celle imputable à une régression spontanée de la tumeur primitive.

Ainsi, 10 % des régressions spontanées de mélanomes rapportées dans la littérature concernent des XP.

Ces aspects régressifs, s'ils sont plutôt un signe de bonne immunité, minorent artificiellement l'épaisseur selon Breslow.

- Chez certains malades, les mélanomes sont multiples. Ce qui incite à une surveillance régulière après l'apparition du premier mélanome car le risque de survenue d'une deuxième tumeur primitive est très élevé.

Tout comme l'existence d'une forme familiale appelle à un suivi plus attentif de la fratrie du sujet XP porteur de mélanome et soulève l'éventualité d'une prédisposition génétique au mélanome.

Si tous ces marqueurs pronostiques peuvent servir à déterminer le pronostic des malades atteints de mélanome dans la population normale, il n'est pas de même dans la population XP. Il existe des difficultés à évaluer le pronostic propre de cette tumeur chez des patients développant également de nombreux carcinomes. Rare sont les décès imputable uniquement au mélanome par contre les cas de survie prolongée même après un mélanome déclaré à un stade de métastases inaugurale ont été rapportés. (73, 177, 178, 179, 180)



*Figure 37 : Malade XP présentant un mélanome et un carcinome spinocellulaire. [86]*

**- Tumeurs de collision :**

Les tumeurs de collision, rarement rapportées chez les XP, sont de pathogénie discutée, leur pronostic englobe celui des deux tumeurs. Des tumeurs de collision associant respectivement CE et CBC, CBC et maladie de Bowen, CE et mélanome ont été décrites. (181)

**- Autres tumeurs cutanées malignes :**

D'autres tumeurs malignes ont été souvent rapportées chez les patients XP, mais leur fréquence est sûrement sous estimée en faveur des carcinomes et du mélanome. Ainsi des cas de fibroxanthomes atypiques, de fibrosarcomes, d'angiosarcomes ou de carcinomes sébacés sont répertoriés. ( 177, 181, 182)



*Figure 38 : kératocanthomes de la joue chez un enfant atteint du XP (1)*

### **3) Dermoscopie :**

L'aspect dermoscopique des différentes tumeurs est caractéristique, et en tout détail similaire à l'aspect des tumeurs des sujets non XP.

Les caractéristiques dermoscopiques tumorales décrites dans la littérature étaient toutes appropriées et propre au diagnostic de ces tumeurs, ensuite confirmé par étude histologique.

L'aspect le plus utile de la dermoscopie est qu'elle permet de différencier minutieusement des lésions souvent multiples et superposées comme lentigines, kératoses actiniques et tumeurs malignes. Aussi elle permet de différencier les fins vaisseaux superficiels dus à la poïkilodermie des télangiectasies arborisées des CBC.

Ainsi en plus des caractéristiques cliniques, le recours à la dermoscopie permet une classification correcte des tumeurs malignes dans ces cas. Cet examen pourrait ainsi être utile dans le cadre de cette pathologie surtout dans notre contexte : patients mal suivi qui adhèrent difficilement aux mesures thérapeutiques préventives et qui se présentent le plus souvent tardivement avec des lésions multiples qui ne seront pas toutes objets d'un examen histologique avant leur exérèse. [183]

## **B. complications ophtalmologiques**

Les conjonctives sont très altérées, hyperhémisées, télangiectasiques, parsemées de taches pigmentaires et peuvent, à la longue, s'épidermiser.

La mauvaise qualité du film lacrymal et la disparition de la barrière protectrice que constitue la paupière, sont tous deux des facteurs qui s'ajoutent aux effets nocifs des UV pour induire des lésions cornéennes à type de kératites, ulcérations, opacités, dystrophies nodulaires, ptérygions, oedèmes et néovascularisation ; responsables à leurs tours de la photophobie, du larmolement et du blépharospasme phénomène qui tendent à s'atténuer avec l'installation progressive d'une opacification de la cornée. (184, 185, 186)

L'atteinte de l'iris reste rare dans le XP, néanmoins il peut être le siège d'une atrophie, d'une altération de sa pigmentation, ou d'un mélanome malin. (5, 13, 14, 17, 187)

Parfois les lésions atrophiques et cicatricielles (symblépharons) ou même les ptérygions peuvent prêter à confusion avec les lésions tumorales. (73)

En effet la gravité de l'atteinte oculaire réside dans la survenue de tumeurs bénignes et surtout malignes (carcinomes et mélanomes), de siège palpébral, limbique ou conjonctival, mettant en jeu le pronostic vital (risque de métastases) et fonctionnel de part leur extension et leur récurrence locale fréquentes.

L'apparition des premières tumeurs oculaire maligne : carcinomes basocellulaires et épidermoïde ou encore mélanome malin survient approximativement vers l'âge de 11ans.

Le carcinome basocellulaire est la tumeur maligne palpébrale la plus fréquente, alors que le



carcinome épidermoïde est plus fréquent au niveau du limbe, de la conjonctive et de la cornée.

Trois cas seulement de mélanome de la conjonctive ont été décrits dans la littérature, ainsi que trois cas de mélanome de l'uvéa (iris et choroïde) et un cas d'angiosarcome de la cornée.

L'atteinte conjonctivale est assez fréquente or la majorité des carcinomes de la conjonctive se développent au limbe scléro-cornéen. Cette localisation est favorisée par la présence de cellules souches épithéliales totipotentes dont le renouvellement continu expose à l'apparition de lésions tumorales, et par le fait qu'une partie du limbe se trouve exposée au rayonnement ultraviolet mutagène dans l'aire de la fente palpébrale. (5, 13, 14, 17, 188, 189)

Ces tumeurs de localisation périlimbique peuvent s'étendre à la cornée voire à l'orbite et aboutir à la perte totale du globe oculaire. (189)



**Figure 39 : Malade XP ayant un carcinome épidermoïde**

**Malade âgée de cinq ans, atteinte d'un XP sévère, ayant un carcinome épidermoïde du limbe de l'œil gauche et un carcinome épidermoïde de la paupière inférieure gauche**



Ainsi la cécité chez les malades atteints de XP comme décrits ci-dessus est imputable soit à une opacification et une néovascularisation de la cornée, elles-mêmes secondaires à une inflammation cornéoconjonctivale chronique et à des infections à répétition, soit à l'extension vers la cornée d'une néoplasie de la conjonctive ou du limbe. D'ailleurs le risque de cécité est d'autant plus élevé qu'il existe une néoplasie oculaire. (5, 13, 14, 17, 51)

### **C. Complications neurologiques**

Les manifestations neurologiques sont rapportées chez 14 à 40% des sujets affectés en particulier le groupe XPA, leur sévérité dépend du déficit en NER. Albert Neisser est le premier à décrire les anomalies neurologiques associées au xeroderma pigmentosum. [1, 3, 5, 6, 80]

Auparavant, un XP avec symptômes neurologiques est dit syndrome de Desanctis et Cachione, mais avec la clarification du spectre de la maladie, ce terme est réservé actuellement au XP avec atteinte neurologique sévère (retard mental, nanisme et hypoplasie gonadique). Ce syndrome a été reconnu chez peu de personnes mais plusieurs individus à XP ont un ou plusieurs de ses caractéristiques neurologiques. [23]

La dégénérescence des neurones centraux et périphériques sous l'action probable de certains métabolites endogènes se traduit principalement par : débilité mentale, syndrome pyramidal et neuropathie périphérique. Décrits auparavant.

#### **Autres complications neurologiques :**

Une surdité de perception, une microcéphalie acquise, des mouvements choréothétosiques, convulsions épileptiques, paralysie des cordes vocales, trouble de l'oculomotricité, dysarthrie acquise.

L'association de syndrome de Cockayne et de XP a été rapportée à propos de quelques patients des groupes B, D et G. Dans ces cas, les manifestations neurologiques débutent précocement et s'accompagnent de retard staturopondéral et de microcéphalie (1, 15, 19, 59, 64)

## **D. Complications osseuses :**

L'expression osseuse de la maladie XP est surtout d'ordre biologique mais il n'est pas rare de voir apparaître des troubles de la minéralisation osseuse comme ostéomalacie et rachitisme ainsi la présence de tels troubles pourrait soulever plusieurs hypothèses pathogéniques expliquant l'apparition de ces symptômes :

- La carence solaire et l'isolement imposé par le XP.
- La perturbation du métabolisme de la vitamine D à l'étape cutanée.
- La possibilité d'une relation de cause à effet entre les tumeurs développées au cours du XP et l'ostéomalacie.

D'ailleurs parmi les manifestations osseuses du XP subsiste aussi la présence de tumeurs osseuses : ainsi des cas de tumeur à cellule géante de l'os et même d'Ostéosarcome ont été décrits. (192, 193, 194)

## **E. complications ORL :**

Les symptômes ORL consistent surtout en une perte d'élasticité des muqueuses orales et parfois même des sténoses des différentes cavités : pharynx, larynx et oesophage.

La surdité de perception est une autre manifestation de la sphère ORL et elle peut survenir indépendamment de tout autre signe neurologique.

La dystonie laryngée est un autre symptôme rapporté chez des patients XP. Ce type d'atteinte est observé fréquemment chez les sujets XPA et nécessite une prise en charge particulière à fin d'éviter toute complication. [108]

## **F. Associations à des Néoplasies internes :**

Leur fréquence au cours du XP serait 10 à 20 fois supérieure à celle d'une population témoin de même âge. (178)

Ainsi un nombre considérable de cas d'association à des néoplasies internes a été rapporté par la littérature, particulièrement les néoplasies de la cavité orale ; notamment le très

fréquemment rapporté Carcinome Epidermoïde de la pointe de la langue quasi-spécifique du XP, qui souvent est présumé du à l'exposition solaire ; c'est un. (53, 73)

Plusieurs types de tumeurs ont été rapportés, avec une mention particulière pour certaines tumeurs cérébrales (astrocytome, gliome, sarcome, médulloblastome...).

Ainsi des cas de tumeur du poumon, estomac, pancréas, thyroïde, sein, utérus, rein, testicule, des cas de leucémie et bien d'autre ont été décrits. ( 179, 191)

On a démontré l'augmentation significative de la fréquence des anomalies de la thyroïde chez les malades atteints du xeroderma pigmentosum.(53)

Le cas particulier du cancer du poumon et des conséquences nocives du tabac a été notamment relevé vu que certains carcinogènes du tabac ont effet directement sur l'ADN, ces dégâts normalement réparé par le système NER, ne le seront pas chez les individus XP à système NER défectueux ce qui semble contribué au développement du cancer du poumon chez les sujet XP. (197)

## **G. Autres complications cliniques :**

### ***1) Complications infectieuses et hémorragiques :***

On doit cependant noter la fréquence des infections cutanée surtout chez les sujets négligés, et la possibilité d'hémorragies, parfois mortelle qui surviennent sur des ulcérations néoplasiques profonde.

### ***2) Le retard staturo-pondéral et l'hypogonadisme :***

Le retard staturo-pondéral et l'hypogonadisme sont parfois rapportés sans que l'étiologie soit bien connue.

### ***3) Complications bucco-dentaire :***

Les troubles bucco-dentaires décrits dans la littérature sont à type de limitation de l'ouverture de la cavité buccale par rétraction de la peau qui devient scléro-atrophique au cours du XP. La partie antérieure de la muqueuse buccale, qui est plus exposée à la lumière solaire, peut être le siège de gingivostomatite et à un stade tardif à des CE et CBC (lèvre et langue), les dents peut être atteints occasionnellement par des anomalies de la dentition.

## IX. Diagnostic

En dehors d'un contexte familial évocateur, le diagnostic est assez difficile au début. Les premières manifestations peuvent être interprétées comme un simple « coup de soleil » ou comme une photosensibilisation ou même une dermatite atopique. La répétition de l'érythème des régions photoexposées, son caractère persistant et anormalement intense par rapport à l'exposition solaire doivent attirer l'attention et faire envisager une hypersensibilité anormale à la lumière solaire. La présence d'antécédents familiaux de XP peut orienter le diagnostic. On peut discuter essentiellement les différentes génophotodermatoses : le syndrome de Cockayne, la trichothiodystrophie, le PIBIDS, le COFS (cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome), le syndrome de Bloom ou certaines formes de porphyries héréditaires [1]. Chacune de ces affections a des caractères distinctifs. Les tests de réparation de l'ADN après exposition aux UV ou UDS permettent alors de confirmer le diagnostic de XP. Quand la dyschromie est évidente, associée à la photophobie, le diagnostic clinique de XP devient aisé (Fig. 6A, B, D).

Actuellement, l'UDS est en phase d'être supplanté par les nouvelles techniques de biologie moléculaire recherchant les mutations génétiques de la maladie. Ces techniques sont devenues très utiles pour l'identification des sujets hétérozygotes et le diagnostic anténatal.

Des techniques d'immunohistochimie proposées permettent d'identifier le groupe génétique mais elles ne sont pas encore de pratique courante (1)

En effet, le diagnostic de XP est dans un premier temps clinique, la confirmation par biologie moléculaire peut ne pas être facilement disponible et être réalisée plus tardivement.

Ensuite, les deux étapes consistant à obtenir un diagnostic de génétique moléculaire seront les suivants:

- Effectuer des tests fonctionnels de réparation de l'ADN.
- Réaliser un test de génétique moléculaire par l'analyse de séquences des gènes XPA, XPC, ERCC2, ERCC4, ERCC5, ERCC1, et ERCC3.

Tester dans un premier temps les mutations les plus fréquentes en fonction de la zone géographique peut parfois être pertinent pour les patients de certaines parties du monde, comme le Japon [209] et l'Afrique du Nord [202].

Enfin, le dépistage des parents porteurs sains nécessite l'identification préalable des mutations responsables de la maladie dans la famille. La maladie étant autosomique récessive, les porteurs sains sont hétérozygotes et ne présentent aucun risque de développer la maladie. De la même manière, le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) pour les femmes enceintes porteuses saines de la mutation requièrent également l'identification préalable de la mutation.

## **H. Diagnostic clinique**

Le diagnostic de Xeroderma Pigmentosum est posé cliniquement à travers des manifestations de la maladie retrouvées dans trois grandes zones de l'organisme caractéristiques des patients XP : la peau, les yeux et le système nerveux. Les cancers, dont la fréquence est considérablement accrue chez ces patients, peuvent également être un indicateur lors de la pose du diagnostic.

### ***1) La peau***

Une étude à long terme décrit le cas de sur 106 patients XP examinés au NIH (National Institute of Health, institution gouvernementale américaine en charge de la recherche médicale et biomédicale) de 1971 à 2009. Cette étude montre que le diagnostic peut souvent être fait dans les premières années de vie [203].

En effet, environ 60% des enfants atteints présentaient une sensibilité au soleil (graves coups de soleil avec érythème persistant malgré une exposition minime). Les autres enfants ne développaient pas des brûlures aussi facilement, mais présentaient des troubles de la pigmentation de type tâches de rousseur sur les zones exposées. Ces tâches de rousseur inhabituelles (lentigos), lorsqu'elles sont présentes sur le visage avant l'âge de deux ans, sont typiques de XP et rarement observées chez les enfants dont les mécanismes de réparation de l'ADN sont normaux.

### ***2) Les yeux***

Comme la peau, les yeux sont particulièrement affectés par cette maladie en raison de leur exposition à la lumière du soleil. De ce fait, les anomalies ophtalmologiques sont

généralement limitées à la partie antérieure des yeux, zone exposée aux UV: conjonctive, cornée et paupières [204].

Par ailleurs, les patients souffrent souvent de photophobie qui peut être associée à un écoulement conjonctival important. L'exposition continue de l'œil aux UV peut provoquer des kératites sévères pouvant elles mêmes entraîner une opacification de la cornée. Les paupières développent une pigmentation accrue et perdent leurs cils. L'atrophie de la peau peut entraîner des ectropions, des entropions, ou dans les cas les plus graves, la perte complète de la paupière [205].

### **3) Le système nerveux**

Lors de l'étude de 2011 menée sur 106 patients, 25% des individus présentaient des manifestations neurologiques [203]. Ces troubles sont en fait progressifs (aggravation lente) et peuvent se manifester bien après les troubles cutanés [206] [207]. Les troubles neurologiques pouvant être observés chez ces patients sont détaillés ci-dessous.

- Diminution ou absence des réflexes d'étirement des tendons profonds: L'EMG (Electro Myo Gramme); les tests de vitesse de conduction nerveuse peuvent montrer une neuropathie axonale (ou mixte).
- Perte auditive neurosensorielle progressive. L'audiométrie permet de révéler relativement tôt une perte auditive dans les formes aiguës.
- Microcéphalie acquise. Scanners et IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) du cerveau peuvent montrer une dilatation des ventricules avec amincissement du cortex et un épaissement des os du crâne.
- Troubles cognitifs progressifs [205]

### **4) Cancers**

Dans la même étude menée sur 106 patients en 2011 on constate que les individus XP de moins de 20 ans présentent un risque accru de cancers et notamment les cancers suivants :

- Cancer de la peau autre que mélanome (carcinomes basocellulaires et squameux) sur les zones exposées aux UV. Un risque 10.000 fois plus élevé avec un âge médian de survenue du cancer à neuf ans, soit près de 60 ans plus jeunes que l'âge médian de survenue dans la population générale américaine [205].

- Mélanome cutané. Là aussi, le risque est 2000 fois plus élevé chez les patients XP et l'âge médian de survenue est de 22 ans, soit plus de 30 ans plus tôt que dans la population générale américaine [205].

## **A. Tests biologiques**

Chez les patients XP, aucune anomalie des analyses de biologie clinique de routine n'est observée. Des tests spécifiques permettent cependant de confirmer et de préciser le diagnostic en dépistant les anomalies de la réparation de l'ADN mais ils ne sont pas toujours disponibles.

Il s'agit de test fonctionnel mesurant l'hypersensibilité aux UV sur des cellules vivantes, la synthèse d'ADN non programmée (UDS pour Unscheduled DNA Synthesis), ou la réactivation de la cellule hôte [208] [209] [210] [211] (voir ci-dessous le paragraphe « tests fonctionnels »).

Xeroderma pigmentosum étant provoqué par des mutations dans les gènes codant pour les protéines de réparation de l'ADN [XPA, ERCC3 (XPB), XPC, ERCC2 (XPD), DDB2 (XPE), ERCC4(XPF), ERCC5(XPG), ERCC1 ou polh(XPV)], il est par ailleurs possible d'effectuer des tests de génétique moléculaire afin d'identifier le gène muté et par conséquent le groupe de complémentation auquel appartient le patient.

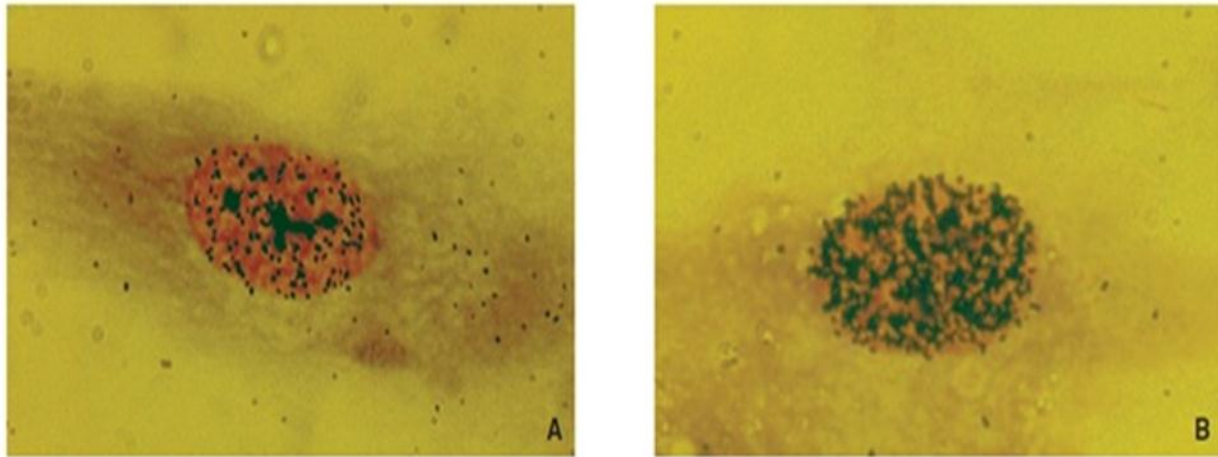
Enfin, il est à noter que le tableau clinique des patients XPV est semblable à celui des autres groupes de complémentation (en tout cas il ne permet pas de les différencier) et que les cellules variantes XP ont une réparation par excision de nucléotide fonctionnelle (par opposition aux cellules des autres formes de XP). Les tests basés sur la détection des anomalies de la réparation de l'ADN ne sont par conséquent pas adaptés au diagnostic de ces patients. Il existe en fait un test spécifique qui permet le diagnostic de cette forme de XP.

### ***1) .Tests fonctionnels***

À l'échelle cellulaire, les anomalies de réparation de l'ADN peuvent être objectivées soit d'une manière globale par l'évaluation de la survie cellulaire après irradiation aux UV, soit de façon spécifique par l'étude des capacités de resynthèse de l'ADN [1]

**Étude des capacités de resynthèse de l'ADN « *Unscheduled DNA synthesis* » (UDS) [1, 63, 210]**

Elle représente la capacité cellulaire de réparer les lésions UV induites de l'ADN.



**Figure 40 : Capacité de resynthèse de l'ADN**

**Capacité de resynthèse de l'acide désoxyribonucléique ADN (*unscheduled DNA synthesis, UDS*) déterminée par autoradiographie. Après irradiation aux ultraviolets C (UVC), les fibroblastes sont incubés en présence de 3H-thymidine. Suite à différentes procédures de fixation et de purification, une émulsion photographique est appliquée à la surface de ces lames. Le nombre de grains d'argent imprimés est proportionnel à la quantité de thymidine radioactive incorporée dans l'ADN de ces fibroblastes, c'est-à-dire au nombre de lésions réparées par le *nucleotide excision repair (NER)*. Le résultat est exprimé en pourcentage par rapport au témoin normal. A. Fibroblaste normal. B. Fibroblaste d'un *xeroderma pigmentosum*.**

Ce test qui est le plus répandu permet de confirmer précocement le diagnostic ainsi que le diagnostic anténatal du XP. Il mesure la synthèse d'ADN non programmée dans des cultures de fibroblastes. Cette synthèse est dite non programmée, ou *unscheduled DNA synthesis (UDS)*. Après chaque réparation d'une lésion de l'ADN, un patch d'ADN est néosynthétisé à la place de la lésion. La synthèse de ce nouveau fragment d'ADN présente des caractéristiques différentes de celles des synthèses classiques.

La réalisation de ce diagnostic nécessite une biopsie prélevée sur une partie non exposée de la peau du patient. Les fibroblastes prélevés sont déposés dans une boîte de Petri et irradiés aux UV. L'UDS est évaluée par autoradiographie (212), scintigraphie liquide (213) ou essai de fluorescence (214), grâce à la mesure de l'ADN incorporé pour la synthèse des nouveaux fragments. Lorsque le système de réparation est défaillant, le taux de fragment néosynthétisé et donc l'UDS est diminué, ce qui confirme le diagnostic de XP.



La valeur de l'UDS est faible au cours des XP, sauf chez le XP de type variant. Cependant, l'irradiation à des doses itératives d'UV (split doses) peut entraîner la diminution de l'UDS chez le XP variant. (1)

**Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes de xeroderma pigmentosum.**

Photosensibilité in vitro survie cellulaire après exposition à différentes doses d'UV

Groupe	Fréquence	Gravité	Cancer cutané	Atteinte neurologique	In vitro		Gène	Localisation	Mutation	Phénotype selon le niveau de la mutation
					Photosensibilité	UDS				
XPA	++++	M/G	+++	+++	+++	< 5 %	XPA	9q22.3-9q22.3	13 substitutions et 5 insertions/délétions	XP
XPB	+	M	+	++/+	++	3-40 %	XPB (ERCC3)	2q21	3 mutations	XP/SC, TTD
XPC	++++	M/G	++	+/-	+	15-30 %	XPC	3p25.1	19 mutations	XP
XPD	+++	M	++	++/-	++	15-50 %	XPD (ERCC2)	19q13.2	17 mutations	XP, XP/SC, TTD
XPE	+	M	+/-	-	+/-	≥ 50 %	XPE UV-DDB DDB2	11p12-11p11	3 mutations	XP
XPF	++	V	+	-	+	15-30 %	XPF (ERCC4)	16p13.3	9 mutations, 5 insertions/délétions	XP
XPG	+	M/G	++	++/+	++	< 5-25 %	XPG (ERCC5)	13q32-33	3 mutations, 2 délétions	XP, XP/SC
XP variant	++++	V	+	-	+/-	N	XPV	6:p21.1	12 mutations	XP

XP : xeroderma pigmentosum (classé de A à G); XPV : xeroderma pigmentosum variant; UV : ultraviolets; UDS : *unscheduled DNA synthesis* (synthèse d'ADN non programmée); ERCC : *excision repair cross complementation*; DDB : *damaged DNA binding*; SC : syndrome de Cockayne; TTD : trichothiodystrophie; N : normal; G : grave; M : moyenne; V : variant.

### **- Survie cellulaire : Mesure de l'hypersensibilité cellulaire aux rayons ultraviolets (UV)**

L'irradiation des fibroblastes, extraites à partir de la peau du patient, par des doses croissantes d'UV permet d'en déterminer la dose létale [1]. Celle-ci correspond à la dose responsable de la mort de 50 % des cellules en culture. Elle est d'autant plus faible que la forme clinique est grave (Figure A). (1)

En effet une courbe de survie cellulaire post-exposition aux UV reflète la capacité des protéines de réparation de l'ADN d'une cellule à réparer les dommages provoqués par les UV. Par comparaison aux cellules normales, les cellules XP, dont la réparation par excision de nucléotides (NER) est défectueuse, sont hypersensibles à la mort cellulaire induite par les UV.

Les cellules XPV, dont le mécanisme de réparation de l'ADN par NER est fonctionnel, présentent une courbe de survie cellulaire post-UV normale ou quasi-normale.

Cependant au cours du XP variant, l'incubation des cellules en présence de caféine réduit la valeur de la dose létale (Figure B). Ce critère peut être utilisé pour le diagnostic biologique de cette forme. Ceci permet de différencier les cellules XPV des cellules normales.(1)

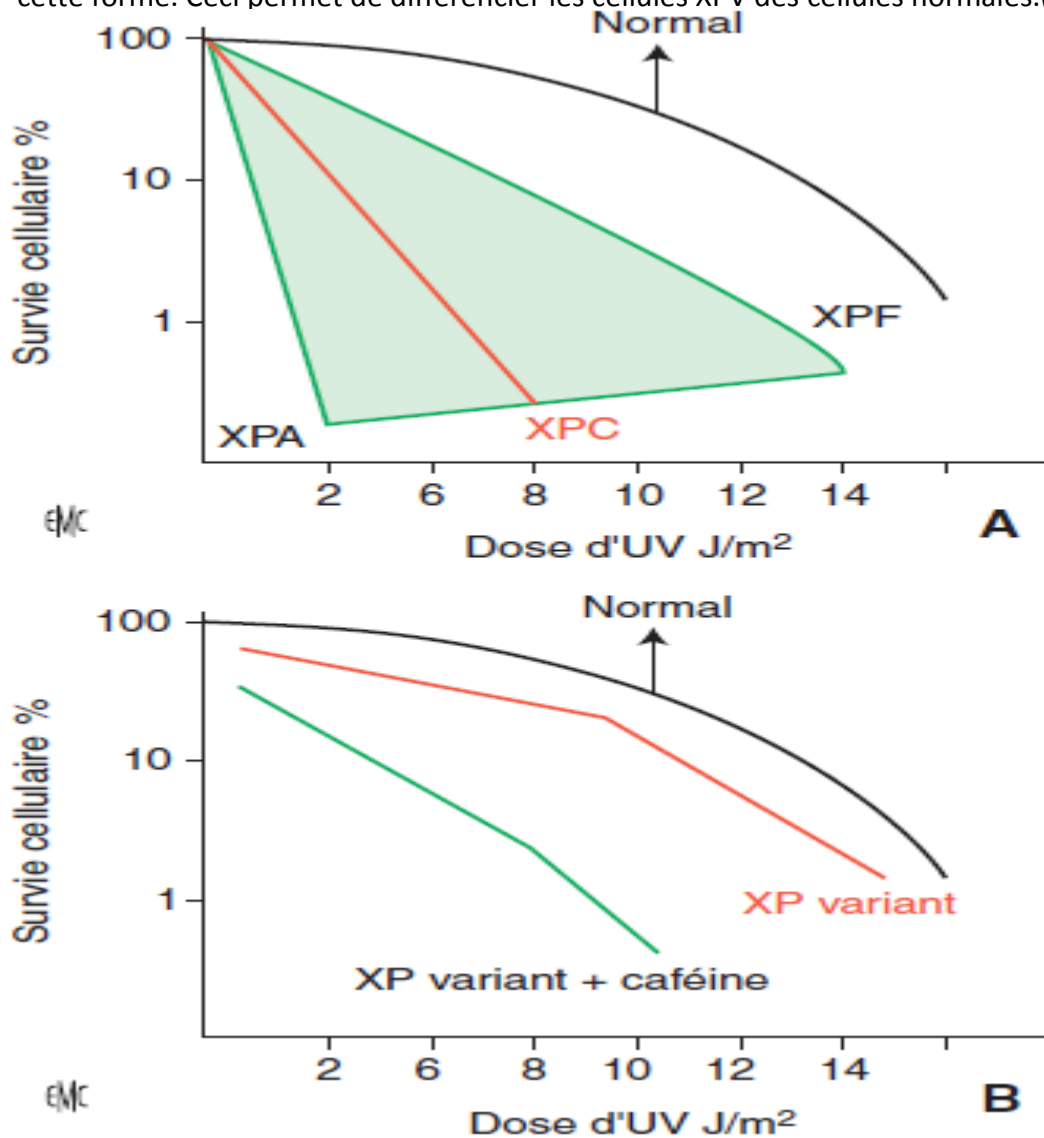


Figure 41 : Survie cellulaire après irradiation aux ultraviolets.

A. Au cours du XP de groupes A, B, C, D, E, F, G.

B. Au cours du XP variant (avant et après incubation en présence de caféine).

#### - Test de réactivation de la cellule hôte

Les virus ou les plasmides n'ont pas la capacité de réparer les dommages sur leur L'ADN. Ils sont dépendant des systèmes de réparation de l'ADN présent chez leur hôte cellulaire [215]. Les virus à ADN ou plasmides à ADN endommagés présentent une répllication ou expression plus importante dans les cellules ayant une capacité de réparation de l'ADN normale. En

revanche, lorsque les cellules hôtes présentent une capacité de réparation de l'ADN réduite, la réplication du virus ou du plasmide sera diminuée. Un test réparation d'ADN plasmidique se pratique sur un plasmide non répliquatif qui contient un gène rapporteur, telle que la luciférase. Le test de réactivation de la cellule hôte implique la transfection d'un plasmide endommagé par des rayons UV dans une cellule hôte humaine. Le plasmide est réparé par les enzymes de la cellule.

L'activité du gène rapporteur dépend de la capacité des enzymes de la cellule à la réparation de l'ADN endommagé. Chez les hôtes cellulaires XP, la réactivation est anormale (et ce pour toutes les formes de XP). Sous traitement UV, l'expression d'un gène marqueur tel que la luciférase dans les hôtes XP est par conséquent plus faible que chez les hôtes normaux.

Par ailleurs, ce test peut être également utilisé afin de déterminer le groupe de complémentation XP par co-transfection d'un plasmide traité aux UV et d'un plasmide exprimant un type sauvage de cDNA de différents groupes de complémentation [215].

#### **- Autres tests**

##### **Taux d'ARNm.**

Le niveau d'ARNm est souvent réduit chez les patients XPA [216] et XPC [217] ce qui conduit à une terminaison prématurée de la transcription et in fine une absence de protéine issue de l'allèle mutant. A noter que de tels tests sont disponibles en recherche uniquement.

##### **Western blot.**

La réalisation d'un western blot montre un faible taux de protéines XPC chez les patients présentant une mutation sur XPC [217] ou sur XPA [216]. De même, par western blot, on peut observer de faibles taux d'ADN polymérase  $\eta$  (Pol  $\eta$  codée par le gène POLH) chez les patients porteurs de mutation sur le gène POLH (phénotype XPV). Des taux réduits de protéines XPC dans les tissus de personnes XPC ont également pu être détectés par immunohistochimie [218].

## 2) Tests de génétique moléculaire : (8)

Xeroderma pigmentosum est provoquée par des mutations dans les gènes codant pour les protéines de réparation de l'ADN : XPA, ERCC3 (XPB), XPC, ERCC2 (XPD), DDB2 (XPE), ERCC4(XPF), ERCC5(XPG), ERCC1 ou polh(XPV). La maladie est autosomique récessive, par conséquent, lorsqu'un individu est affecté, les deux allèles sont mutés. Le tableau ci-dessous présente les différents groupes de complémentation de XP en fonction du gène muté.

**Tableau 7 : groupes de complémentation XP : (213).**

Complementation Group	Proportion of XP Attributed to Mutations in This Gene	Gene Symbol	Test Method	Mutations Detected
A	25% <sup>2</sup>	XPA	Sequence analysis	Sequence variants <sup>3</sup>
B	Rare	ERCC3	Sequence analysis	Sequence variants <sup>3</sup>
C	25%	XPC	Sequence analysis	Sequence variants <sup>3</sup>
D	15%	ERCC2	Sequence analysis	Sequence variants <sup>3</sup>
E	Rare	DDB2	NA	NA
F	6%	ERCC4	Sequence analysis	Sequence variants <sup>3</sup>
G	6%	ERCC5	Sequence analysis	Sequence variants <sup>3</sup>
See footnote 5	Rare <sup>6</sup>	ERCC1	Sequence analysis	Sequence variants <sup>3</sup>
Variant	21%	POLH	NA	NA

2. Commun au Japon, rare aux USA et en Europe 3. Des mutations détectées par analyse de séquence peuvent inclure de petites délétions /insertions intragéniques et faux-sens, des mutations non-sens et des mutations du site d'épissage; généralement, les suppressions d'exon ou de gène complet par délétion ou duplications ne sont pas détectées. 4. Il n'existe pas de laboratoire répertorié dans l'annuaire des laboratoires GeneTests qui propose des

tests cliniques pour ce gène; la confirmation clinique des mutations identifiées dans un laboratoire de recherche peut cependant être disponible. 5. Auparavant dénommée groupe H, cette désignation a été retirée. Voir la note 6. Seule une personne ayant une mutation dans ERCC1 a été rapportée [219].

Avant que les gènes responsables du XP ne soient identifiés, les groupes de complémentation étaient utilisés pour classer les défauts fonctionnels chez les personnes touchées. Lors d'un test de complémentation, des cellules issues de patients XP ont été fusionnées afin de déterminer si leur défaillance avait la même origine. La restauration d'un phénotype cellulaire normal traduit l'origine multiple des défauts de chaque cellule initiale, puisqu'elles ont pu, une fois fusionnées, compléter ces défaillances. La complémentation est donc un test fonctionnel permettant de regrouper l'ensemble des individus ayant les mêmes défauts. Plus tard, un gène a été identifié pour chaque groupe de complémentation [220]. A noter que le test de complémentation permettant d'attribuer un patient à un groupe n'est actuellement pas disponible dans le commerce.

## **B. Données Histologiques**

### ***1) Biopsie cutanée:***

La biopsie cutanée ne consiste pas en elle-même un argument valable pour le diagnostic du XP mais l'étude histologique du « coup de soleil » peut servir à orienter vers le diagnostic ou à compléter le bilan photobiologique chez le XP. Si on entreprend une étude comparative du « coup de soleil » chez le sujet normal et le sujet XP, on obtient les résultats suivant:

Chez le sujet normal à la 6<sup>ème</sup> heure, on note le début d'installation d'œdème inter et intra cellulaire. Les cellules basales sont pâles. Les altérations histologiques précèdent l'installation clinique de l'érythème. A la 12<sup>ème</sup> heure, l'œdème intra et extra cellulaire est plus intense. Des vacuoles commencent à être visibles au niveau de certains Kératinocytes de la couche basale. A la 24<sup>ème</sup> heure, les cellules dyskératosiques « sun burn cells » apparaissent au niveau de la couche basale et au niveau du corps muqueux de Malpighi. On en compte 2 à 4 par champ microscopique. Un infiltrat polymorphe et une vasodilatation capillaire se voient au niveau du derme superficiel. A la 72<sup>ème</sup> heure les « sun burn cells » ont migré vers la couche cornée pour être ensuite éliminées.

Chez le sujet XP de 0 heure à la 24<sup>ème</sup> heure on note les mêmes modifications histologiques que chez le sujet normal mais de façon plus accentuée ainsi on comptera entre 4 et 7 « sun burn cells » par champ microscopique. A la 72<sup>ème</sup> heure contrairement au sujet normal, l'oedème inter et intra cellulaire devient plus marqué et un nombre élevé de « sun burn cells » apparaît au niveau des couches basale et malpighienne. On en compte 8 à 12 par champ microscopique.

Ainsi la présence d'un nombre élevé de sun burn cells à l'examen histologique d'un phototest, réalisé 72<sup>ème</sup> heures après l'irradiation aux UV, est évocatrice du XP. [221]

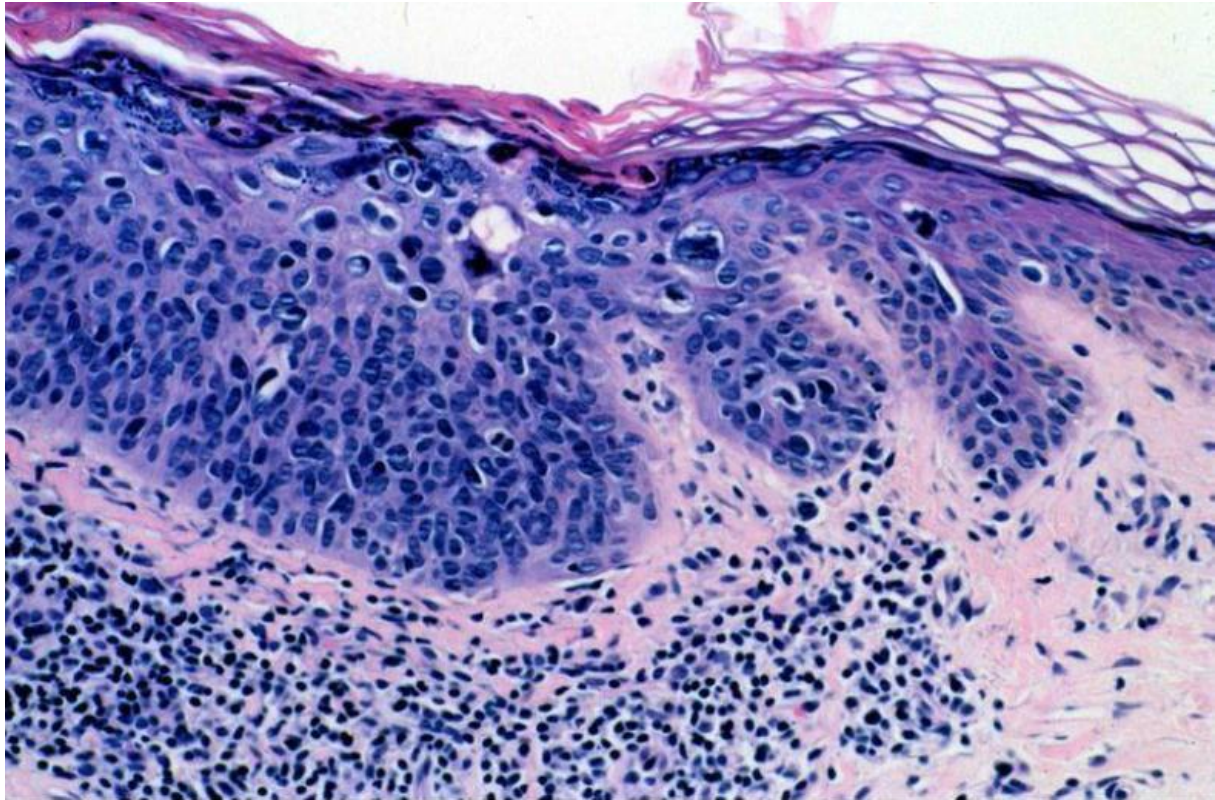
En dehors du « coup de soleil » l'apparence histopathologique du XP est une inflammation chronique de la couche supérieure du derme, les crêtes épidermiques peuvent être allongées ou au contraire atrophiées, avec amincissement de la couche du corps muqueux de Malpighi et accumulation irrégulière de mélanine dans la couche des cellules basales, sans quel soit consécutive à l'augmentation des mélanocytes dans cette strate, en effet leur nombre y reste proche de la normal. Au stade pigmentaire, l'hyperkératose et l'hyperpigmentation sont plus prononcées. L'apparition des lentigines quant à elles correspondent à de larges collections de mélanocytes fonctionnels avec des mélanosomes qui diffèrent de leurs équivalents chez le sujet normal par leur aspect, taille et degré de mélanisation. Les taches d'hypopigmentation et ces lentigines trouvent leur explication dans la mutation excessive des mélanocytes exposés aux UV qui soit forment du pigment en excès (lentigine) soit peu ou pas de pigment (mélanocyte de type albinique : hypopigmentation). Après ce stade pigmentaire, l'atrophie s'installe, l'hyperkératose et l'hyperpigmentation sont encore plus marquées, les télangiectasies sont proéminentes ce qui correspond cliniquement à la poïkilothermie. Entre autre l'épiderme peut exhiber une désorganisation architecturale et des atypies avec perturbation de la maturation des kératinocytes.

Le nombre des fibroblastes du derme diminue. Ces cellules deviennent atrophiées, perdent peu à peu leur capacité à fabriquer le collagène alors que leur capacité à le digérer augmente. Les fibres d'élastine synthétisées par les fibroblastes sont modifiées : produites en grande quantité, elles sont incapables de s'attacher au collagène et s'agglutinent en amas blancs visibles sous la peau.

Entre ces petites mottes blanches, le réseau vasculaire apparaît: la peau a un aspect rouge ponctué de blanc. La peau perd ainsi de son élasticité, se relâche et de profonds sillons s'y



gravent. Cette détérioration des fibres élastiques du derme conduit à l'élastose solaire. En conséquence, l'aspect histologique est le plus souvent impossible à distinguer de celui des kératoses actiniques.



*Figure 42 :Aspect histologique d'une kératose actinique chez un individu XP.*

**Noter l'atypie des kératinocytes et la parakératose. [221]**

Au stade néoplasique, les différentes tumeurs qui compliquent le XP font leur apparition. C'est dans le cadre de ces lésions que l'examen anatomopathologique revêt toute son importance ; les aspects histologiques de ces tumeurs sont identiques à ceux de leurs équivalents chez le sujet normal.

Ainsi l'aspect histologique de ces tumeurs est typique, toutefois certaines particularités peuvent être retenues dont une nette flexion desmoplastique des mélanomes, un caractère souvent sclérodermiforme et métatypique des CB et un aspect acantholytique des CE. [177, 180, 181]

## *2) Examen anatomopathologique des lésions neurologiques*

### **- SNC :**

L'analyse morphométrique de tissu nerveux prélevé sur des autopsies montre une réduction des neurones du cortex cérébral des lobes frontaux, pariétaux, occipitaux et temporaux, hippocampe, thalamus, noyaux gris, motoneurone de la moelle épinière... [222]

### **- SNP :**

Les quelques cas de biopsies rapportés confirment une nette diminution des axones et fibres nerveuses myélinisés. [222]

## **C. Autres méthodes**

L'étude de la capacité cellulaire à réparer l'ADN, après injection par microaiguille des gènes défectueux dans les cellules de patients atteints de XP, c'est un test simple, sensible et rapide pour le diagnostic de XP. Mais il reste du ressort des laboratoires spécialisés. D'autre test comme la Chromatographie liquide haute performance couplée à la Spectrométrie de Masse en mode tandem (CLHP-SM/SM) ou la PCR médiée par ligation peuvent servir à détecter et quantifier les dommages présents dans de l'ADN mais sont moins fréquemment utilisés dans le contexte du XP et ou plus utilisés dans le domaine de la recherche que la pratique médicale.

Les méthodes décrites présentent l'avantage de permettre la mesure des activités enzymatiques de réparation de l'ADN. Mais elles présentent des inconvénients comme l'utilisation de la radioactivité, ou bien encore un temps de réalisation très long. Parfois certaines méthodes combinent les deux. Aucune d'entre elles ne permet de réaliser la mesure de la réparation de plusieurs dommages en une seule réaction et ce de manière spécifique, elles ne permettent donc pas de réaliser des expériences en haute débit.

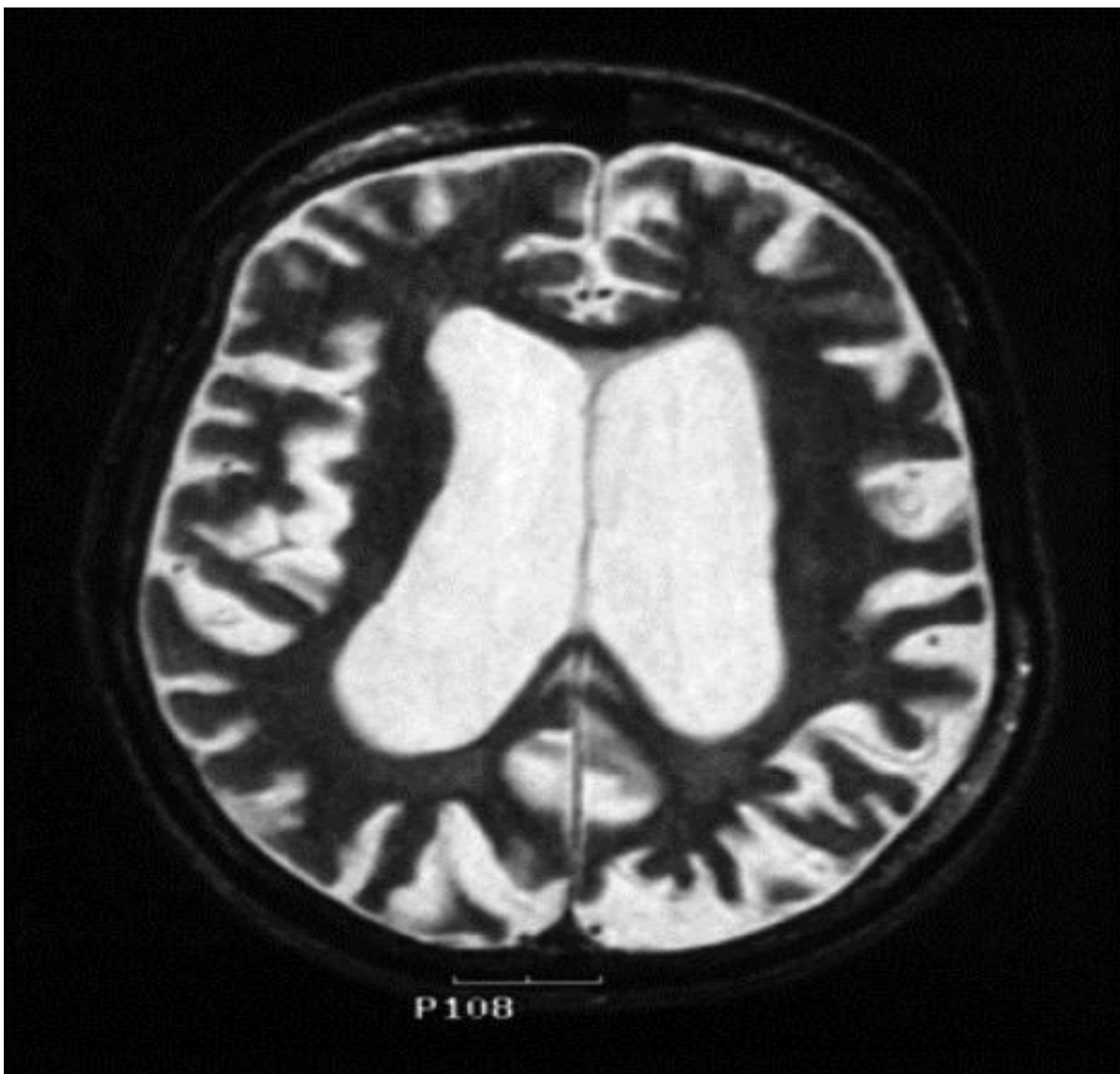
## **D. Examens radiologiques**



Des radiographies X du squelette seront réalisées à la recherche d'images de déminéralisation osseuse.

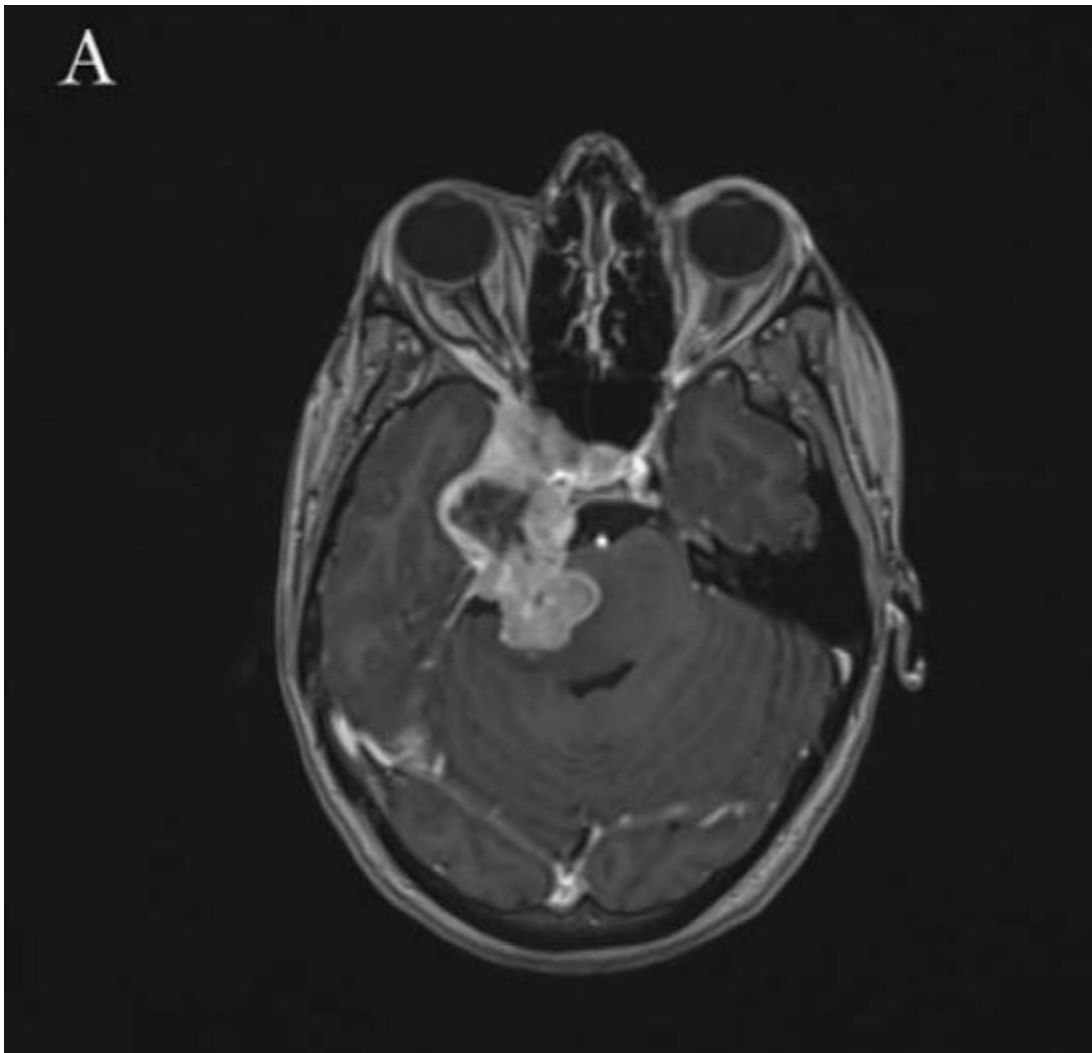
Des examens d'imagerie (Tomodensitométrie, IRM...) seront indiqués chez les patients présentant des manifestations neurologiques, à la recherche d'éventuelles tumeurs du système nerveux ou d'anomalies structurales dus à la neurodégénération comme élargissement des ventricules et atrophie du cortex cérébral et cérébelleux.

L'IRM permettra aussi d'apprécier le signal émis par la substance blanche à la recherche de signe de démyélinisation dans les formes de XP associées à la TTD. [64]



**Figure 43 : IRM chez un sujet XP:**

**Atrophie sévère du cortex avec élargissement des ventricules. Aspect normal de la substance blanche. [64]**



**Figure 44 : IRM chez un sujet atteint du XP-A**

***volumineux processus tumoral occupant la loge caverneuse et gassérienne extra-axiale.(19)***

### **Au total :**

Dès que le diagnostic de XP est évoqué un examen minutieux de toute la peau du patient sera réalisé sans oublier les oreilles, les lèvres et la langue. Pour l'examen du cuir chevelu on s'aidera d'un sèche-cheveux. Des photos de tout le corps seront prises pour un suivi plus précis.

Un examen ophtalmologique est indiqué avec examen du segment antérieur de l'oeil et des paupières sans oublier de réaliser une éversion de ces dernières à la recherche de lésions suspectes de la muqueuse. Un test de Schirmer sera réalisé à la recherche de sécheresse oculaire. Ensuite un examen clinique complet sera réalisé incluant un examen neurologique minutieux.

Enfin les examens suivants seront réalisés:

- ☒ Un test Unscheduled DNA synthesis chez tous les patients.
  - ☒ Détermination du génotype chez certains patients.
  - ☒ Biopsie de toutes les lésions tumorales.
  - ☒ Examens biologiques de suivi si radiothérapie, chimiothérapie.
  - ☒ Hémogramme y compris plaquettes chez tous les patients, ensuite 2 fois par an.
  - ☒ Bilan phosphocalcique chez tous les patients, ensuite une fois par an.
  - ☒ Imagerie (Tomodensitométrie, IRM...) et Audiogramme dans le cadre du bilan initial (si groupes de complémentation A, B, D et G) sinon selon les symptômes et sur avis spécialisé.
  - ☒ Electroencéphalogramme Si forme neurologique.
  - ☒ Potentiels évoqués Si forme neurologique.
  - ☒ Electromyogramme Si forme neurologique.
- Biopsie neuromusculaire Si forme neurologique

## **E. diagnostic des patients XPV :**

Chez les patients du groupe de complémentation XP-V, le mécanisme du NER est fonctionnel. Par conséquent, ils ne montrent pas de défaut d'UDS, et le test de mesure de l'UDS, tests le plus couramment utilisé, n'est pas adapté. Les cellules XP-V sont par ailleurs insensibles à la destruction par la lumière UV. Il a cependant été observé que la caféine présente la propriété desensibiliser les cellules XP-V à la destruction par les UV [209].

Ainsi, pour diagnostiquer les patients XPV, les cellules sont exposées à la lumière UV en présence de caféine pendant quelques jours et leur viabilité est comparée à des cellules normales. Une sensibilité accrue aux UV en présence de caféine associée à un taux d'UDS normal confirme le diagnostic XP-V [211].

## X. Diagnostic différentiel

Les premières manifestations peuvent être interprétées comme un simple coup de soleil ou comme une photosensibilisation ou même une dermatite atopique. La répétition de l'érythème des régions photoexposées, son caractère persistant et anormalement intense par rapport à l'exposition solaire doivent attirer l'attention et faire envisager une hypersensibilité anormale à la lumière solaire. On discute alors essentiellement les différentes gnodermatoses, mais chacune a des caractères distinctifs.

### A. Les maladies de réparation d'ADN :

Le Xeroderma pigmentosum (XP) associé à des troubles neurologiques, le syndrome de Cockayne (CS), la trichothiodystrophie (TTD), le syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS), le syndrome de sensibilité aux UV et les complexes XP/CS, XP/TTD, COFS/TTD, CS/TTD, représentent un ensemble de 10 maladies génétiques qui se caractérisent par une photosensibilité cutanée causée par un défaut de la réparation de l'ADN par excision de nucléotides [212] [213] [214]. Elles sont causées par des mutations impliquant 13 gènes différents.

le tableau ci dessous présente les corrélations génotype-phénotype dans le XP et les pathologies associées

**Tableau 8 : corrélations génotype-phénotype dans le XP et les pathologies associées**

Complementation Group	Gene	Cutaneous Neoplasia	Phenotype
A	<i>XPA</i>	+	XP with mild-to-severe neurologic abnormalities
B <sup>1</sup>	<i>ERCC3</i>	+	XP/CS
		-	TTD
		+	XP with mild neurologic abnormalities
C	<i>XPC</i>	+	XP with no neurologic abnormalities <sup>2,3</sup>
D <sup>4</sup>	<i>ERCC2</i>	+	XP with no neurologic abnormalities to severe neurologic abnormalities
		+	XP/CS
		+	XP/TTD
		-	TTD
		-	COFS
E	<i>DDB2</i>	+ <sup>5</sup>	XP with no neurologic abnormalities
F	<i>ERCC4</i>	+	XP with no neurologic abnormalities or severe late-onset neurologic abnormalities <sup>6</sup>
G	<i>ERCC5</i>	+	XP with no neurologic abnormalities or severe neurologic abnormalities
		+	XP/CS
See footnote 7	<i>ERCC1</i>	-	COFS
Variant <sup>8</sup>	<i>POLH</i>	+	XP with no neurologic abnormalities

Le syndrome de Cockayne (CS) comprend plusieurs sous classes : le CS de type I (la forme "classique" de CS), le CS de type II, le CSE (une forme plus sévère avec des symptômes présents à la naissance), le CS de type III (une forme plus douce) et le complexe XP/CS.

Le CS de type I est caractérisé par une croissance prénatale normale mais des troubles de la croissance et des anomalies du développement débutant dans les deux premières années de vie du patient. Au moment où la maladie se manifeste pleinement, la taille, le poids, et la circonférence de la tête sont bien en dessous de la moyenne. Des troubles progressifs de la vision, de l'audition et des systèmes nerveux central et périphérique sont à l'origine d'handicaps sévères pour le patient. La mort survient généralement dans la première ou deuxième décennie.

Comme dans le XP, les cellules provenant d'individus CS sont hypersensibles à la destruction par UV; toutefois, la synthèse d'ADN non programmée (UDS) post-UV chez les

cellules CS est normale. Les cellules CS présentent également un retard de la reprise de la synthèse d'ARN après exposition aux UV, ce qui reflète leur défaut de réparation par excision de nucléotides couplée à la transcription (TCNER). En effet, le CS est causé par des mutations dans les deux gènes ERCC6 ou ERCC8, associés respectivement aux groupes de complémentation CS-B ou CS-A [209] et impliqués dans le TC-NER.

Les manifestations cliniques du complexe XP/CS sont des taches de rousseur sur le visage, des cancers cutanés précoces typiques de XP, associés à certaines manifestations du CS telles que la déficience intellectuelle, la spasticité, une petite taille, et l'hypogonadisme, mais sans dysplasie squelettique.

Dans les cas classiques, le CS est diagnostiqué sur des données cliniques et par la mise en évidence d'une hypersensibilité à la mort cellulaire et d'un retard de la reprise de la synthèse de l'ARN après exposition des cellules aux UV. Pour les cas «non classiques» le diagnostic se fait par des tests de réparation de l'ADN dans des fibroblastes de la peau ou des lymphoblastes.

A noter que le complexe XP/CS est causé par des mutations dans les gènes ERCC3 (XPB), ERCC2 (XPD) ou XPG (voir Tableau).

## **B. Syndrome de Bloom :[223]**

C'est une génodermatose rare qui se caractérise par une photosensibilité, des troubles de la pigmentation surtout au niveau du visage, un retard staturopondéral pré et postnatal et une prédisposition aux cancers (surtout les hémopathies).

A l'opposé du XP, le syndrome de Bloom se caractérise par des aberrations chromosomiques secondaires à des anomalies d'échange de chromatides sœurs induites par les UV ce qui représente le seul critère pour le diagnostic objectif de cette maladie.



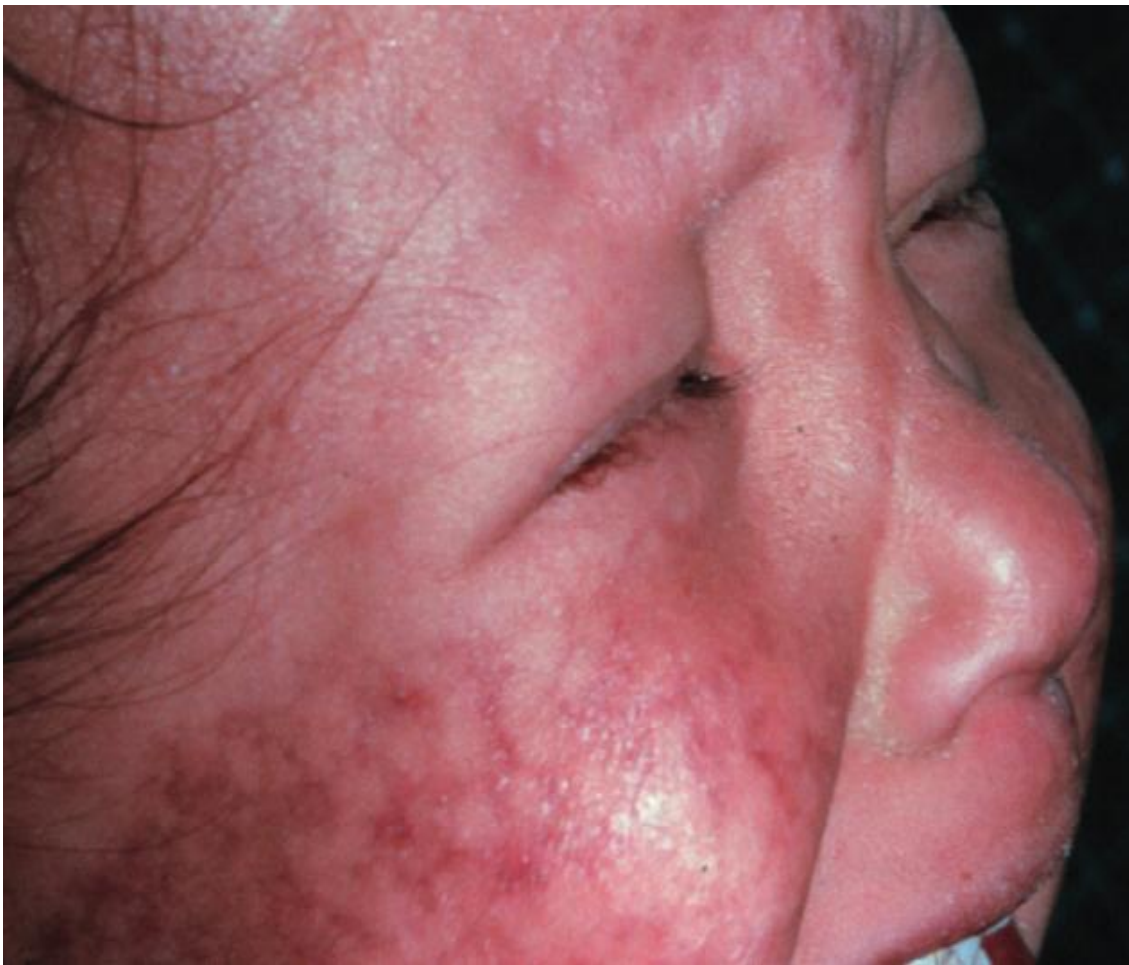
*Figure 45 : enfant de 6 ans atteint du Syndrome de bloom  
noter l'érythème nasale modéré (235)*



### **C. Syndrome de Rothmund-thomson :[175]**

Génodermatose dont le début est marqué par un érythème et un décollement au niveau des zones d'appui (visage et les fesses). Il se caractérise par une poïkilodermie, des anomalies de squelette (agénésie radiale), un retard staturo-pondéral, une cataracte et un risque élevé de cancer (ostéosarcome+++ , cancer cutané).

Le diagnostic se pose généralement chez un patient avec ostéosarcome en présence d'atteinte cutanée.



*Figure 46 : enfant atteint du syndrome de rothmund thomson*



### **D. Syndrome de Baller-Gerold : [183]**

Comme le XP, il se caractérise par une poïkilodermie, mais il s'en distingue par une crâniosténose et des anomalies squelettiques des extrémités (agénésie du radius, oligodactylie, polydactylie).



*Figure 47 : nourrisson atteint du syndrome de Baller-Gerold*

**A.polydactylie ; B.déformation de l'avant bras ; C.agénésie du radius ; D.craniosténose**

### **E. Le complexe de carney :[223]**

C'est une maladie Autosomique Dominante qui se caractérise par une atteinte cutanée, une suractivité endocrinienne et des myxomes. Mais, ici, l'atteinte cutanée est sous forme de lentigines et de naevus bleus.



*Figure 48 : fille de 8ans atteinte du complexe de carney (236)*

## **F. Maladie de Hartnup : [175], [223]**

C'est une maladie Autosomique Récessive liée à une anomalie de transport de certains acides aminés. Elle se manifeste dès l'enfance par une éruption érythémateuse des zones photoexposées et par des signes neurologiques. Le diagnostic est posé devant une augmentation de l'excrétion urinaire des acides aminés et une élimination accrue de l'un d'entre eux, le tryptophane, dans les selles.



***Figure 49 : érythème cutané des zones photo-exposées-enfant atteint de la maladie de hartnup***

## **G. Certaines formes de porphyrie héréditaire [23]**

C'est une maladie AD rare liée à un trouble de synthèse de l'hème et donc une accumulation dans les tissus d'une substance intermédiaire : la porphyrine.

Il y a différentes formes cliniques dont certaines se caractérisent par des altérations cutanées photo-induites. Le diagnostic se fait par le dosage de porphyrine dans les urines et par des tests biologiques spécifiques.

## **H. Autres pathologies**

L'urticaire solaire peut être exclu rapidement par le fait que l'éruption se résout en une heure après arrêt de l'exposition.

Dans le syndrome de Peutz-Jeghers les lentigos sont péri-oraux et acraux.

Une histoire de famille permet également d'exclure ces lentiginoses autosomiques dominantes.

Les pathologies suivantes sont également à écarter :

- Acanthosis Nigricans
- Ephelides (taches de rousseur)
- Hydroa Vacciniforme
- Lupus érythémateux aiguë -Syndrome de Werner

## XI. La prise en charge :

La prise en charge des patients atteints de XP est lourde et onéreuse. Une assistance médicale et sociale, ainsi qu'un soutien psychologique sont indispensables pour les patients et leurs familles.

En dehors de l'éviction à vie des UV, on ne dispose d'aucun traitement curatif ou préventif capable d'empêcher la survenue de cancers cutanés chez ces malades. L'idéal pour eux serait d'avoir une « vie nocturne », tout à fait irréalisable en pratique.

Toutefois, malgré une protection solaire adéquate mise en place dès le diagnostic, certains effets de l'exposition au soleil avant le diagnostic peuvent n'apparaître que quelques années plus tard. L'apparition de lésions cutanées au cours de la vie des patients demeure ainsi quasi incontournable.

Des traitements symptomatiques destinés à la prise en charge de ces lésions sont disponibles. Ces traitements ne sont pas spécifiques du XP mais permettent malgré tout une amélioration de la qualité de vie de ces patients. Et même si le XP est une maladie rare, des traitements spécifiques sont en cours d'investigation à travers le monde. Ils visent à corriger le défaut de réparation de l'ADN, soit par l'apport exogène d'un système de réparation fonctionnel, soit par remplacement du gène défectueux par thérapie génique.

Pour une telle pathologie, nous soulignons l'importance d'une collaboration entre tous les acteurs impliqués : malade, médecin traitant, médecins spécialistes, médecin scolaire, psychologue, assistante sociale, parents, fratrie. Il existe actuellement plusieurs associations de malades qui aident à l'insertion sociale, l'éducation sanitaire et l'accessibilité aux moyens de photoprotection.

La prise en charge comporte plusieurs temps.

## **A. traitement des manifestations cliniques :**

### ***1) Prise en charge dermatologique [50, 65, 69, 73, 74, 175]***

Il s'agit essentiellement du traitement de lésions cancéreuses et précancéreuses ainsi que de tumeurs bénignes.

Pour cela on procède par l'examen de toutes les zones de la peau (y compris les zones non exposées à la lumière du soleil) pour mettre en évidence tous les dommages induits par les UV tels que les troubles pigmentaires, les lésions précancéreuses et les cancers cutanés.

L'utilisation d'un sèche-cheveux (sur un réglage froid) permet l'examen du cuir chevelu en soufflant les cheveux sur le côté.

Les cancers des lèvres et de la langue sont souvent précédés de signes de dommages causés par le soleil, notamment chéilite actinique (type de kératose actinique ou leucoplasie se manifestant sur les lèvres) et télangiectasie [224].

L'examen des paupières et des parties antérieures du globe exposées aux UV permet la mise en évidence de lésions telles que ectropion, entropion, masses inflammatoires (ptérygion, pinguecula), opacification de la cornée, et cancer des paupières, de la conjonctive ou de la cornée. L'éversion des paupières peut parfois être nécessaire pour détecter les cancers de la surface de la muqueuse.

Le test de Schirmer permet par ailleurs de détecter les yeux secs. Ce test consiste à mesurer le degré d'absorption des larmes sur un papier filtre placé sous les paupières pendant quelques minutes.

Enfin, il est nécessaire de choisir, en fonction du type, de la taille et le siège de la tumeur, la méthode thérapeutique optimale qui permet une stérilisation carcinologique au prix d'un minimum de séquelles fonctionnels et esthétiques. Ainsi Selon les recommandations de la HAS (Annexe), Le traitement chirurgical doit toujours être envisagé en première intention en cas de tumeur cutanée. La prescription des autres traitements doit être envisagée et/ou discutée au cas par cas, en fonction de la situation clinique.(47,50,52,65)

**→ La chirurgie :**

C'est le traitement de première intention si le siège et la taille de la tumeur le permettent. Elle gagne à être la plus précoce possible ce qui permet d'épargner un maximum de peau saine, en prévision de futures gestes chirurgicaux tout en restant carcinologique.

La cryochirurgie est une alternative intéressante à la chirurgie chez les patients atteints de XP en raison de sa rapidité d'exécution, de sa simplicité, de sa bonne tolérance et de son caractère économe en capital cutané. Elle permet de traiter plusieurs carcinomes en même temps. Elle serait le traitement de choix pour les carcinomes de petite taille au cours du XP. [225]

Le traitement des tumeurs cutanées est chirurgical pour l'ensemble de nos cas, ce traitement qui est également préconisé par les différents auteurs en cas de tumeurs.

**► Les autres moyens**

· L'électrocoagulation et le curetage sont deux méthodes simples et très utiles pour traiter des dermatoses pour lesquelles un contrôle histologique est inutile.

· Cryothérapie : il consiste à appliquer un froid extrême grâce à un petit dispositif relié à une source d'azote ou d'argon à -190°C. Elle se pratique à l'aveugle et n'implique pas obligatoirement une destruction complète de la cible, elle s'adresse, donc, à des lésions bénignes et pré-malignes.

· 5Fluoro-uracil (EFUDIX crème) : c'est un médicament anticancéreux qui permet de stopper la croissance de cellules cancéreuses, il peut être appliqué sur des lésions précancéreuses à type de kératose actinique.

· L'imiquimod topique 5% : c'est un immunomodulateur par augmentation locale de la production d'interféron. Malgré son effet irritant, ce produit semble donner des résultats satisfaisants, essentiellement pour les lésions superficielles (surtout les petits carcinomes basocellulaires multiples du visage) et en évitant les zones à risque pour lesquelles la chirurgie est toujours conseillée.

· Le peeling, la dermabrasion et le resurfacing au laser CO2 ont double intérêt esthétique et préventif sur les tumeurs cutanées en éliminant les cellules superficielles mutées et en

régénérant la peau à partir des cellules germinales peu irradiées. Les performances de ces techniques sont limitées par l'installation de l'atrophie cutanée.

- La chirurgie réparatrice est difficile à réaliser vu la mauvaise qualité du tissu sous-jacent. Le cas échéant, les tissus greffés doivent être prélevés à partir des zones non exposées aux rayons UV.

- La chimiothérapie : par voie générale, peut trouver sa place au cours du XP ; la polychimiothérapie est exceptionnellement utilisée comme traitement palliatif des cas évolués ; à l'opposé de la monochimiothérapie néo-adjuvante à la bléomycine qui est un antinéoplasique cytostatique de la famille des antibiotiques, elle a peu d'effets myelo ou immunosuppresseurs, en revanche, elle peut être responsable de fibrose pulmonaire irréversible qui conduit à ne pas dépasser une dose létale de 300 mg du produit. Dans le cas de XP, elle est administrée en IM (1inj/sem. A la dose de 0,2mg/kg pendant 6 sem.) pour réduire le volume tumorale ou pour traiter un grand nombre de carcinomes épidermoïdes chez l'enfant.(50,66)

La photothérapie dynamique fait appel à une substance photosensibilisante (provoquant une susceptibilité des tissus à certaines lumières) qui est appliquée sur la peau pendant quelques heures avant son exposition à une lumière spécifique (lumière bleue ou rouge). La substance est appliquée sur la peau sous forme d'un liquide ou d'une crème qui contient de l'acide aminolévulinique (5- ALAHCL) ou l'aminolévulinate de méthyle (MAL). Ces substances photosensibilisantes sont plus particulièrement absorbées par les tissus malades et les glandes sébacées. L'exposition à la lumière bleue ou rouge est réalisée avec une lampe spéciale qui active la substance qui a pénétré les tissus.

L'activation de la substance photosensibilisante provoque la destruction spécifique des tissus qui l'ont absorbée. La photothérapie dynamique traite les kératoses actiniques et des cancers de la peau débutants en dehors du visage [174] [226].

- La radiothérapie : rarement indiquée, dans les cas où l'exérèse chirurgicale est impossible ou alors en complément de celle-ci. Elle doit être utilisée avec précaution à cause d'une sensibilité anormale des cellules XP aux radiations ionisantes.(47, 66)

► Quelques indications :



- Kératose solaire : l'électrocoagulation, la cryothérapie, l'acitrétine, 5FU topique, l'imiquimod topique, la dermabrasion, le peeling ou resurfacing au laser CO2.
- Kérato-acanthomes : accessibles à la chirurgie, si volumineux, il est préférable d'essayer la bléomycine en infiltration locale ou en IM pendant 1-3 sem. En revanche, s'ils sont multiples, les rétinoïdes (1mg/kg pendant 4-12sem.) sont les plus adaptées.
- Les tumeurs cutanées malignes : le curetage, l'électrocoagulation ou l'exérèse chirurgicale sont les traitements de première intention.
- Les mélanomes : leurs règles d'exérèse rejoignent celles qui sont préconisées dans la population générale. Son évolution au cours du XP semble moins dramatique même en présence d'un ganglion métastatique ; pour cette raison, les marges de sécurité pourraient être moins larges.

## **B. la prise en charge ophtalmologique [51,69, 175, 227]**

Les contrôles ophtalmologiques sont indispensables au moins une fois/an. En effet, la perte de la vue, par irritation chronique et tumeurs de segment antérieur est fréquente.

Le traitement des complications non tumorales, c'est-à-dire les troubles trophiques et irritatifs des conjonctifs et de la cornée, se fait par les topiques cicatrisants et/ou vitaminiques et des larmes artificielles.

L'utilisation des lentilles de contact est également recommandée pour protéger la cornée contre les traumatismes par les paupières déformées.

La greffe de cornée en cas de kératite grave ou d'opacification cornéenne est marquée par l'échec en plus d'augmentation du risque de néoplasies cutanées du fait du traitement immunosuppresseurs.

Le traitement des épithéliomas oculaires est essentiellement chirurgical ; la radiothérapie externe ou de contact peut être utilisée en postopératoire ou lorsque la tumeur est inaccessible à l'exérèse de part sa situation et son extension. D'autres moyens sont également utilisés : 5FU

pommade, cryothérapie et l'électrocoagulation.

L'amélioration du pronostic visuel passe également par un dépistage précoce des lésions oculaires précancéreuses et cancéreuses et cela grâce à une surveillance régulière avec des contrôles semestriels jusqu'à l'apparition des premières lésions oculaires, puis des contrôles plus rapprochés en fonction du profil évolutif de l'atteinte oculaire. Nous proposons, à titre d'exemple, une surveillance trimestrielle dans les formes sévères sans atteinte oculaire et mensuelle pour les formes sévères avec atteinte oculaire inflammatoire.(51)

### **C. La prise en charge neurologique [175]**

Il n'existe pas de traitement préventif, le traitement sera symptomatique des différentes manifestations sans oublier d'assurer un contrôle neurologique périodique.

En effet, l'atteinte neurologique, bien que rare, peut s'installer d'une manière insidieuse ; des tumeurs cérébrales primitives sont aussi été rapportées.

### **D. Prévention secondaire :**

#### ***1) Diagnostic précoce de la maladie (1)***

Le diagnostic de XP doit être évoqué le plus précocement possible, dès l'apparition des premiers signes de la maladie : photophobie, érythème persistant et dyschromie (Fig. 4). Ceci permet de démarrer tout de suite les mesures de photoprotection afin de ralentir l'évolution de la maladie.

La surveillance des enfants des familles à risque rentre également dans ce cadre.

#### ***2) Education thérapeutique : [74]***

Elle est initiée dès la première visite et renforcée à chaque consultation.

Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et si nécessaire de sa famille : compréhension de la maladie, information sur l'évolution des thérapeutiques, maîtrise de la prévention et du traitement à domicile.

### ***3) Photoprotection [1, 12, 63, 69, 74, 175]***

Elle doit être instaurée le plus tôt possible. Des études ont démontré l'existence d'une corrélation entre l'association de toutes les mesures de photoprotection et la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses [1].

Selon les Recommandation de la HAS en matière de photoprotection les patients doivent éviter toute exposition intentionnelle au soleil et aux UV artificiels, ils doivent aussi se protéger des expositions indirectes aux UV après réflexion de ceux-ci sur le sol ou l'eau. Plusieurs mesures préventives sont indispensables :

- une photoprotection horaire qui consiste à limiter les sorties de ces enfants durant la journée, en particulier entre 8 h 00 et 18 h 00 en hiver, et plus tard pendant la saison estivale ;
- Le port de vêtements longs, couvrant toutes les parties du corps, de gants, de chaussures fermées, de chapeaux à bords larges et de lunettes de soleil avec des verres de taille suffisante filtrant les UV avec des montures latérales larges est indispensable;
- la pose de films filtrant les UV sur les fenêtres des habitations et des salles de classe dans les écoles, et sur les pare-brise des véhicules ;
- l'application de topiques photoprotecteurs externes de haute qualité, Le choix portera sur des produits présentant un indice de photoprotection de 50 ou supérieur (classés 50+, c'est-à-dire de très haute protection selon la recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité). L'application devra être renouvelée toute les deux heures. Le produit doit être appliqué à la dose recommandée (2 mg / cm<sup>2</sup>), ce qui représente environ 50 ml pour recouvrir les zones exposées (visage et mains) pour une journée. Dans l'attente d'un équipement de l'environnement par filtre anti-UV aux fenêtres d'efficacité contrôlée ou en cas de doute de protection suffisante, l'application d'un photoprotecteur externe devra être pratiquée.

L'adjonction de crèmes hydratantes est recommandée vu l'importance de la xérose cutanée chez ces patients. Les parents et les patients doivent être informés sur les modalités pratiques

de l'utilisation de ces produits : application de couche épaisse sur le visage (double application à 20 minutes d'intervalle), étalement de la crème avec les doigts de l'intérieur vers l'extérieur (pour éviter l'arrivée de ces produits au niveau des muqueuses oculaires qu'ils peuvent irriter), application de la crème en quantité suffisante sur le nez.. L'application du photoprotecteur doit être pratiquée même si le patient reste à l'intérieur de la maison (l'éviction des UV à 100 % à l'intérieur est pratiquement impossible à réaliser, surtout dans les pays ensoleillés) ;

- l'utilisation des sticks photoprotecteurs sur les lèvres ;
- les recommandations d'habitations sans patios à ciel ouvert ;
- l'interdiction de pratique d'activités à l'extérieur de jour, quels que soient leurs objectifs (sportif, professionnel, etc.) ;
- l'utilisation uniquement de sources lumineuses sans UV (lampe à filament, LED, etc.). Il faut éviter les lampes halogènes, les tubes néon et les lampes économiques fluorescentes qui émettent des rayons UV. Le dosimètre-UV est indispensable pour s'assurer de l'innocuité de l'endroit éclairé par une source de lumière artificielle ainsi que pour programmer les horaires propices pour la sortie de l'enfant malade ;
- la non-prescription de médicaments phototoxiques et de substances qui peuvent altérer l'ADN ;
- l'adjonction de vitamine D qui constitue un traitement adjuvant de la photoprotection, pour éviter le rachitisme.

#### ***4) Détection des lésions cancéreuses et précancéreuses [51, 52, 69, 175]***

Un suivi médical régulier à vie est indispensable à raison de deux contrôles par an. Des contrôles plus rapprochés sont indiqués aux stades évolués de la maladie surtout chez les patients mal protégés.

Les parents doivent être impliqués et formés pour la détection de lésions suspectes.

## ***5) Prévention des tumeurs cutanées par les rétinoïdes [176], [69]***

Leur mécanisme d'action est inconnu mais il est établi que cette molécule ne permet pas la réparation des lésions d'ADN induites par les UV et qu'elle n'a aucun effet sur les carcinomes cutanés déjà constitués. Selon certaines publications, elle a un effet préventif sur l'apparition de cancer cutané et une action sur la destruction et la prévention des kératoses actiniques ce qui suggère que les rétinoïdes agissent en bloquant une étape tardive de la carcinogenèse cutanée, à la condition qu'elle soit utilisée à forte dose (1,5-2mg/kg) et de manière continue en rapport avec l'effet rebond à l'arrêt du traitement, cette dose élevée est mal tolérée du fait de l'aggravation de la chéilite, de la sécheresse cutanée et de sa toxicité (fonction hépatique, hyperlipidémie, effet tératogène....), l'utilisation de doses plus faibles et de façon discontinue n'a pas fait la preuve d'une efficacité. [1]

Il n'est donc pas possible, à l'état actuel de nos connaissances, d'établir de manière claire les avantages d'un tel traitement.

### **E. Prévention tertiaire**

#### ***1) Prise en charge psychologique [69], [72], [174]***

Elle s'impose dès que l'enfant prend conscience de sa maladie car le retentissement psychologique d'une telle affection est évidemment très important du fait de son caractère défigurant, de sa gravité et de l'exclusion sociale résultant de l'évitement solaire. Le maintien d'activités sociales nocturnes est indispensable pour l'équilibre psychologique de ces patients.

#### ***2) Vitamine D [175]***

Son adjonction est indispensable comme traitement adjuvant de la photoprotection pour éviter le rachitisme en particulier chez l'enfant (50,000 UI.)

#### ***3) Anémie***

Un bilan biologique standard annuel est souhaitable chez ces enfants qui peuvent présenter des anémies carencielles sévères.

## **F. Traitement étiologique et perspectives d'avenir**

Les mesures préventives ont leur limite dans la prise en charge du XP et la recherche dans le domaine thérapeutique s'oriente vers le développement de traitement à visée étiologique.

### ***1) L'application de l'endonucléase V [74,175,198]***

L'application de l'endonucléase V du bactériophage T4, capable de compléter le défaut de réparation de l'ADN du XP, a pu diminuer de manière significative le nombre de tumeurs cutanées chez un groupe de malades par rapport à un groupe témoin ayant reçu un placebo. Mais ce traitement est sensible à la chaleur et nécessite des applications répétées.

### ***2) La thérapie génique [228, 229, 230, 231, 232, 233, 234].***

Elle est l'objectif idéal pour guérir le XP, mais il y'a plusieurs obstacles à surmonter avant que cet idéal devient réalité, elle consiste à introduire dans une cellule cible un gène d'intérêt thérapeutique afin qu'il produise une protéine manquante (cellule déficiente) ou un signal qui conduira à la mort cellulaire (cellule infectée ou cancéreuse).

Elle passe par 4 étapes :

- Isoler et cloner le gène d'intérêt thérapeutique.
- Réaliser un vecteur (un virus) chargé d'amener le transgène dans le noyau cellulaire. Pour produire des vecteurs viraux, on utilise des cellules modifiées, dites d'encapsidation. Normalement, ces cellules expriment de façon stable les protéines virales formant la capsid. En absence de génome viral, elles ne produisent que des particules virales vides.
- L'introduction dans ces cellules d'une construction génétique contenant le génome viral porteur du gène thérapeutique conduit à la formation de particules virales complètes contenant le vecteur. Ce vecteur pénètre dans la cellule de la même façon que le virus naturel. Il permet la synthèse de la protéine d'intérêt thérapeutique, sans production de particules virales.
- Administrer le vecteur selon un protocole bien précis.

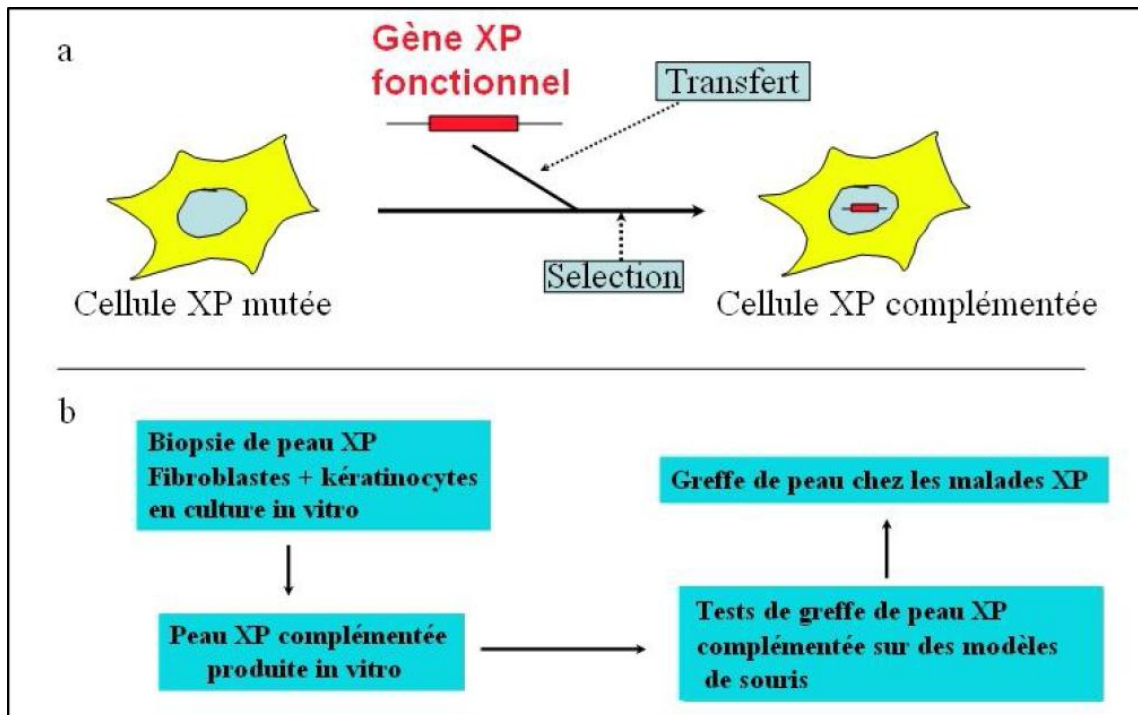


Figure 50 : Principe de la thérapie génique

Deux voies de recherche sont en cours :

- ➔ La première est basée sur la greffe de la peau de XP reconstituée et réparée in vitro par transduction du gène déficient dans les kératinocytes du patient. La reconstitution de la peau du XP du groupe C vient d'être réalisée en France.
- ➔ La deuxième voie consiste à amener le gène déficient réparé jusqu'aux kératinocytes (in vivo) sans avoir recours à effectuer de greffe cutanée.

Les premiers essais sur la souris XPA ont été réalisés au Japon et aux Etats-Unis. Ces techniques sont prometteuses, mais le risque de perte du gène réparé au cours de la multiplication cellulaire reste non résolu.

La greffe de peau reconstituée vient d'être démarrée dans un centre de référence en France.

(1)

## G. surveillance et évolution [74], [175]

Le pronostic reste globalement sombre. La surveillance doit être régulière et maintenue

indéfiniment car le nombre de cancers cutanés est appelé à se multiplier avec l'âge et la dose cumulée d'UV. La fonction visuelle est compromise à plus ou moins longue échéance.

L'atteinte neurologique est invalidante et d'aggravation progressive, sans prévention possible dans l'état actuel de nos connaissances.

Le préjudice esthétique de l'état cutané et son retentissement psychologique sont majeurs. Les exérèses itératives sont source de nombreuses complications fonctionnelles. La survie est tributaire des tumeurs cutanées et muqueuses, mais aussi de l'état de cachexie qui finit par s'installer.

En dehors des malades atteints de la forme variante, la survie dépasse rarement l'âge de 20 ans. Elle peut cependant être améliorée par un mode de vie « à l'ombre », adopté dès le plus jeune âge, avec le recours, lors des expositions non intentionnelles, aux différentes mesures de photoprotection externe dont le malade peut disposer.

## **H. Conseil génétique et diagnostic prénatal [1, 63, 69, 72, 74, 174, 175, 223]**

Une consultation de conseil génétique permet de prévenir les risques engendrés par les mariages consanguins et d'informer les familles génétiquement concernées à propos de la maladie, son mode de transmission et le risque de récurrence (pour un couple dont un enfant est atteint le risque de récurrence est de 25%).

La gravité de la maladie et l'absence de traitement efficace justifient le recours au diagnostic prénatal pour les couples à risque (parents ayant déjà un enfant atteint de XP ou un cas de XP dans la fratrie)

Le diagnostic prénatal a pour but de détecter, in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité, en vue d'une interruption thérapeutique de grossesse. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique.

Ainsi un diagnostic prénatal peut être proposé si le risque de récurrence de la maladie est élevé. Les cellules foetales sont isolées à partir d'un prélèvement de villosités choriales réalisée entre



9 et 12 semaines de grossesse, ou de cellules amniotiques obtenues par amniocentèse entre 13 et 18 semaines d'aménorrhée.

Les tests proposés pour le diagnostic prénatal du XP sont nombreux, l'UDS est le plus utilisé d'entre eux, une autre technique modifiée utilisant à la fois des cultures de cellules XP et des cultures de cellules de contrôles, a aussi été décrite. Le test des comètes est aussi utilisé.

Le diagnostic préimplantatoire génétique (Preimplantation genetic diagnosis) ou PGD peut aussi être proposé, il est disponible si la mutation causale a été identifiée. Cet examen réduit le risque foetal et permet un diagnostic très précoce, de nouvelles méthodes sont en cours d'évaluation. Le diagnostic pré-implantatoire consiste en l'analyse de cellules embryonnaires avant l'implantation intra-utérine. Après fécondation in vitro, l'ADN d'une ou deux cellules de l'embryon au stade de blastomère (6 à 10 cellules) est analysé.

A ce stade, le prélèvement d'une cellule est sans conséquence sur le développement ultérieur de l'embryon et le déroulement de la grossesse. Les blastomères indemnes seront sélectionnés et implantés. Le diagnostic préimplantatoire pose de nombreux problèmes éthiques, techniques et financiers ; peu de laboratoires sont habilités à sa pratique. Il évite le recours à l'interruption de grossesse mais impose à des couples féconds l'épreuve d'une fécondation in vitro. [172]

## **I. Rôle des associations de malades:[63, 175]**

La PEC des malades XP dans les pays occidentaux est très facilitée par les associations qui assurent l'éducation du malade et de sa famille sur la maladie pour mieux la comprendre et donc mieux accepter les moyens préventifs et le mode de vie astreignant qui en découle. Elles jouent également le rôle de soutien moral et financier pour les malades et leurs familles et aident à l'aménagement de leur vie familiale, professionnelle et surtout scolaire, car l'école constitue l'unique moyen pour la socialisation de ces enfants de la lune.

Il existe plusieurs groupes de soutien en (UK), en USA, en France et en Allemagne qui offrent aide soutien et conseils aux familles atteintes de xeroderma pigmentosum (63)

En France, la HAS recommande aux familles d'être suivies par un assistant socio-éducatif, afin de les aider au mieux dans leurs démarches sociales et administratives. Son rôle sera d'évaluer les conditions de vie des patients et de leur entourage, d'optimiser leurs aides sociales, de les aider dans l'aménagement de leur environnement familial, scolaire et professionnel. Une visite dans le cadre de vie des patients (domicile, école et sur le lieu de travail) est souhaitable pour vérifier la bonne adaptation de l'environnement aux mesures préventives essentielles (qualité des filtres solaires, adaptation ergonomique de l'habitation des malades avec handicap).

## XII. Conclusion :

Le XP est une maladie autosomique récessive, ce qui explique sa relative fréquence dans les régions où la consanguinité est élevée et la taille des familles est importante comme dans notre contexte.

C'est une maladie très hétérogène par sa présentation clinique et cellulaire du fait d'une hétérogénéité génétique (sept groupes de complémentation en plus du XP V), elle regroupe des manifestations dermatologiques et oculaires avec un risque élevé aux néoplasies cutanéomuqueuses, l'atteinte neurologique est parfois rapportée.

Le diagnostic doit être précoce, il est aisé cliniquement sur des arguments symptomatiques et épidémiologique, ailleurs et en dehors d'un contexte familial évocateur, le recours aux explorations photobiologiques s'avère nécessaire. La prise en charge doit être précoce et globale, médicale et sociale avec un suivi régulier pour réduire la morbidité et la mortalité.

Cette pathologie est liée à un défaut dans les gènes du système de réparation par excision-resynthèse des nucléotides (nucleotide excision repair, NER) pour les sept premiers groupes génétiques (A-G), et à une anomalie des gènes de la transcription pour le huitième groupe (xeroderma pigmentosum variant, XPV).

A travers ce travail, nous voulons souligner certaines recommandations :

- La méconnaissance de la pathologie explique en partie le diagnostic tardif ce qui limite l'efficacité de la PEC, d'où l'intérêt d'une sensibilisation auprès de la population et des médecins et d'une éducation sur la maladie.
- L'éviction solaire et le caractère défigurant des néoplasies cutanée et oculaire impliquent une PEC psychologique de ces malades.
- L'ensoleillement de notre pays, le niveau socio-économique bas des malades, l'absence de traitement curatif et le pronostic sombre de cette maladie nécessite la réduction de nouveaux cas par le planning familial ciblé, le conseil génétique, l'identification des hétérozygotes et le

diagnostic anténatal.

Il est clair qu'à la lumière de cette situation beaucoup de choses restent à faire et doivent être faites et ceci même dans notre contexte de manque de moyen :

- Un programme national de prise en charge des maladies rares.
- Une campagne d'information sur les maladies rares.
- Une campagne d'information sur les risques de la consanguinité.
- La gratuité de tout soin médical pour les populations les plus démunies atteintes de cette maladie.

Le mot de la fin est une petite pensée aux enfants de la lune condamnés à fuir le soleil symbole et source de vie et de lumière, condamnés à l'obscurité et parfois à l'incompréhension et au rejet de la société.

## Résumé

**Titre:** Xeroderma Pigmentosum : etiopathogénie et manifestations cliniques

**Rapporteur :** Pr Fatima JABOUIRIK

**Auteur :** Wafae JOUIDI

**Mots clés:** Xeroderma Pigmentosum , génodermatose, manifestations cliniques, etiopathogénie, Complications, Traitement..

Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie héréditaire rare faisant partie du groupe des génodermatoses qui se manifeste par des altérations cutané-oculaires photo-induites et des cancers cutanés. À ces manifestations s'associe parfois une atteinte neurologique.

Sa transmission sur le mode autosomique récessive explique sa relative fréquence dans les pays où la consanguinité est élevée, comme les pays du Maghreb.

Cette pathologie est liée à un défaut dans les gènes du système de réparation par excision-resynthèse des nucléotides (nucleotide excision repair, NER) pour les sept premiers groupes génétiques (A-G), et à une anomalie des gènes de la transcription pour le huitième groupe (xeroderma pigmentosum variant, XPV).

En raison de la gravité du XP, des conditions d'ensoleillement de notre pays et de la fréquence relative dans notre contexte de cette dermatose prénéoplasique, on rapporte l'expérience du service de pédiatrie de l'Hôpital des enfants Ibn Sina de Rabat par une étude rétrospective intéressant une série de 14 enfants suivis au sein du service avec revue de la littérature.

A travers cette étude, nous exposons les différentes manifestations cliniques de cette dermatose, son profil étiopathogénique, son mode évolutif, les dernières avancées thérapeutiques et les modalités de sa surveillance permettant ainsi d'améliorer son pronostic.

## ملخص

**العنوان :** الغزيروديرما بيغمونتوزوم الفيزيولوجيا المرضية و الأعراض السريرية  
**المشرف :** الأستاذة فاطمة جابوريك.

**المؤلف :** وفاء جويدي

**الكلمات الرئيسية:** الغزيروديرما بيغمونتوزوم، الجلادات الوراثية، الفيزيولوجيا المرضية،  
الأعراض السريرية، مضاعفات ، علاج

يُعتبر "الكزيروديرما بيكمانتوزوم" أو مرض جفاف الجلد المصطبغ أحد الأمراض الوراثية النادرة المنتمية إلى مجموعة الجلادات الوراثية، والذي يتمثل عبر أضرار حادة ناتجة عن التعرض لأشعة الشمس تطال الجلد والعينين، ناهيك عن أورام جلدية. يضاف إلى هذه الأعراض أحيانا تلف في الجهاز العصبي.

إن انتقال هذا المرض الصبغي اللا جنسي بطريقة متنحية يفسر انتشاره المرتفع نسبيا في البلدان ذات نسب عالية من زواج الأقارب، كما هو الحال في دول المغرب العربي.

يرجع هذا المرض إلى خلل في جينات نضام إصلاح الحمض النووي الريبوزي ناقص الأوكسيجين بالنسبة للأصناف الجينية السبع الأولى و إلى خلل في الجينات الناسخة بالنسبة للنموذج البديل .

نظرا لخطورة الكزيروديرما بيكمانتوزوم و طبيعة بلادنا المشمسة، و كذا النسبة المرتفعة لهذا المرض، نعرض تجربة قسم أمراض الأطفال بمستشفى الأطفال ابن سينا بالرباط عبر دراسة استعادية تخص مجموعة من 14 طفلا، مع استعراض للكتابات النظرية المتعلقة بالموضوع.

من خلال هذه الدراسة، نقوم بعرض مختلف الأعراض السريرية لهذا المرض الجلدي، والفيزيولوجيا المرضية، وكذا الطابع التطوري، إلى جانب أحدث العلاجات و طرق المراقبة... والتي تمكن من تحسين التشخيص.

## **Abstract:**

**Title:** Xeroderma pigmentosum: etiopathogeny and clinical manifestations

**Reporter :** Pr Fatima JABOUIRIK

**Author:** Wafae JOUIDI

**Keywords:** Xeroderma pigmentosum, genodermatosis, clinical manifestations, etiopathogenic profile, Complications, Treatment,

Xeroderma pigmentosum is a rare hereditary disease which belong to the group of genodermatosis manifested by skin and ocular photoinduced alterations and skin cancers. At these events, neurological damage can sometimes be associated.

the autosomal recessive transmission of this disease explains its relative frequency in countries where consanguinity is high, as the Maghreb countries.

This pathology is related to a genes deficiency in the DNA repair system by nucleotide excision repair (NER) for the first seven genetic groups (AG), and an alteration of transcription gene for the eighth group (xeroderma pigmentosum variant, XPV).

Because of the severity of XP, sunlight conditions of our country and the relative frequency in our context of this pre-neoplastic dermatosis, we report the experience of the pediatric service of the Ibn Sina Hospital in Rabat by retrospective study concerning a series of 14 children followed in the service paired with a literature review.

Through this study, we expose the different clinical manifestations of this dermatosis, its etiopathogenic profile, its evolutionary mode, the latest therapeutic advances and the surveillance modalities so to improve its prognosis.

### XIII. Références

- 1/ Zghal M, Fazaa B, Abdelhak S, Mokni M. Xeroderma pigmentosum. EMC - Dermatologie 2014;9(3):1-13 [Article 98-660-A-10].
- 2/ L. Krieger, M. Berneburg . Pigmentary lesions in patients with increased DNA damage due to defective DNA repair  
Doi : 10.1016/S0151-9638(12)70115-1
- 3/ FASSIHI, Dr Hiva. Xeroderma pigmentosum. Orpha.net. [En ligne] Mai 2011. [Citation : 18 Novembre 2012.] <http://www.orpha.net>.
- 4/ Kenneth H Kraemer, MD and John J DiGiovanna, MD. Xeroderma Pigmentosum. GeneReviews. 2012.
- 5/ Hebert JC, et al. Ann Dermatol Venereol 1994;121:382–6.  
doi:10.1016/j.revmed.2008.10.130
- 6/ Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. Orphanet J Rare Dis 2011;6:70.
- 7/ Hindawi Publishing Corporation; BioMed Research International  
Volume 2014, Article ID 256245, 8 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/256245>
- 8/ Annales de Dermatologie et de Vénérologie ; Volume 141, Issues 6–7, Supplement 2, June 2014, Pages S8
- 9/ J Invest Dermatol. 2008 August ; 128(8): 2055–2068. doi:10.1038/jid.2008.48.
- 10/ Aamann, M.D., Sorensen, M.M., Hvitby, C., Berquist, B.R., Muftuoglu, M., Tian, J., de Souza-Pinto, N.C., Scheibye-Knudsen, M., Wilson 3rd, D.M., Stevnsner, T., Bohr, V.A., 2010. Cockayne syndrome group B protein promotes mitochondrial DNA
- 11/ Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale, Volume 113, Issue 1, February 2012, Pages 50-52
- 12/ M. Zghal , C. Mbarekb, M. Moknic, S. Abdelhakd, B. Fazaaa. Annales de Dermatologie et de Vénérologie ; Volume 140, Issue 12, Supplement 1, December 2013, Pages S454
- 13/ Journal Français d'Ophtalmologie, Volume 32, Supplement 1, April 2009, Page 1S183
- 14/ Journal Français d'Ophtalmologie, Volume 32, Supplement 1, April 2009, Page 1S218
- 15/ N. El Fékih, M. Fredj, H. Aounallah-Skhiri, B. Fazaa, M. Zghal, M. Ridha Kamoun  
Revue Neurologique, Volume 165, Issue 11, November 2009, Pages 967-970
- 16/ Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition), 2013, Pages 359-362 .F. Hanaoka
- 17/ Survey of Ophthalmology, Volume 56, Issue 4, July–August 2011, Pages 348-361  
Hema L. Ramkumar, Brian P. Brooks, Xiaoguang Cao, Deborah Tamura, John J. DiGiovanna, Kenneth H. Kraemer, Chi-Chao Chan



- 18/ *Dermatologica Sinica*, Volume 28, Issue 3, September 2010, Pages 93-101  
Hamid Reza Rezvani, Frédéric Mazurier, Fanny Morice-Picard, Thomas Jouary, Muriel Cario-André, Cécile Ged, Hubert de Verneuil, Alain Taïeb
- 19/ *Journal Français d'Ophtalmologie*, Volume 33, Issue 7, September 2010, Pages 495.e1-495.e4  
K. El Ouazzani Chahdi, A. Karim, Y. Salhi, A. Melhaoui, R. Daoudi
- 20/ *Experimental and Molecular Pathology*, Volume 91, Issue 2, October 2011, Pages 528-533  
Patricia Hentosh, Tirania Benjamin, Lavinia Hall, Shannon Leap, Jessica Loescher, Elizabeth Poyner, Tabettha Sundin, Mary Whittle, Sandra Wilkinson, Dennis M. Peffley
- 21/ *The American Journal of Human Genetics*, Volume 96, Issue 2, 5 February 2015, Pages 194-207  
Amita Singh, Emanuel Compe, Nicolas Le May, Jean-Marc Egly
- 22/ HAL Id: tel-00842766  
<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00842766> Submitted on 9 Jul 2013
- 23/ Jean-Marc Egly, Frédéric Coin. A history of TFIIH: Two decades of molecular biology on a pivotal transcription/repair factor. *Elsevier DNA Repair* 10 - 714– 721. 2011.
- 24/ Ito, S., Kuraoka, I., Chymkowitz, P., Compe, E., Takedachi, A., Ishigami, C., Coin, F., Egly, J. M. and Tanaka, K. XPG stabilizes TFIIH, allowing transactivation of nuclear receptors: implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients. *Mol. Cell* 26, 231–243. 2007.
- 25/ Enzlin, J. H. and Scharer, O. D. The active site of the DNA repair endonuclease XPF-ERCC1 forms a highly conserved nuclease motif. *EMBO J.* 21, 2045–2053. 2012.
- 26/ Houtsmuller, A. B., Rademakers, S., Nigg, A. L., Hoogstraten D., Hoeijmakers, J. H. and Vermeulen, W. Action of DNA repair endonuclease ERCC1/XPF in living cells. *Science* 284, 958–961. 2009.
- 27/ Biggerstaff, M., Szymkowski, D. E. and Wood, R. D. Co-correction of the ERCC1, ERCC4 and xeroderma pigmentosum group F DNA repair defects in vitro. *EMBO J.* 12, 3685–3692. 2013.
- 28/ Nishino, T., Komori, K., Ishino, Y. and Morikawa, K. X-ray and biochemical anatomy of an archaeal XPF/Rad1/Mus81 family nuclease: similarity between its endonuclease domain and restriction enzymes. *Structure* 11, 445–457. 2003.
- 29/ Moggs, J. G., Yarema, K. J., Essigmann, J. M. and Wood, R. D. Analysis of incision sites produced by human cell extracts and purified proteins during nucleotide excision repair of a 1,3-intrastrand d(GpTpG)-cisplatin adduct. *J. Biol. Chem.* 271, 7177–7186. 2012.
- 30/ Matsunaga, T., Mu, D., Park, C. H., Reardon, J. T. and Sancar, A. Human DNA repair excision nuclease. Analysis of the roles of the subunits involved in dual incisions by using anti-XPG and anti-ERCC1 antibodies. *J. Biol. Chem.* 270, 20862–2089. 2010.
- 31/ Svoboda, D. L., Taylor, J. S., Hearst, J. E. and Sancar, A. DNA repair by eukaryotic nucleotide excision nuclease Removal of thymine dimer and psoralen monoadduct by HeLa cell-free extract and of thymine dimer by *Xenopus laevis* oocytes. *J. Biol. Chem.* 268, 1931–1936. 2013.
- 32/ Popanda, O. and Thielmann, H.W. The function of DNA polymerases in DNA repair synthesis of ultraviolet-irradiated human fibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta* 1129, 155–160. 2012.
- 33/ Shivji, K. K., Kenny, M. K. and Wood, R. D. Proliferating cell nuclear antigen is required for DNA excision repair. *Cell* 69, 367–374. 2012.

- 34/ Nichols, A. F. and Sancar, A. Purification of PCNA as a nucleotide excision repair protein. *Nucleic Acids Res.* 20, 2441–2446. 2012.
- 35/ Nocentini, S. Rejoining kinetics of DNA single- and double-strand breaks in normal and DNA ligase-deficient cells after exposure to ultraviolet C and gamma radiation: an evaluation of ligating activities involved in different DNA repair processes. *Radiat. Res.* 151, 423–432. 2009.
- 36/ Kurz EU, Lees-Miller SP. DNA damage-induced activation of ATM and ATM-dependent signaling pathways. *DNA Repair* 2004 ; 3 : 889-900.
- 37/ Pardo B, Gómez-González B, Aguilera A. DNA double-strand break repair: how to fix a broken relationship. *Cell Mol Life Sci* 2009 ; 66 : 1039-56.
- 38/ Bolderson E, Richard DJ, Zhou BB, Khanna KK. Recent advances in cancer therapy targeting proteins involved in DNA double-strand break repair. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 6314-20.
- 39/ Friedberg EC, Lehmann AR, Fuchs RP. Trading places: how do DNA polymerases switch during translesion DNA synthesis?. *Mol Cell* 2005 ; 18 : 499-505.
- 40/ Jagtap P, Szabo C. Poly (ADP-ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2005 ; 4 : 421-40.
- 41/ Tentori L, Graziani G. Chemopotentiation by PARP inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Res* 2005 ; 52 : 25-33.
- 42/ Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 123-34.
- 43/ Vincent-Salomon A, Macgrogan G, Charaffe-Jauffret E, Jacquemier J, Arnould L. Identification en pratique clinique des carcinomes basal-like du sein : des carcinomes « triple zéro/BRCA1-like ». *Bull Cancer* 2010 ; 97 : 357-63.
- 44/ El-Harith A. El-Harith, Lisa Pahl, Khlood Al-Nutaifi, Iqbal Bukhari, Joerg Schmidtke, Manfred Stuhmann. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*, Volume 16, Issue 2, July 2012, Pages 85-86
- 45/ Masaharu Hayashi, Tatsuyuki Ohto, Kei Shioda, Ryo Fukatsu. *Brain and Development*, Volume 34, Issue 4, April 2012, Pages 287-292
- 46/ O. Dereure. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 139, Issue 12, December 2012, Pages 862-863
- 47/ M. Ben Rekaya, N. Laroussi, O. Messaoud. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 141, Issues 6–7, Supplement 2, June 2014, Page S86
- 48/ E. Ben Brahim, W. Koubâa, M. Zghal, O. Khayat, N. Labbene, S. Abdelhak, A. Chadli-Debbiche. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 138, Issue 12, Supplement, December 2011, Page A286.
- 49/ S. Leclerc-Mercier, S. Hadj-Rabia, A. Frassati-Biaggi, B. Michel, J.-C. Fournet, C. Bodemer, S. Fraitag. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 138, Issue 12, Supplement, December 2011, Pages A61-A62
- 50/ A. Le Moing, C. Maire, E. Desmedt, L. Mortier. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 139, Issue 12, Supplement, December 2012, Page B281

- 51/ R.A. Touzri, Z. Mohamed, E. Khalil, M.-B. Ilhem, M. Insaf, F. Bassima, M.O. Amel. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 135, Issue 2, February 2008, Pages 99-104
- 52/ M. Zghal, S. Triki, A. Elloumi-Jellouli, A. Jbali, H. Gargouri, R. Benmously, R. Souissi. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 137, Issue 10, October 2010, Pages 605-609
- 53/ M. Jones, I. Nakouri, M. Zghal, W. Koubaa, I. Ben Brahim, A. Chedly-Debbiche. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 141, Issue 12, Supplement, December 2014, Page S378
- 54/ Justin B. Sperry, Zachary C. Ryan, Rajiv Kumar, Michael L. Gross. *International Journal of Mass Spectrometry*, Volumes 330–332, 15 December 2012, Pages 302-309
- 55/ Qingtong Ma, Can Qi, Chong Tie, Zhanjun Guo. *Gene*, Volume 530, Issue 2, 10 November 2013, Pages 309-314
- 56/ Zhong-Hua Wei, Wen-Huan Guo, Jun Wu, Wen-Hao Suo, Guo-Hui Fu. *Gene*, Volume 537, Issue 2, 10 March 2014, Pages 238-244
- 57/ Khaldia Amr, Olfa Messaoud, Mohamad El Darouti, Sonia Abdelhak, Ghada El-Kamah. *Gene*, Volume 533, Issue 1, 1 January 2014, Pages 52-56
- 58/ Manika Sehgal, Tiratha Raj Singh. *Gene*, Volume 543, Issue 1, 10 June 2014, Pages 108-117
- 59/ Osamu Kobayashi, Hiroaki Miyahara, Naho Abe, Chika Goto. *Pediatric Neurology*, Volume 50, Issue 6, June 2014, Pages 619-621
- 60/ Hironobu Ikehata, Yumin Chang, Masayuki Yokoi, Masayuki Yamamoto, Fumio Hanaoka. *DNA Repair*, Volume 22, October 2014, Pages 112-122
- 61/ Tao Wang, Chen-chen Xu, Xi-ping Zhou, Jonathan J. Lee, Jun Shen. *JAAD Case Reports*, Volume 1, Issue 2, March 2015, Pages 66-70
- 62/ Clement FC, Camenisch U, Fei J, Kaczmarek N, Mathieu N, and Naegeli H (2010) Dynamic two-stage mechanism of versatile DNA damage recognition by xeroderma pigmentosum group C protein. *Mutation Research* 685: 21-28.
- 63/ Alan R Lehmann , David McGibbon and Miria Stefanini<sup>3</sup>. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011 6:70. DOI: 10.1186/1750-1172-6-70
- 64/ D. Adamec, J. Xie, A. Poisson, E. Broussolle, S. Thobois. *Revue Neurologique*, Volume 167, Issue 11, November 2011, Pages 837-840
- 65/ Talel Tayeb, Boris Laure, Florent Sury, Gérard Lorette, Dominique Goga. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, Volume 39, Issue 7, October 2011, Pages 496-498
- 66/ H. Ben Salah, M. Bahri, H. Turki, M. Abdelmoula, M. Frikha, J. Daoud. *Cancer/Radiothérapie*, Volume 15, Issue 5, August 2011, Pages 400-403
- 67/ Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, Nardo T, Fawcett H,
- 68/ Gratchev A et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair (Amst)*. 2008;7:744- 50.
- 69/ Zghal M, Fazaa B, Kamoun M R. *Xéroderma pigmentosum*. Elsevier Masson (2006): 1-20.

- 70/ Anne Stary, Alain Sarasin. The genetics of the hereditary xeroderma pigmentosum syndrome. *Biochimie* 2002;84: 49–60.
- 71/ Laura J. Niedernhofer. Tissue specific accelerated aging in NER deficiency. *Mechanisms of ageing and development* 2008; 129: 408-415.
- 72/ Hebert JC, Lefait JF, Hebert O. Le xéroderma pigmentosum chez L'enfant mahorais. *Médecine d'Afrique Noire*. 1992 ; 39
- 73/ Fazaa B, Zghal M, Kamoun MR. Xéroderma pigmentosum. EMC 98-660-A-10 ]
- 74/ B. FAZAA, M.R. KAMOUN. Xéroderma pigmentosum. *Ann dematolvenereol* 2003; 130: 69-73.
- 75/Edourd Ghanassia et Virginie Procureur, *Embryologie: biologie du développement et de la reproduction*, pp 398-399 Publié par De Boeck Secundair, 1999.
- 76/ William Larsen, Antonie Dhem *Embryologie Humaine*, pp467 -476 Publié par De Boeck Université, 2007.
- 77/ Histologie, chapitre 5: peau et phanères  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
- 78/ MILANE Hadi THESE Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences de l'Université Louis Pasteur : La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. *Histologie de la peau* pp 98-101 ; <http://eprints-scd-ulp.u-strasbg.fr:8080/110/01/Milane2004.pdf>
- 79/ Image : structure de la peau : [www.peauxsaines.com/diagnostic.html](http://www.peauxsaines.com/diagnostic.html).
- 80/ M. E. N.- Le and Du, "Renouveau, système tégumentaire figure 5.1," *Anat. Physiol. Hum.* Ch 5, no. 8ème édition © Editions pédagogique inc, p. 172, 2010.
- 81/ "peau et phanères," *Histol.* chapitre 5.  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
- 82/ Rochette, Patrick. Cartographie des dimères cyclobutyliques de pyrimidines (DCP) induits par les UVA et étude des effets de certains gènes de réparation des mésappariements et du gène P53 muté sur la réparation par excision de nucléotides des DCP. Université Laval - Faculté de médecine. 2005.
- 83/ al, Lodish H and. *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. (New York, Freeman, 2004)
- 84/ Pourquier P, Robert J. Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 229-237. doi : 10.1684/bdc.2011.1323.
- 85/ Stojic L, Brun R, Jiricny J. Mismatch repair and DNA damage signalling. *DNA Repair* 2004 ; 3 : 1091-101.
- 86/ Kunz C, Saito Y, Schär P. Mismatched repair: variations on a theme. *Cell Mol Life Sci* 2009 ; 66 : 1021-38.
- 87/ The base excision repair: mechanisms and its relevance for cancer susceptibility. *Biochimie* 2003 ; 85 : 1053-71.

- 88/ Robertson AB, Klungland A, Rognes T, Leiros I. Base excision repair: the long and short of it. *Cell Mol Life Sci* 2009 ; 66 : 981-93.
- 89/ Takebayashi Y, Pourquier P, Zimonjic DB, Nakayama K, Emmert S, Ueda T, et al. Antiproliferative activity of ecteinascidin 743 is dependent upon transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Med* 2001 ; 7 : 961-6.
- 90/ Moritz Kaposi : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Moritz\\_Kaposi](http://fr.wikipedia.org/wiki/Moritz_Kaposi)
- 91/ Xeroderma Pigmentosum, complementation group A : Victor A. McKusick:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=278700>
- 92/ DE SANCTIS-CACCHIONE SYNDROME : Victor A. McKusick  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=278800>
- 93/ Xeroderma Pigmentosum, type variant : Victor A. McKusick  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=278750>
- 94/ gène XPA Victor A. McKusick : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=611153>
- 95/ RAMSAY COLTART —Prenatal diagnosis of Xeroderma pigmentosum, Report of the 1st successful case *Lancet* 1974 - pp1109-1112
- 96/ Xeroderma Pigmentosum, complementation group D : Victor A. McKusick  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=278730>
- 97/ histoire de l'Inserm : Jean-Marc Egly  
<http://infodoc.inserm.fr/histoire/Histoire.nsf/5a7d80c21b5d20acc1256c8a004955c4/0e68a049a35e43e8c12573e7003171ca?OpenDocument>
- 98/ ERCC 3 : gène XPB Victor A. McKusick  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=133510>
- 99/ gène XPA Victor A. McKusick : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=611153>
- 100/ Xeroderma Pigmentosum : <http://www.xps.org/>
- 101/ Xeroderma Pigmentosum, complementation group E : Victor A. McKusick  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=278740>
- 102/ Xeroderma Pigmentosum, complementation group C : Victor A. McKusick  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=278720>
- 103/ Kenneth H. Kraemer, Nicholas J. Patronas, Raphael Schiffmann, Brian P. Brooks, Deborah Tamura, and John J. DiGiovanna : XERODERMA PIGMENTOSUM, TRICHOTHODYSTROPHY, COCKAYNE SYNDROME: A COMPLEX GENOTYPE -PHENOTYPE RELATIONSHIP : *Neuroscience*. 2007 April 14; 145(4): 1388–1396. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=17276014>
- 104/ A Hafeez Diwan, MD, PhD et William D James, MD. Xeroderma Pigmentosum. *Medscape Reference*. Nov 29, 2011.
- 105/ Lehmann, A. R., Bootsma, D., Clarkson, S. G., Cleaver, J. E., McAlpine, P. J., Tanaka, K., Thompson, L. H., Wood, R. D. Nomenclature of human DNA repair genes. *Mutat. Res.* 315: 41-42, 1994.

106/ Kanda, T., Oda, M., Yonezawa, M., Tamagawa, K., Isa, F., Hanakago, R., Tsukagoshi, H. Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain*. 113: 1025-1044, 1990.

107/ Orphanet. <http://asso.orpha.net/AXP/xeroderma.htm>. Orphanet.org. [En ligne] [Citation : 06 Novembre 2012.]

108/ Keijzer, W., Stefanini, M., Westerveld, A., Bootsma, D. Mapping of the XPAC gene involved in complementation of the defect in xeroderma pigmentosum group A cells. *Cytogenet. Cell Genet.* 37: 508, 1984.

109/ Stefanini, M., Keijzer, W., Westerveld, A., Geurts van Kessel, A., Jongkind, J. F., Bootsma, D. Complementation and mapping of genes involved in deficient DNA repair in xeroderma pigmentosum cells. *Cytogenet. Cell Genet.* 32: 321-322, 1982.

110/ Keijzer, W., Stefanini, M., Bootsma, D., Verkerk, A., Geurts van Kessel, A. H. M., Jongkind, J.F., Westerveld, A. Localization of a gene involved in complementation of the defect in xeroderma pigmentosum group A cells on human chromosome 1. *Exp. Cell Res.* 169: 490-501, 1987.

111/ Kaur, G. P., Rinaldy, A., Lloyd, R. S., Athwal, R. S. A gene that partially complements xeroderma pigmentosum group A cells maps to human chromosome 8. *Somat. Cell Molec. Genet.* 18: 371-379, 1992.

112/ Cleaver, J. E. Personal Communication. San Francisco, Calif. 1/15, 1993.

113/ Tanaka, K., Miura, N., Satokata, I., Miyamoto, I., Yoshida, M. C., Satoh, Y., Kondo, S., Yasui, A., Okayama, H., Okada, Y. Analysis of a human DNA excision repair gene involved in group A xeroderma pigmentosum and containing a zincfinger. *Nature*. 348: 7376, 1990.

114/ Tanaka, K., Satokata, I., Ogita, Z., Uchida, T., Okada, Y. Molecular cloning of a mouse DNA repair gene that complements the defect of group A. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86: 5512-5516, 1989.

115/ Shimamoto, T., Kohno, K., Tanaka, K., Okada, Y. Molecular cloning of human XPAC gene homologs from chicken, *Xenopus laevis* and *Drosophila melanogaster*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 181: 1231-1237, 1991.

116/ Bankmann, M., Prakash, L., Prakash, S. Yeast RAD14 and human xeroderma pigmentosum group A DNA repair. *Nature*. 355: 555-558, 1992.

117/ Miyamoto, I., Miura, N., Niwa, H., Miyazaki, J., Tanaka, K. Mutational analysis of the structure and function of the xeroderma pigmentosum group A complementing protein: identification of essential domains for nuclear localization and DNA excision repair. *J. Biol. Chem.* 267: 12182-12187, 1992.

118/ OMIM entry - \*611153 - XPA gene; XPA. OMIM. [En ligne] [Citation : 18 Novembre 2012.]

<http://omim.org/entry/611153>.

119/ Henning, K. A., Schultz, R. A., Sekhon, G. S., Friedberg, E. C. Gene complementing xeroderma pigmentosum group A cells maps to distal human chromosome 9q. *Somat. Cell Molec. Genet.* 16: 395-400, 1990.

120/ Ishizaki, K., Oshimura, M., Sasaki, M. S., Nakamura, Y., Ikenaga, M. Human chromosome 9 can complement UV sensitivity of xeroderma pigmentosum group A cells. *Mutat. Res.* 235: 209-215, 1990.

121/ Farndon, P. A., Morris, D. J., Hardy, C., McConville, C. M., Weissenbach, J., Kilpatrick, M. W., Reis, A. Analysis of 133 meioses places the genes for nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome and



- Fanconi anemia group C in a 2.6cM interval and contributes to the fine map of 9q22.3. *Genomics* . 23: 486-489, 1994.
- 122/ Li, L., Elledge, S. J., Peterson, C. A., Bales, E. S., Legerski, R. J. Specific association between the human DNA repair proteins XPA and ERCC1. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91: 5012-5016, 1994.
- 123/ Li, L., Peterson, C. A., Lu, X., Legerski, R. J. Mutations in XPA that prevent association with ERCC1 are defective in nucleotide excision repair. *Molec. Cell. Biol.* 15: 1993-1998, 1995.
- 124/ Park, C.H.Sancar, A. Formation of a ternary complex by human XPA, ERCC1, and ERCC4 (XPF) excision repair proteins. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91: 5017-5021, 1994.
- 125/ Dabholkar, M., Vionnet, J., BostickBruton,F., Yu, J. J., Reed, E. Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinumbased chemotherapy. *Journal of Clinical Investigation.* 94: 703-708, 1994.
- 126/ Volker, M., Mone, M. J., Karmakar, P., van Hoffen, A., Schul, W., Vermeulen, W., Hoeijmakers, J. H. J., van Driel, R., van Zeeland, A. A., Mullenders, L. H. F. Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo. *Elsevier Science.* 8: 213-224, 2001.
- 127/ FASSIHI, Dr Hiva. Xeroderma pigmentosum. Orpha.net. [En ligne] Mai 2011. [Citation : 18 Novembre 2012.] <http://www.orpha.net>.
- 128/ Kraemer, K. H., Lee, M.-M., Andrews, A. D., Lambert, W. C. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer: the xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch. Derm.* . 130: 1018-1021, 1994.
- 129/ Cleaver, J. E., Charles, W. C., Thomas, G. H., McDowell, M. L. A deletion and an insertion in the alleles for the xeroderma pigmentosum (XPA) DNA binding patients. *Hum. Molec. Genet.* 4: 1685-1687, 1995
- 130/ Satokata, I., Tanaka, K., Okada, Y. Molecular basis of group A xeroderma pigmentosum: a missense mutation and two deletions located in a zinc finger consensus sequence of the XPAC gene. *Hum. Genet.* . 88: 603-607, 1992.
- 131/ Satokata, I., Tanaka, K., Miura, N., Narita, M., Mimaki, T., Satoh, Y., Kondo, S., Okada, Y. Three nonsense mutations responsible for group A xeroderma pigmentosum. *Mutat. Res.* 273: 193-202, 1992.
- 132/ Oh, K.S., Khan, S. G., Jaspers, N. G. J., Raams, A., Ueda, T., Lehmann, A., Friedmann, P. S., Emmert, S., Gratchev, A., Lachlan, K., Lucassan, A., Baker, C. C., Kraemer, K. H. Phenotypic heterogeneity in the XPB DNA helicase gene (ERCC3): xeroderma pigmentosum without and with Cockayne syndrome. *Hum. Mutat.* 27: 1092-1103, 2006.
- 133/ Scott, R. J., Itin, P., Kleijer, W. J., Kolb, K., Arlett, C., Muller, H. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex in two patients: absence of skin tumors despite severe deficiency of DNA excision repair. *J. Am. Acad. Derm.* 29: 883-889, 1993.
- 134/ Vermeulen, W., Scott, R. J., Rodgers, S., Muller, H. J., Cole, J., Arlett, C. F., Kleijer, W. J., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J., Weeda, G. Clinical heterogeneity with xeroderma pigmentosum associated within mutations in the DNA repair and transcription gene ERCC3. *Am. J. Hum. Genet.* 54: 191-200, 1994.
- 135/ Weeda, G., van Ham, R. C. A., Vermeulen, W., Bootsma, D., van der Eb, A. J., Hoeijmakers, J. H. J. A presumed DNA helicase encoded by ERCC-3 is involved in the human repair disorders xeroderma pigmentosum and Cockayne's syndrome. *Cell.* 62: 777-791, 1990.

- 136/ Hwang, J. R., Moncollin, V., Vermeulen, W., Seroz, T., van Vuuren, H., Hoeijmakers, J. H. J., Egly, J. M. A 3-prime to 5-prime helicase defect in repair/transcription factor TFIIH of xeroderma pigmentosum group B affects both DNA repair and transcription. *J. Biol. Chem.* 271: 15898-15904, 1996.
- 137/ Sugawara, K., Ng, J. M. Y., Masutani, C., Iwai, S., van der Spek, P. J., Eker, A. P. M., Hanaoka, F., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J. Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. *Molec. Cell* . 2: 223-232, 1998.
- 138/ Legerski, R., Peterson, C. Expression cloning of a human DNA repair gene involved in xeroderma pigmentosum group C. *Nature*. 359: 70-73, 1992, Vol. Note: Erratum: *Nature* 360: 610 only, 1992.
- 139/ Legerski, R. J., Liu, P., Li, L., Peterson, C. A., Zhao, Y., Leach, R. J., Naylor, S. L., Siciliano, M. J. Assignment of xeroderma pigmentosum group C (XPC) gene to chromosome 3p25. *Genomics*. 21: 266-269, 1994.
- 140/ van der Spek, P. J., Visser, C. E., Hanaoka, F., Smit, B., Hagemeyer, A., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J. Cloning, comparative mapping, and RNA expression of the mouse homologues of the *Saccharomyces cerevisiae* nucleotide excision repair gene RAD23. *Genomics* . 31: 20-27, 1996.
- 141/ Lynch, H. T., Fusaro, R. M., Johnson, J. A. Xeroderma pigmentosum: complementation group C and malignant melanoma. *Arch. Derm.* 120: 175-179, 1984.
- 142/ Li, L., Bales, E. S., Peterson, C. A., Legerski, R. J. Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group C. *Nature Genet.* 5: 413-417, 1993.
- 143/ Chavanne, F., Broughton, B. C., Pietra, D., Nardo, T., Browitt, A., Lehmann, A. R., Stefanini, M. Mutations in the XPC gene in families with xeroderma pigmentosum and consequences at the cell, protein, and transcript levels. *Cancer Res.* 60: 1974-1982, 2000.
- 144/ Gozukara, E. M., Khan, S. G., Metin, A., Emmert, S., Busch, D. B., Shahlavi, T., Coleman, D. M., Miller, M., Chinsomboon, N., Stefanini, M., Kraemer, K. H. A stop codon in xeroderma pigmentosum group C families in Turkey and Italy: molecular genetic evidence for a common ancestor. *J. Invest. Derm.* 117: 197-204, 2001.
- 145/ Khan, S. G., Metin, A., Gozukara, E., Inui, H., Shahlavi, T., Muniz-Medina, V., Baker, C. C., Ueda, T., Aiken, J. R., Schneider, T. D., Kraemer, K. H. Two essential splice lariat branchpoint sequences in one intron in a xeroderma pigmentosum DNA repair gene: mutations result in reduced XPC mRNA levels that correlate with cancer risk. *Hum. Molec. Genet.* 13: 343-352, 2004.
- 146/ Hananian, J., Cleaver, J. E. Xeroderma pigmentosum exhibiting neurological disorders and systemic lupus erythematosus. *Clin. Genet.* 17: 39-45, 1980.
- 147/ Khan, S. G., Levy, H. L., Legerski, R., Quackenbush, E., Reardon, J. T., Emmert, S., Sancar, A., Li, L., Schneider, T. D., Cleaver, J. E., Kraemer, K. H. Xeroderma pigmentosum group C splice mutation associated with autism and hypoglycinemia. *J. Invest. Derm.* 112: 402 only, 1999.
- 148/ Nuzzo, F., Stefanini, M., Colognola, R., Zei, G., Santachiara, A. S., Lagomarsini, P., Casati, S., Marinoni, S. Association of two rare hereditary disorders, xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy, in three families from north-east Italy. (Abstract). 7th Int. Cong. Hum. Genet. Berlin 249 only, 1986.
- 149/ Johnson, R. T., Squires, S. The XPD complementation group: insights into xeroderma pigmentosum, Cockayne's syndrome and trichothiodystrophy. *Mutat. Res.* 273: 97-118, 1992.



- 150/ Kleijer, W. J., Beemer, F. A., Boom, B. W. Intermittent hair loss in a child with PIBI(D)S syndrome and trichothiodystrophy with defective DNA repair-xeroderma pigmentosum group D. *Am. J. Med. Genet.* 52: 227-230, 1994.
- 151/ Brooks, B. P., Thompson, A. H., Clayton, J. A., Chan, C.-C., Tamura, D., Zein, W. M., Blain, D., Hadsall, C., Rowan J., Bowles, K. E., Khan, S. G., Ueda, T., Boyle, J., Oh, K.-S., DiGiovanna, J. J., Kraemer, K. H. Ocular manifestations of trichothiodystrophy. *Ophthalmology.* 118: 2335-2342, 2011.
- 152/ Yamamura, K., Ichihashi, M., Hiramoto, T., Ogoshi, M., Nishioka, K., Fujiwara, Y. Clinical and photobiological characteristics of xeroderma pigmentosum complementation group F: a review of cases from Japan. *Brit. J. Derm.* . 121: 471-480, 1989.
- 153/ Norris, P. G., Hawk, J. L. M., Avery, J. A., Giannelli, F. Xeroderma pigmentosum complementation group F in a non- Japanese patient. *J. Am. Acad. Derm.* 18: 1185-1188, 1988.
- 154/ Moriwaki, S., Nishigori, C., Imamura, S., Yagi, T., Takahashi, C., Fujimoto, N., Takebe, H. A case of xeroderma pigmentosum complementation group F with neurological abnormalities. *Brit. J. Derm.* 128: 91-94, 1993.
- 155/ Cleaver, J. E., Thompson, L. H., Richardson, A. S., States, J. C. A summary of mutations in the UVsensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Hum. Mutat.* 14: 9-22, 1999.
- 156/ Matsumura, Y., Nishigori, C., Yagi, T., Imamura, S., Takebe, H. Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group F in relation to its clinically mild symptoms. *Hum. Molec. Genet.* . 7: 969-974, 1998.
- 157/ Cheesbrough, M. J., Kinmont, P. D. S. Xeroderma pigmentosum--a unique variant with neurologic involvement. *Brit. J. Derm.* 99 (suppl. 16): 61 only, 1978.
- 158/ Keijzer, W., Jaspers, N. G., Abrahams, P. J., Taylor, A. M., Arlett, C. F., Zelle, B., Takebe, H., Kinmont, P. D., Bootsma, D. A seventh complementation group in excision-deficient xeroderma pigmentosum. *Mutat. Res.* . 62: 183-190, 1979.
- 159/ Arlett, C. F., Harcourt, S. A., Lehman, A. R., Stevens, S., Ferguson-Smith, M. A., Morley, W. N. Studies on a new case of xeroderma pigmentosum (XP3BR) from complementation group G with cellular sensitivity to ionizing radiation. *Carcinogenesis* . 1: 745-751, 1980.
- 160/ Lalle, P., Nospikel, T., Constantinou, A., Thorel, F., Clarkson, S. G. The founding members of xeroderma pigmentosum group G produce XPG protein with severely impaired endonuclease activity. *J. Invest. Derm.* 118: 344-351, 2002.
- 161/ Norris, P. G., Hawk, J. L. M., Avery, J. A., Giannelli, F. Xeroderma pigmentosum complementation group G report of two cases. *Brit. J. Derm.* 116: 861-866, 1987.
- 162/ Vermeulen, W., Jaeken, J., Jaspers, N. G. J., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J. Xeroderma pigmentosum complementation group G associated with Cockayne syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 53: 185-192, 1993.
- 163/ Zafeiriou, D. I., Thorel, F., Andreou, A., Kleijer, W. J., Raams, A., Garritsen, V. H., Gombakis, N., Jaspers, N. G. J., Clarkson, S. G. Xeroderma pigmentosum group G with severe neurological involvement and features of Cockayne syndrome in infancy. *Pediat. Res.* 49: 407-412, 2001.
- 164/ Hamel, B. C. J., Raams, A., Schuitema-Dijkstra, A. R., Simons, P., van der Burgt, I., Jaspers, N. G. J., Kleijer, W. J. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex: a further case. *J. Med. Genet.* 33: 607-610, 1996.

- 165/ Nouspikel, T., Lalle, P., Leadon, S. A., Cooper, P. K., Clarkson, S. G.e. A common mutational pattern in Cockayne syndrome patients from xeroderma pigmentosum group G: implications for a second XPG function. Proc. Nat. Acad. Sci. 94: 3116-3121, 1997.
- 166/ Lehman, A. R., Kirk-Bell, S., Arlett, C. F., Paterson, M. C., Lohman, P. H. M., De Weerd-Kastelein, E. A., Bootsma, D. Xeroderma pigmentosum cells with normal levels of excision repair have a defect in DNA synthesis after UV-irradiation. Proc. Nat. Acad. Sci. 72: 219-223, 1975.
- 167/ Fujiwara, Y., Ichihashi, M., Kano, Y., Goto, K., Shimizu, K. A new human photosensitive subject with a defect in the recovery of DNA synthesis after ultraviolet-light irradiation. J. Invest. Derm. 77: 256-263, 1981.
- 168/ M. Zghal, M.-R. Kamoun : étude clinique et histologique du coup de soleil « sun burn reaction » au cours du xeroderma pigmentosum : Annales de dermatologie et de vénéréologie 1999 vol. 126, 2S79-214 (posters 3)
- 169/ B. Faza M. Zghal, C.Bailly, F.Zeglaoui, I.Mokhtar, M. Kharfi, N.Ezzine, M.-R. Kamoun : Mélanome et Xeroderma pigmentosum : 12 cas. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2001 vol. 128, pp. 503-506
- 170/ Hafeez Diwan : Xeroderma Pigmentosum  
<http://www.emedicine.com/derm/TOPIC462.HTM>
- 171/ Wim J. Kleijer, Vincent Laugel, Mark Berneburg, Tiziana Nardo, Heather Fawcett, Alexei Gratchev, Nicolaas G.J. Jaspers, Alain Sarasin, Miria Stefanini, Alan R. Lehmann ; Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy ; dna repair 7 ( 2 0 0 8 ) 744–750
- 172/ J. MAZEREEUW-HAUTIER, F. DURAND, L. MARTIN, J. CADET, P.THOMAS ; Réparatoses et poïkilodermies congénitales avec photosensibilité : Ann. Dermatol. Venereol. 2007; 134:4S65-4S72-4S65
- 173/ M. Zghal, B. Faza, A. Zghal, I.Mokhtar, A.Sarasin, M.-R. Kamoun : Xeroderma pigmentosum : particularités cliniques et génétiques d'une famille dont tous les membres sont atteints ; Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 vol. 130, pp. 31-36
- 174/ Benkirane L, El Arabi S. Xeroderma pigmentosum et cavité buccale à propos d'une fratrie. RFOP 2006 ; 1 :112-116.
- 175/ Kenneth H Kraemer, MD.xeroderma pigmentosum. GeneReviews 2003; pages: 1-24.
- 176/ Zghal M. et col. Xéoderma pigmentosum : particularités cliniques et génétique d'une famille dont tous les membres sont atteints. Annales de dermatol-vénérol 2003 ; 130 :31-36.
- 177/ Moussaid I; Benchikhi H; Boukind e.-H; Sqalli S; Mouaki N; Kadiri F; Lakhdar H ; Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc étude de 120 cas. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2004 vol. 131, no1, CAH1, pp. 29-33
- 178/ Peter Hedera, John K Fink, Robert Rust Jr : Xeroderma Pigmentosum  
<http://www.emedicine.com/neuro/topic399.htm>
- 179/ Hafeez Diwan : Xeroderma Pigmentosum  
<http://www.emedicine.com/derm/TOPIC462.HTM>
- 180/ M. Fourati, B. Faza, F.Zagglou, N.Ezzine, R.Zermani, M.-R. Kamoun , M. Zghal, N.El Fekih, S.Benjlani, I.Mokhtar ; Etude anatomoclinique des carcinomes cutanés au cours du xeroderma pigmentosum. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 vol. 130, 2S45

- 181/ Zghal M, Chadli A, Kgayat O, Bhoury A, Souissi R, Ben Ayed M, Mokhtar I ; Xeroderma pigmentosum : particularités anatomocliniques des tumeurs cutanées chez 60 patients suivis entre 2002 et 2004 ; Ann Dermatol Venereol 2005 ; 132: 9S71-9S279
- 182/ Dagmar Ludolph-Hauser, Eva Thoma-Greber, Christian Sander, Christian P. Sommerhoff and Martin Röcken, Mast cells in an angiosarcoma complicating Xeroderma pigmentosum in a 13-year-old girl ; J AM ACAD DERMATOL VOLUME 43, NUMBER 5 Pp900-902
- 183/ Jose Malvehy, Susana Puig ; Dermoscopy of skin tumors in xeroderma pigmentosum ; p144 j am acad dermatol MARCH 2005
- 184/ Saidj K ; J. Manifestations oculaires du Xeroderma Pigmentosum : à propos de 18 cas. Fr. Ophthalmol. Vol. 28, Hors Série 1, 2005 ; 1S277, 111e Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie COMMUNICATIONS AFFICHÉES OEIL ET GÉNÉTIQUE
- 185/ Dollfus H, Porto F, Caussade P, Speeg- Schatz C, Sahel J, Grasshans E et al. Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders. Surv Ophthalmol, 2003; 48 : 107-22.
- 186/ LEVY GABRIEL, SALMON A, DENDALE R, LUMBROSO L, SASTRE X, DESJARDINS L ; J. Fr. Ophthalmol. Vol. 28, Hors Série 1, 2005-1S122 ; 11 1 Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie COMMUNICATIONS AFFICHÉES OEIL ET GÉNÉTIQUE
- 187/ Johnson M. W. ; Skuta G. L. ; Kincaid M. C. ; Nelson C. C. ; Wolter J. R. : malignant melanoma of the iris ; archive of ophthalmology 1989 vol.107 Num.3 p.402-407
- 188/ R.A. Touzri, Z. Mohamed, E. Khalil, M.-B. Ilhem, M. Insaf, F. Bassima, M.O. Amel : Tumeurs oculopalpebrales malignes dans le xeroderma pigmentosum : aspects cliniques et thérapeutiques; Annales de dermatologie et de vénéréologie (janvier 2008) 135, 99—104
- 189/ Rouberol F, Burillon C, Kodjikian L, Simon P, Bouvier R, Denis P. : Epithelioma conjonctival chez un enfant de neuf ans porteur d'un Xeroderma Pigmentosum. À propos d'un cas. J Fr Ophthalmol, 2001; 24 (6): 639-42.
- 190/ N.Boutaleb, H.Ouhabi, A.Bourazza, R.Mosseddaq ; Les manifestations neurologiques du Xeroderma Pigmentosum Rev neurol (Paris) 2000 ; 156 :8-9, p 790-793
- 191/ Kenneth H Kraemer : xeroderma pigmentosum : gene revue  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=xp>
- 192/ Rekha A, Rai D K : GIANT CELL TUMOUR OF THE TIBIA WITH XERODERMA PIGMENTOSUM. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2007 December ; 1 : 529-532.  
[http://www.jcdr.net/back\\_issues.asp?issn=0973709x&year=2007&month=December&volume=1&issue=6&page=529-532&id=154](http://www.jcdr.net/back_issues.asp?issn=0973709x&year=2007&month=December&volume=1&issue=6&page=529-532&id=154)
- 193/ S. Ottaviana, A. Forestb, P. Dieudéa, B. Crickxb, O. Meyera : Ostéosarcome chez un patient ayant une Xeroderma Pigmentosum: 1er cas rapporté : Revue du rhumatisme vol 73, Novembre 2006; Num.10/11 p.1207
- 194/ O.Boudghene Stambouli, A.Belbachir : Xeroderma pigmentosum et manifestations osseuses ; Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 vol. 130, 2S53-2S167
- 195/ Ahmet Kutluhan , Mehmet Bekereciog, Ercihan Gu`ney, Ahmet Metin : Oto-rhino-laryngological aspects of Xeroderma pigmentosum : Auris Nasus Larynx 26 (1999) 457—466

196/ Ayako Muto, Akira Matsui, Yoshiaki Saito Hiroko Iwamoto, Kaori Kaneko, Kaori Masuko, Yuri Chikumaru, Kazuyo Saito and Seiji Kimura. Laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum : Brain and Development Volume 27, Issue 8, December 2005, Pages 598-601

197/ Park JY, Park SH, Choi JE, Lee SY, Jeon HS, Cha SI et al. Polymorphisms of the DNA repair gene Xeroderma Pigmentosum group A and risk of primary lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002; 11:993-7

198/ Alan R. Lehmann. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. Biochimie 2003 ;85 : 1101–1111.

199/ K.H. Kraemer et col. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: A complex genotype–phenotype relationship. From basic science to clinical disease, neuroscience 2007; 145: 1388- 1396.

200/ Bert Vogelstein, Kenneth W. Kinzler, chapitre 14; The genetic basis of human cancer, chapitre 14; nucleotide excision repair syndrome pp.217-222

201/ Bootsma D, Kraemer KH, Cleaver JE, Hoeijmakers JHJ. Nucleotide excision repair syndromes: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The Genetic Basis of Human Cancer. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 211-37, 2002.

202/ KH., Kraemer. Cellular hypersensitivity and DNA repair. In: Freedberg IM, Fitzpatrick TB, et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6 ed. New York: McGraw-Hill. 2003.

203/ Emmert S, Slor H, Busch DB, Batko S, Albert RB, Coleman D, Khan SG, Abu-Libdeh B, DiGiovanna JJ, Cunningham BB, Lee MM, Crollick J, Inui H, Ueda T, Hedayati M, Grossman L, Shahlavi T, Cleaver JE, Kraemer. Relationship of neurologic degeneration to genotype patients. J Invest Dermatol. 118:972-82, 2002.

204/ Takahashi Y, Endo Y, Sugiyama Y, Inoue S, Iijima M, Tomita Y, Kuru S, Takigawa M, Moriwaki S. XPA gene mutations resulting in subtle truncation of protein in xeroderma pigmentosum group A patients with mild skin symptoms. J Invest Dermatol. 130:2481-8, 2010.

205/ Khan SG, Oh KS, Shahlavi T, Ueda T, Busch DB, Inui H, Emmert S, Imoto K, Muniz Medina V, Baker CC, DiGiovanna JJ, Schmidt D, Khadavi A, Metin A, Gozukara E, Slor H, Sarasin A, Kraemer KH. Reduced XPC mRNA levels in clinically normal parents of xeroderma pigmentosum patients. Carcinogenesis. 27:84-94., 2006

206/ de Feraudy S, Boubakour-Azzouz I, Fraitag S, Berneburg M, Chan L, Chew K, Clericuzio CL, Cunningham B, Tope WD, Cleaver JE. Diagnosing xeroderma pigmentosum group C by immunohistochemistry. Am J Dermatopathol. 32:109-17, 2010.

207/ Jaspers NG, Raams A, Silengo MC, Wijgers N, Niedernhofer LJ, Robinson AR, Giglia-Mari G, Hoogstraten D, Kleijer WJ, Hoeijmakers JH, Vermeulen W. First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. Am J Hum Genet. 80:457–66, 2007.

208/ KH., Kraemer. Heritable diseases with increased sensitivity to cellular injury. In: Freedberg IM, Eisen AZ et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6 ed. . New York: McGraw-Hill; 2003.

209/ Arlett CF, Harcourt SA, Broughton BC. The influence of caffeine on cell survival in excision-proficient and excision deficient xeroderma pigmentosum and normal human cell strains following ultraviolet-light irradiation. Mutat Res. 1975, Dec;33(2-3):341-6.

- 210/ Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJ, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2014 [2003 Jun 20 [updated 2014 Feb 13]].
- 211/ al., Bernard C. Broughton and. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase  $\eta$  in xeroderma pigmentosum variant patients. PNAS. 2002, January 22, vol. 99, no. 2, 815–820.
- 212/ Horibata K, Iwamoto Y, Kuraoka I, Jaspers NG, Kurimasa A, Oshimura M, Ichihashi M, Tanaka K. Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 101:1541, 2004.
- 213/ Berneburg M, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and other DNA repair-deficient photodermatoses. In: Lim H, Hönigsmann H, Hawk JLM, eds. Photodermatology. New York, NY: Informa Healthcare. 2007.
- 214/ Kraemer KH, Ruenger TM. Genome instability DNA repair and cancer In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill. 977-986, 2008.
- 215/ Tamura D, Merideth M, DiGiovanna JJ, Zhou X, Tucker MA, Goldstein AM, Brooks BP, Khan SG, Oh KS, Ueda T, Boyle J, Moslehi R, Kraemer KH. High-risk pregnancy and neonatal complications in the DNA repair and transcription disorder trichothiodystrophy: report of 27 affected pregnancies. Prenat Diagn. 31:1046–53, 2011.
- 216/ Liang C, Kraemer KH, Morris A, Schiffmann R, Price VH, Menefee E, DiGiovanna JJ. Characterization of tiger tail banding and hair shaft abnormalities in trichothiodystrophy. J Am Acad Dermatol. 52:224–32, 2005
- 217/ Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. J Med Genet. 45:609–21, 2008.
- 218/ Broughton BC, Berneburg M, Fawcett H, Taylor EM, Arlett CF, Nardo T, Stefanini M, Menefee E, Price VH, Queille S, Sarasin A, Bohnert E, Krutmann J, Davidson R, Kraemer KH, Lehmann AR. Two individuals with features of both xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy highlight the complexity of the clinical outcomes of mutations in the XPD gene. Hum Mol Genet. 10:2539–47, 2001.
- 219/ Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. J Am Acad Dermatol. 44:891–920, 2001.
- 220/ Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, Jaspers NG, Raams A, Argentini M, Van der Spek PJ, Botta E, Stefanini M, Egly JM, Aebersold R, Hoesjmakers JH, Vermeulen W. A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A. Nat Genet. 36:714–9, 2004.
- 221/ M. Zghal, M.-R. Kamoun : étude clinique et histologique du coup de soleil « sun burn reaction » au cours du xeroderma pigmentosum : Annales de dermatologie et de vénéréologie 1999 vol. 126, 2579-214 (posters 3)
- 222/ Takashi Kanda, Masaya Oda, MihokoYonezawa, KimikoTamagawa, Fumiko Isa, RyouichiHanakago And Hiroshi Tsukagoshi ; Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum; Brain Volume 113, Number 4 Pp. 1025-1044
- 223/ Hensin Tsao et col. M.D. Case 6-2004: A 48-Year-Old Woman with Multiple Pigmented Lesions and a Personal and Family History of Melanoma. N Engl J Med 2004; 350: 924-32.

224/ Sikandar G. Khan et col. XPC initiation codon mutation in xeroderma pigmentosum patients with and without neurological symptoms. *DNA repair* 2009; 8: 114–125.

225/ Manganoni. Importance of self examination in the earliest diagnosis of multiple primary cutaneous melanomas: a report of 47 cases. *J Eur Acad dermatol Venerol* 2007; 21: 1333-6.

226/ K.H. Kraemer, M.M. Lee, J. Scotto, DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: evidence from Xeroderma pigmentosum. *Carcinogenesis* 5 (1984), pp. 511–514.

227/ Rouberol F. et col. Epithélioma conjonctival chez un enfant de neuf ans porteur d'un xéoderma pigmentosum. *J Fr. Ophtalmol. masson*, 2001; 24, 6, 639-642.

228/ JörgReichrath. Sunlight, skin cancer and vitamin D: What are the conclusions of recent findings that protection against solar ultraviolet (UV) radiation causes 25-hydroxyvitamin D deficiency in solid organtransplantrecipients, xeroderma pigmentosum, and other riskgroups? *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2007;103: 664–667.

229/ Maria C.N. Marchetto, Ricardo G. Correa, Carlos F.M. Menckb, Alysson R. Muotri. Functional lentiviral vectors for xéoderma pigmentosum gene therapy. *Journal of Biotechnology* 2006; 126:424– 430.

230/ Bernerd F, Asselinau D, Sarasin A, Magnaldo T. Reconstruction In vitro de peau de patients atteints de xeroderma pigmentosum. *Medecine/science* 2001 ; 17 : 1330-2.

231/ Magnaldo T, Sarasin A. Xeroderma pigmentosum: from symptoms and genetics to gene-based skin therapy. *Cells tissues organs* 2004; 177: 189-198.

232/ Vailly J, Ortonne J P, Meneguzzi G. Thérapie génique cutanée : acquis et perspectives. *médecine/sciences* 2000 ; 16 : 1371-7.

233/ Maria Carolina N. Marchetto et col. Gene transduction in skin cells: Preventing cancer in xeroderma pigmentosum mice. *PNAS* 2004; 101: 17759–17764.

234/ W. French Anderson : Thérapie génique. Une nouvelle frontière pour la recherche médicale. Des virus bricolés pour transférer des gènes,. *La Recherche*, n°315, décembre 1998