

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 210

COMPLICATIONS DE XERODERMA PIGMENTOSUM
CHEZ L'ENFANT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Ahmed IBRAHIMI

Né le 18 Novembre 1984 à Ouezzane

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Xeroderma pigmentosum – Diagnostic – Complications –
Traitement – Evolution et pronostic.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

صلى الله
على
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعاً وشفاء

من كل داء وسقم



17 JUIN 2013

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie

Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire

Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou	ORL
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussein*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGDR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. AZENDOUR Hicham*

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHAKOUR Mohammed *

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KADI Said *

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. L'KASSIMI Hachemi*

Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

**Enseignants Militaires*

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces



A 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 mes chers Parents,

A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A mes sœurs Fatiha et Rokaya

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour
et affection. Que dieu vous protège.*

A toute la famille IBRAHIMI,

Et la famille RYAD

Ce jour, je suis fier d'être un des votre,

Je vous dédie ce travail,

Je vous remercie pour vos encouragements,

Et votre soutien permanent.

A ma très chère Tante

Et à toute la Famille Bendaoud et Kourti

*Votre aide, votre générosité, votre soutien ont été
pour moi une source de courage et de confiance.*

*Qu' il me soit permis aujourd'hui de vous assurer mon profond amour
et ma grande reconnaissance.*

*J'implore Dieu qu'il vous 'apporte bonheur,
et votre 'aide à réaliser tous vos vœux*

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte,
je vous dédie ce travail et vous souhaite
tout le bonheur du monde pour vous.*

A mes chers amis

Lamdak Soufiane, El-Khlifi Mohammed, Htiti Noureddine, Insfioui Yassine, Delsa Hanane, Hajji Chaimae, Ibn Adellah Mohammed, RyaniSouhail, Kallat Adil, Fahsi Othman, El bacha Hicham, Lasri Abdelouahed, Omar Lachhab, Tarik Sasbou, Tarik Madani, Brahim El Gajoui, Mounir Rhonimi, Rabie Andaloussi Mohammed, Jabbour Youness, Yddou Salah Othmane, Abboud Hilal, Sahli Mohamed, Azirar amine, Ahmed El Hankari, Hani redouane, Abdellaoui Taoufik, Jakhlal Nabil, Jakhlal Youssef, Kamoun Jawad, Zahdi Othmane, Abdelilah Ghannam, Rochdi Anass, Lazrek Omar, Ettahri Hamza, Eljadi Hamza, Belhassane Salim, Kourireche Najlae, Boutakhrit Amal, Ezekari Ilham, Saoud Driss, Dahraoui Souhail, Chammout fatima Zahra, Charhi Othman, Bengarai wifaq, Imahri Hind, Dione Diomanye Jean Piere, Qarianihajare, Rais Soukaina, Oucharou Hanane, Bennani Hind, Jaith Lamine, Maddafitima, Zahdi Othman, Ouazize Hicham, Elouardi Hanane, Sarghini louai, Sabrane Ihsane, Ryad Nabila, Elothmani Leila, Ouazzani Amine, En-niya Fatima, Benyachou Malika, Anis Regragui et,

A tous les membres de l'association des médecins internes de CHU Rabat-salé.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi plus que des amis.

En témoignage de l'amitié qui nous uni, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

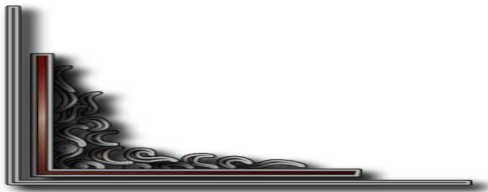
A tous les personnels de Service de l'Urologie A

*A tous ceux qui ont participé de loin
ou de près à la réalisation de ce travail.*

Et à tous ceux que j'ai omis de citer.



Remerciements



A notre maître le Président de thèse
Monsieur le Professeur A. BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaine sont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur F. JABOUIRIK
Professeur de Pédiatrie

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et Juge de thèse
Madame le Professeur F. MANSOURI
Professeur d'Anatomie-Pathologique

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.

A notre maître et Juge de thèse
Madame le Professeur S. EL HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie

Vous avez accepté avec amabilité de juger ce modeste travail.

C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi les membres du jury.

Vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent un profond respect et une grande admiration.

Que ce travail soit le témoin de nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPEL EMBRYOLOGIQUE DE LA PEAU	4
I. EPIDERME	5
II. DERME	7
III. LES ANNEXES	7
A. Les follicules pileux	7
B. Les glandes sébacées, sudoripares et apocrines	9
HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE	11
I. L'EPIDERME	15
II. DERME	25
III. LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE	28
IV. HYPODERME	29
V. VASCULARISATION DE LA PEAU	30
VI. INERVATION	32
VII. ANNEXES CUTANÉES	33
HISTORIQUE	42
ETIOPATHOGENIE	46
I. CARACTERISTIQUES GENETIQUES	47
A. Les groupes de complémentation	47
B. Description Générale des mécanismes De réparation d'ADN impliquant des produits de gènes de XP	49
II. LA CARCINOGENESE	56
III. LA NEURODEGENERESCENCE	57

LE PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	58
I. LA FREQUENCE.....	59
II. L'AGE.....	60
III. LE SEXE.....	61
IV. REPARTITION DES GROUPES DE COMPLEMENTATIONS GENETIQUE ET LEUR FREQUENCE.....	61
V. LES FACTEURS DE RISQUE.....	63
VI. FREQUENCE DES TUMEURS.....	63
VII. MORTALITE.....	64
MANIFESTATIONS CLINIQUES	65
A- Manifestations cutanées.....	67
B. Manifestations ophtalmologiques.....	75
C. Manifestations neurologiques.....	76
DIAGNOSTIC POSITIF	77
I. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	78
II. EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES.....	79
A. Examens non spécifiques.....	79
B. Examens de confirmations.....	80
1. Diagnostic photobiologique : Le phototest.....	80
2. La biologie moléculaire et l'étude génétique.....	88
3. Le test des comètes (COMET ASSAY).....	90
4. Données Histologiques.....	92
5. Autres méthodes.....	95
III. DIAGNOSTIC PRENATAL.....	97
IV. EXAMENS RADIOLOGIQUES.....	98
V. AUTRES EXAMENS.....	100

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	102
I. LES MALADIES DE REPARATION D'ADN	104
II. SYNDROME DE BLOOM	105
III. SYNDROME DE ROTHMUND-THOMSON.....	105
VI. SYNDROME DE BALLER-GEROLD	105
V.LE COMPLEXE DE CARNEY	106
VI.MALADIE DE HARTNUP	106
VII.LE SYNDROME DE KINDLER.....	106
VIII. CERTAINES FORMES DE PORPHYRIE HEREDITAIRE	108
COMPLICATIONS	109
I.COMPLICATIONS DERMATOLOGIQUES	110
1. Tumeurs bénignes	110
2. Lésions précancéreuses :Kératose actinique	112
3. Tumeurs malignes.....	112
3.1Les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes	112
3.2 Les mélanomes	115
3.3 Tumeurs de collision	118
3.4 Autres tumeurs cutanées malignes :	118
II. COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES	119
III. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES.....	122
1. Débilité mentale	123
2. Atteinte pyramidale	124
3. Neuropathie périphérique	124
4. Autres manifestations neurologiques.....	124

IV. COMPLICATIONS SELON LE GROUPE DE COMPLEMENTATION	125
V AUTRES COMPLICATIONS	129
1. Le retard staturo-pondéral et l'hypogonadisme	129
2. Association à des néoplasies internes	129
3. Complications bucco-dentaire.....	130
4. Complications ORL	130
5. Complications osseuses	131
6. Complications infectieuses et hémorragiques	131
FORMES CLINIQUES	132
I. FORMES CLINIQUES SELON LA GRAVITE.....	133
II. LES ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES	135
A. Néoplasies internes	135
B. Maladies de réparation de l'ADN	135
1. Le complexe XP/SC	135
2. Le complexe XP/TTD	137
3. Autres associations	137
III. FORMES CLINIQUES SELON LE GROUPE DE COMPLEMENTATION	138
A. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation A	138
B. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation B	138
C. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation C	139
D. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation D	139
E. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation E	139
F. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation F	139
G. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation G	139
H. Xeroderma Pigmentosum variant (XP variant).....	140

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	141
I. DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA MALADIE	143
II. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	144
A. Prise en charge des complications dermatologiques	144
1.La chirurgie	144
2.Les autres moyens	145
3.Quelques indications	147
B. La prise en charge des complications ophtalmologiques	148
C. La prise en charge des complications neurologiques.....	148
III. PREVENTION SECONDAIRE	149
IV. PREVENTION TERTIAIRE	156
A. Prise en charge psychologique	156
B. Vitamine D	156
C. Anémie.....	156
V. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE ET PERSPECTIVES D’AVENIR.....	157
A.L’application de l’endonucléase	157
B. La thérapie génique	157
VI. SURVEILLANCE ET EVOLUTION.....	161
VII.CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL.....	161
VIII.ROLE DES ASSOCIATIONS DE MALADES	162
CONCLUSION	163
RESUMES	166
BIBLIOGRAPHIE	170

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU	: 5 fluoro-uracil
AAA	: Anticorps anti-nucléaire
ADN	: Acide désoxy-ribonucléique
CBC	: Carcinome basocellulaire
CE	: Carcinome épidermoïde
CHU	: Centre hospitalier universitaire
cm	: centimètre
CRP	: protéine C réactive
CS	: Syndrome de Cockayne
DEM	: Dose érythémateuse minimale
Fig.	: Figure
HCR	: Host Cell Reactivation
HR	: Recombinaison homologue
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
Kg	: Kilogramme
M²	: Mètre carré
Mm	: millimètre
NER	: Nucleotide Excision Repair : Réparation par excision de nucléotide
NFS	: Numération formule sanguine
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
SD	: Semaines de développement

PEC	: Prise en charge
SNC	: Système nerveux centrale
SNP	: Système nerveux périphérique
SR	: Sexe Ratio
TDM	: Tomodensitométrie
TTD	: Trichothiodystrophie
UDS	: Unscheduled DNA synthesis
UV	: Ultraviolet
VS	: Vitesse de sédimentation
XP	: Xeroderma Pigmentosum
XP A	: Xeroderma Pigmentosum groupe A
XP B	: Xeroderma Pigmentosum groupe B
XP C	: Xeroderma Pigmentosum groupe C
XP D	: Xeroderma Pigmentosum groupe D
XP E	: Xeroderma Pigmentosum groupe E
XP F	: Xeroderma Pigmentosum groupe F
XP G	: Xeroderma Pigmentosum groupe G
XP V	: Xeroderma Pigmentosum de type variant
Zn	: Zinc



Introduction



Le xeroderma pigmentosum (XP) est une génodermatose rare et handicapante, c'est une affection héréditaire autosomique récessive très hétérogène sur le plan génétique et qui fait partie du nucleotide excision repair (NER) syndrome, caractérisée cliniquement par des altérations cutanées polymorphes photo-induite réalisant un aspect poikilodermie-like, souvent associées à des lésions oculaires du segment antérieur de l' cil responsable d'une baisse de l'acuité visuelle pouvant conduire à la cécité et parfois une atteinte neurologique de sévérité variable, et au niveau cellulaire, par un défaut de système de réparation par excision-resynthèse des nucléotide de l'acide désoxyribonucléique (ADN) [1, 2, 3].

Le pronostic redoutable de cette affection est lié à la survenue, dès l'enfance, de cancers cutanéo-muqueux qui vont rapidement se multiplier ; il s'agit d'une modalit  évolutive d'une dermatose pr n oplasique [1, 2, 3].

Sa transmission sur le mode autosomique récessive explique sa relative fréquence dans le pays où la consanguinité est élevée et la taille des familles est grande, comme les pays du Maghreb [1, 4].

L'hétérogénité de l'expression clinique, les risques tumoraux et le pronostic redoutable de cette maladie imposent un suivi régulier des sujets atteints de XP et une prise en charge multidisciplinaire [1, 2].

La mise en évidence dans les cellules de XP, par Cleaver en 1968, d'un déficit de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) est responsable d'une sensibilité anormalement élevée aux rayons ultraviolets plus précisément à l'ensemble des UVB, UVC et dans 20% des cas aux rayons X (et en plus faible proportion aux UVA) a ouvert une voie de recherche en plein essor. En

effet, il a été démontré que l'hétérogénéité clinique de cette maladie répondait aux mutations de sept gènes différents (classés de XPA à XPG) nécessaires au système de réparation, par excision resynthèse des nucléotides, en plus la forme variante efficiente dans ce système. Les gènes responsables ont été clonés et identifiés, ainsi que leurs produits et leur niveau d'action dans ce système [1, 5].

De telle découverte ont donné une grande impulsion à l'exploration des mécanismes de la photocarcinogénèse à l'opposé de la prise en charge qui est encore limitée au domaine préventif et l'évolution qui est souvent dramatique [1,6].

En effet, à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif pour le 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 [6].

En raison de la gravité du XP, de sa fréquence relative dans notre contexte, des conditions d'ensoleillement de notre pays et de méconnaissance de cette photodermatose prénéoplasique, nous avons estimé nécessaire de réaliser ce travail qui consiste en une description de cette pathologie rare. Nous détaillerons ses différents aspects cliniques, épidémiologiques son étiopathogénie ses complications et sa prise en charge avec quelques perspectives thérapeutiques qu'offre l'avenir aux personnes qui en sont atteintes.



*Rappel Embryologique
de la peau*



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 sous-jacent [7, 8].

I. EPIDERME ^[7]

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 périderme, 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.

II. DERME ^[7]

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.

III. LES ANNEXES ^[8]

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 apparait 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 sous-jacent. 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 grandes 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. A 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.



*Histologie de
la peau normale*



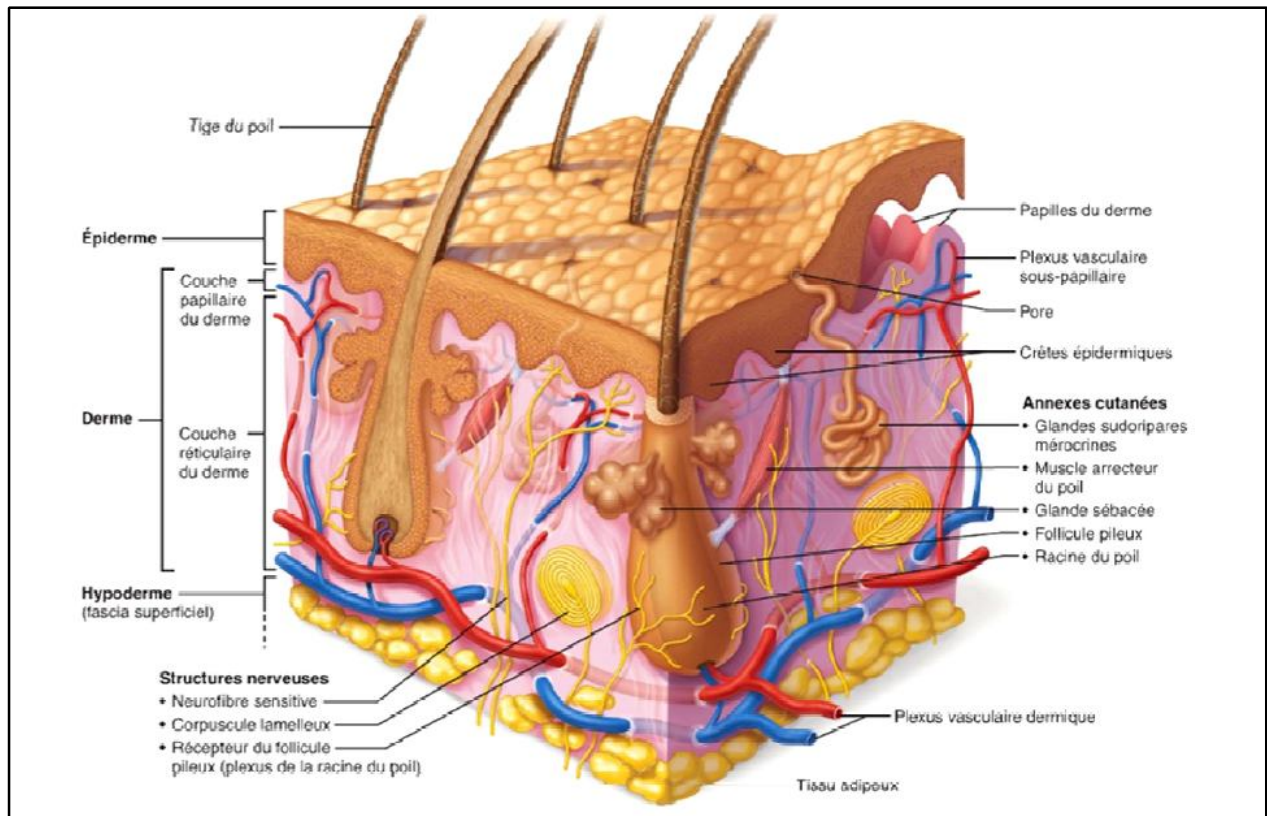


Fig. 1: Structure de la peau normale [9].

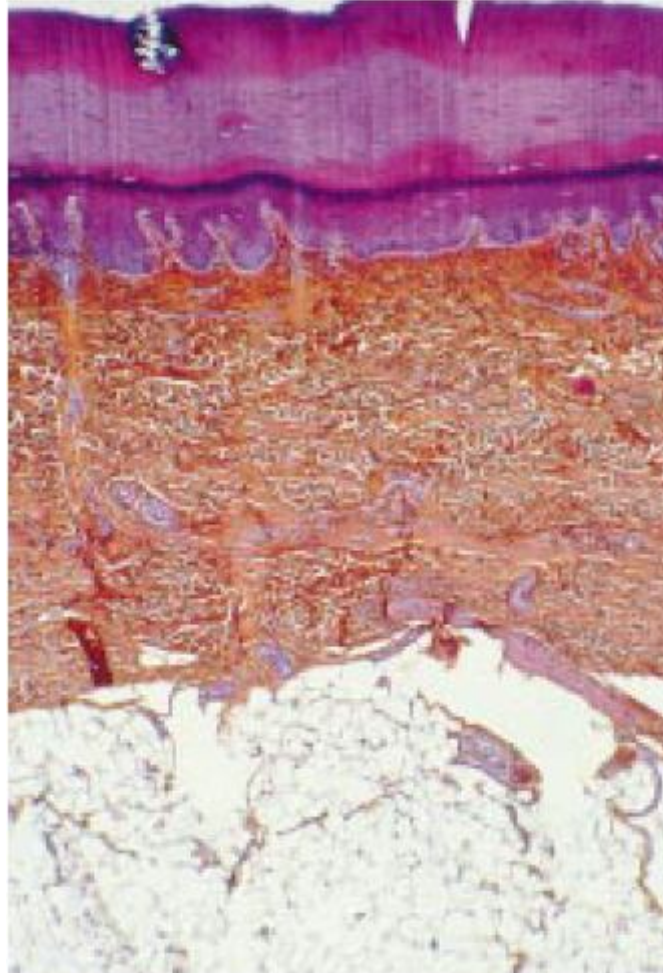


Fig.2:Trois couches cutanées : épiderme, derme, hypoderme, bien visibles enmicroscopie (HES × 25) sur ce prélèvement réalisé au niveau plantaire.

La peau est l'enveloppe du corps ; elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme. C'est le plus gros organe de l'être humain.

Les phanères (poils et ongles) et de nombreuses glandes exocrines lui sont annexés.

La peau et ses annexes ont de multiples fonctions. Parmi elles, certaines sont supportées par des structures morphologiquement individualisables en microscopie optique et/ou en microscopie électronique. C'est donc en insistant sur ces structures que nous allons voir l'histologie de la peau. Ainsi, la peau joue, en outre, un rôle dans la protection du corps contre les agressions mécaniques et les radiations lumineuses, les réponses immunitaires, la thermorégulation et la réception des informations sensibles.

La structure de base de la peau, d'une part, et de ses annexes d'autre part, est identique partout, mais dans le détail, il existe d'importantes variations régionales [10].

Sur le plan histologique elle est composée de trois couches : l'épiderme en surface, le derme (tissu conjonctif de soutien où sont implantés les poils, les glandes sudoripares et les 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 m² d'une épaisseur moyenne de 1,2 mm avec 5 millions de follicules pilo-sébacés et 3 millions de glandes sudoripares exocrines et une valeur de pH entre 4,2 à 6,1 avec variations régionales. [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

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 de vitamine D, métabolisme lipidique).

I. L'ÉPIDERME [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

L'épiderme dérive de l'ectoderme et a pour fonction principale la protection de l'organisme. La surface épidermique n'est pas plate : elle comporte des « trous » (orifices pilosébacés, pores) et des dépressions plus ou moins importantes (réseau microdépressionnaire, empreintes digitales, rides, plis). L'épaisseur de l'épiderme varie selon :

- la topographie : de 0,05 mm au niveau des paupières à 1,5 mm au niveau palmo-plantaire ;
- l'âge : elle diminue avec l'âge ;
- la race : une douzaine de couches chez les sujets de race blanche, 25 couches chez les sujets de race noire, une quinzaine de couches chez le sujet de race jaune ;
- le sexe : l'épiderme est plus épais chez l'homme.

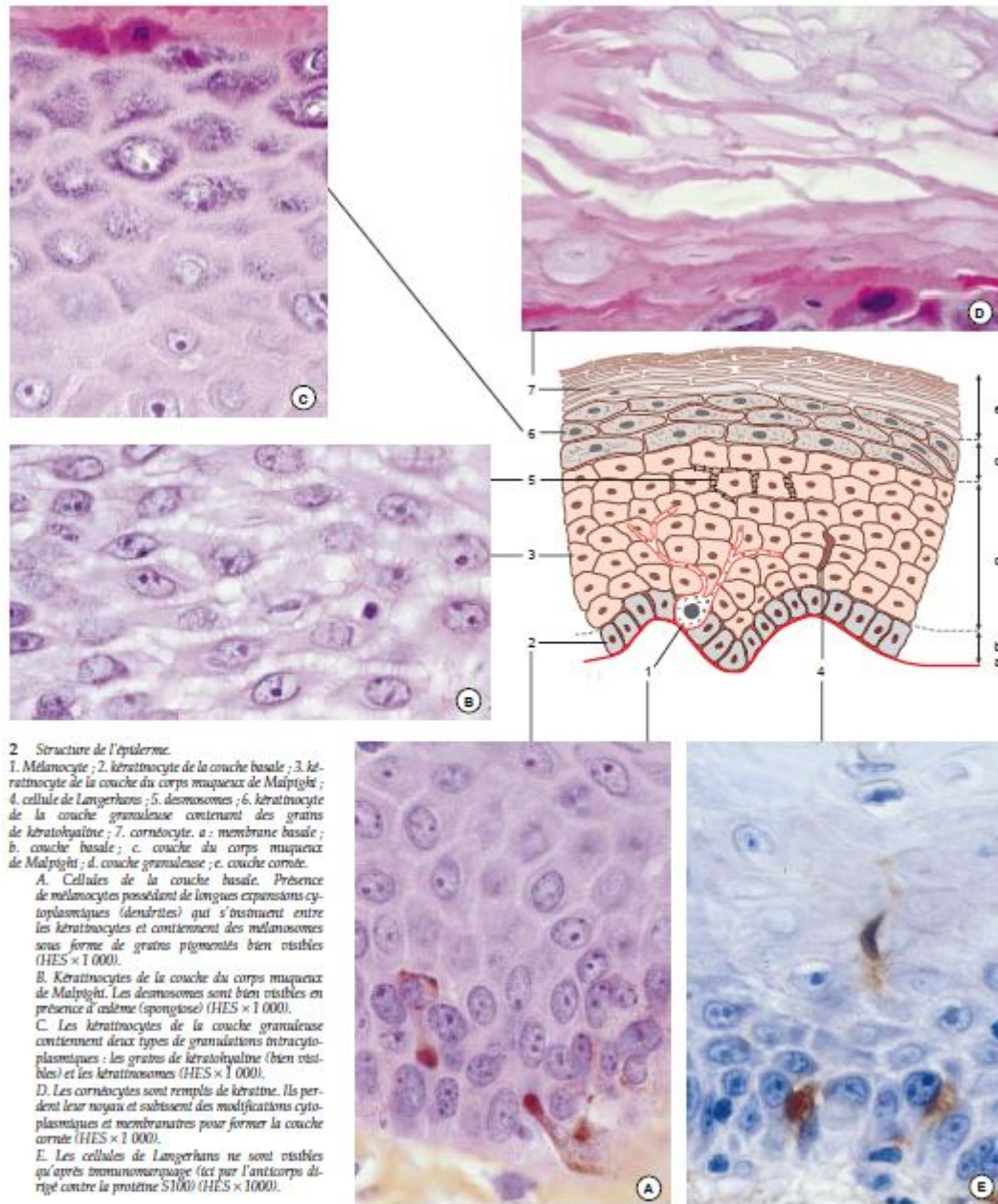


Fig. 3: structure de l'épiderme.

L'épiderme est classiquement décrit comme un « épithélium pavimenteux stratifié ». En effet, il est composé de plusieurs couches de cellules ou kératinocytes qui s'aplatissent en surface et synthétisent de la kératine. Mais cette dentition est incomplète car elle ne prend pas en compte d'autres types cellulaires agissant en symbiose : mélanocytes, cellules de Langerhans et cellules de Merkel.

L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

❖ Kératinocytes :

Les kéraocytes (du grec ancien kéras : corne) constituent la majorité de la population cellulaire épidermique (80 à 90 %). Ils se différencient en permanence de la profondeur à la surface afin de produire de la kératine : protéine fibreuse, insoluble à l'eau, qui assure une très bonne protection. Cette organisation histologique «dynamique » se renouvelant sans cesse comporte quatre (peau fine) ou cinq (peau épaisse) couches différentes (**fig. 2**).

➤ Couche basale

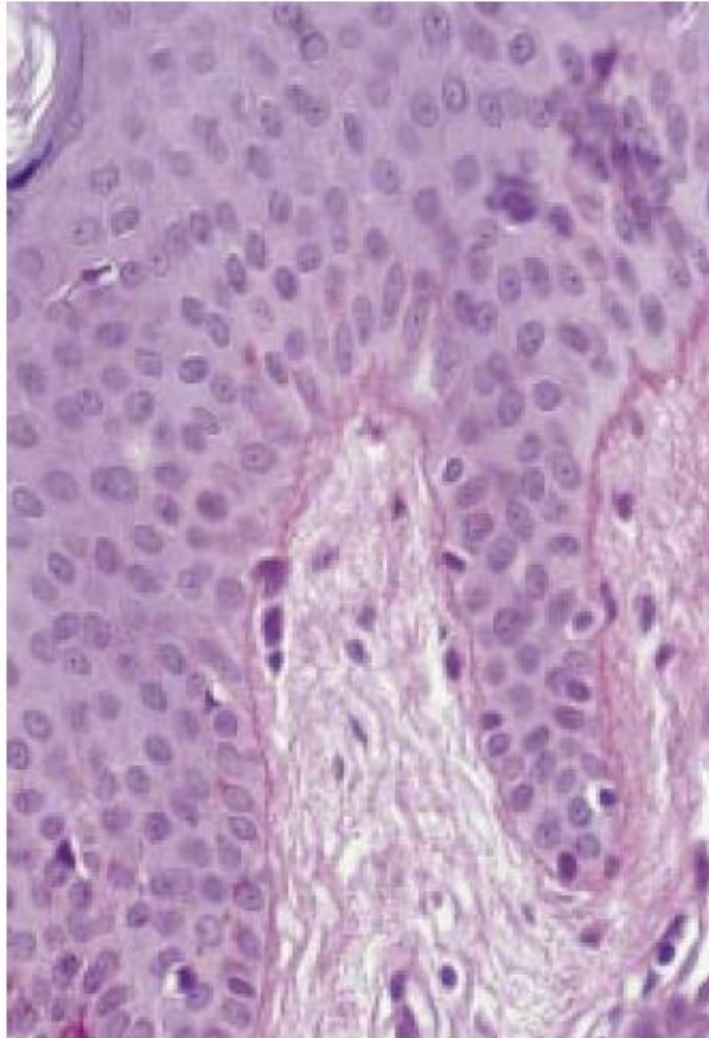


Fig. 4: Membrane basale après coloration de PAS
(periodic acid Schiff) (PAS ×400)

C'est la plus profonde. Elle est faite d'une seule assise de cellules cubiques ou cylindriques implantées perpendiculairement sur la membrane basale. Ces cellules sont riches en organites cellulaires (d'où leur aspect basophile), et contiennent des grains de mélanine (mélanosomes). Des tonofilaments de kératine s'organisent en faisceaux dans leur cytoplasme et permettent l'ancrage des kératinocytes au niveau de la membrane basale et entre eux par l'intermédiaire de systèmes de jonctions spécialisés : hémidesmosomes et desmosomes. Les cellules basales sont les seuls kératinocytes capables de se diviser et permettent le renouvellement constant de l'épiderme. L'activité mitotique des cellules basales est intense, majorée dans tous les processus pathologiques qui s'accompagnent d'une hyperplasie de l'épiderme (par exemple le psoriasis).

➤ **Couche du corps muqueux de Malpighi**

Elle est composée de cinq à six couches de grands kératinocytes polygonaux qui ont tendance à s'aplatir en surface. Ces cellules (appelées « épineuses ») sont reliées entre elles par l'intermédiaire de desmosomes. Ceux-ci sont particulièrement visibles lorsque les kératinocytes sont écartés par de l'œdème (phénomène de spongiose rencontré notamment dans l'eczéma). Leur cytoplasme contient des mélanosomes et un nombre de tonofilaments plus important que celui des cellules basales. Ces cellules sont immunoréactives avec les marqueurs épithéliaux dirigés contre les cytokératines de haut poids moléculaire.

➤ **Couche granuleuse**

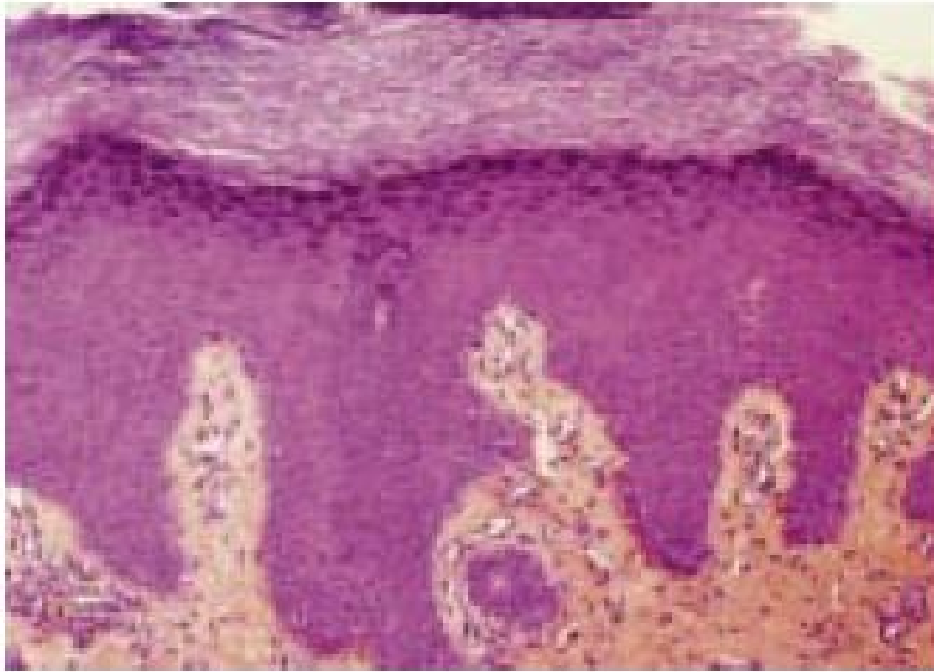


Fig. 5: Visualisation de la couche granuleuse (HES, ×25)

Elle est composée de trois couches de cellules aplaties, caractérisées par une raréfaction des organites intracytoplasmiques et de la chromatine. Leur cytoplasme contient deux types de granulations : des grains de kératohyaline (bien visibles au microscope) et des kératinosomes qui, déversés dans l'espace extracellulaire, jouent un rôle de ciment intercellulaire assurant la cohésion et l'étanchéité des couches supérieures. Cette couche granuleuse est hyperplasique dans des pathologies comme le lichen plan.

➤ **Couche claire**

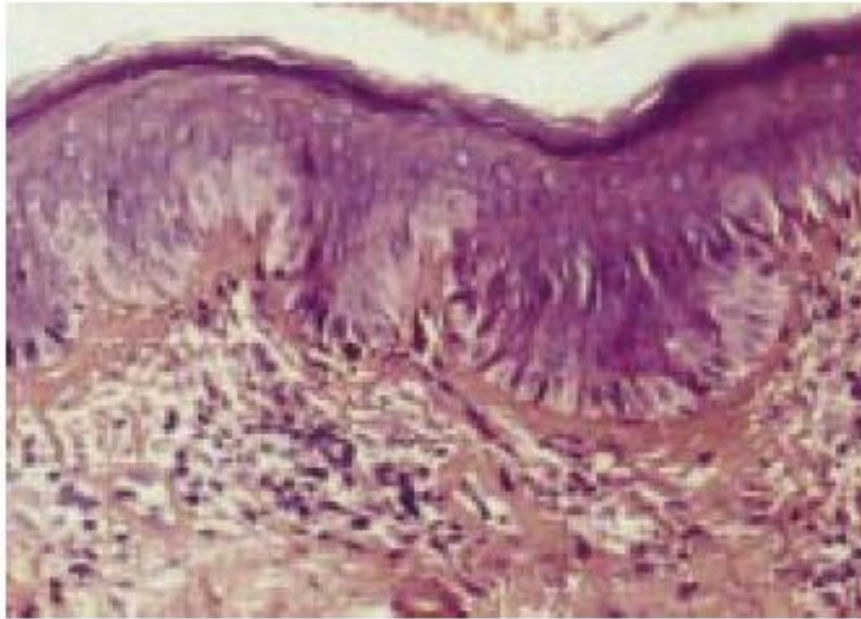


Fig. 6:Cellules basales claires (HES, ×64)

Elle n'existe que dans les peaux épaisses (cellules plates et claires).

➤ **Couche cornée**

Elle est composée, selon la localisation, de quatre à 20 couches de cellules aplaties totalement kératinisées, les cornéocytes. Le noyau et des organites cytoplasmiques ont disparu ; seules persistent la kératine et la membrane cytoplasmique épaisse. Seuls les cornéocytes des sujets de race noire contiennent des mélanosomes.

La desquamation en surface des cornéocytes est compensée par le renouvellement permanent de l'épiderme. Dans des pathologies où la desquamation est anormalement rapide (exemple le psoriasis), le noyau des cornéocytes persiste. On parle alors de « parakératose ».

❖ Mélanocytes

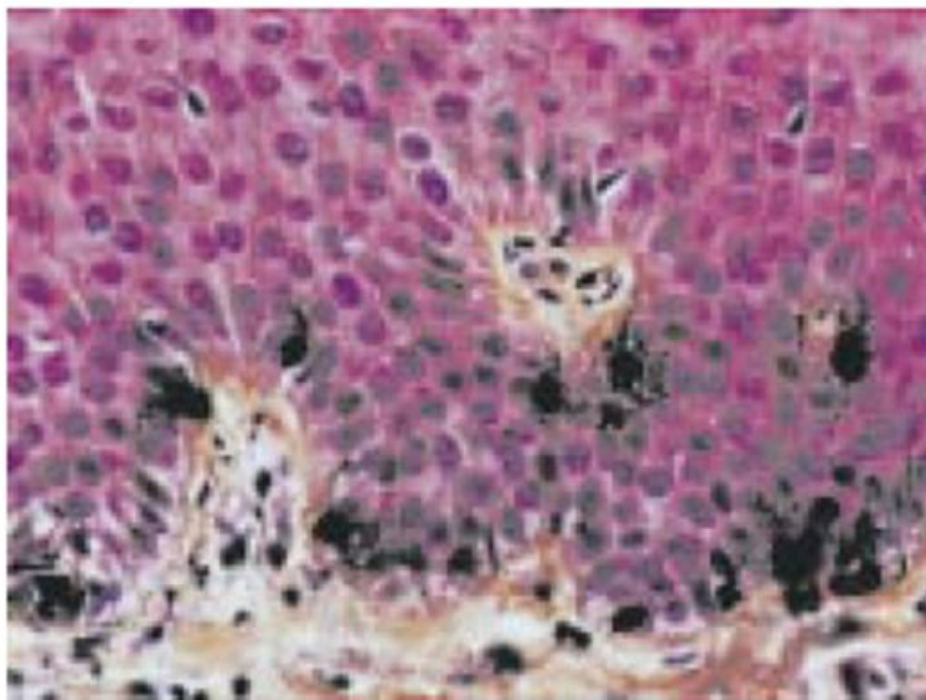


Fig. 7: Visualisations des mélanocytes de la couche basale (DOPA-réaction, $\times 160$)

Ils reposent sur la basale épidermique et sont spécialisés dans la production et la distribution des mélanines aux kératinocytes. Les mélanines ont une fonction de photoprotection et déterminent la couleur de la peau. Les mélanocytes représentent moins de 1 % de la totalité des cellules de l'épiderme et dérivent de précurseurs (mélanoblastes) qui, entre la 8ème et la 14ème semaine de vie fœtale, migrent des crêtes neurales vers l'épiderme. La distribution des mélanocytes est hétérogène, mais leur nombre est globalement constant d'un individu à l'autre, indépendamment de la race et du sexe. Ils sont plus abondants au niveau des organes génitaux, des aréoles mammaires et du

visage. Ils sont également présents dans la matrice des follicules pileux et des ongles. Les mélanocytes possèdent de longues expansions cytoplasmiques (dendrites) s'insinuant entre les kératinocytes de la couche de Malpighi. Ils peuvent synthétiser deux grands types de mélanine : les eumélanines (brune ou noire) et les phaeomélanines (jaune, orangé, riches en soufre).

Le métabolisme des mélanocytes et des kératinocytes concernant la production, la distribution et l'élimination de la mélanine, est fonction de facteurs endogènes (génétiques et hormonaux) et exogènes (stimulation de la photoprotection induite par les ultraviolets). Les éphélides ou taches de rousseur sont liées à une accumulation de pigment dans les cellules basales de l'épiderme (activité excessive des mélanocytes en nombre normal). Avec l'âge, le nombre et l'activité des mélanocytes tend à diminuer, ce qui se remarque par le grisonnement des cheveux et des poils.

❖ Cellules de Langerhans

Identifiées dès 1868, les cellules de Langerhans constituent 2 à 7 % de la population cellulaire épidermique. Elles sont issues de précurseurs hématopoïétiques et vont coloniser, par voie sanguine, peau, annexes et muqueuses malpighiennes. Elles se localisent au niveau du corps muqueux de Malpighi, et plus rarement au niveau de la basale. Leur densité est de 400 à 800 cellules/mm². Leur nombre diminue avec l'âge et l'exposition solaire. Leur fonction immunitaire repose sur leur aptitude à capter les antigènes exogènes, leur mobilité et leur faculté à modifier et à présenter ces antigènes en association avec les molécules du complexe d'histocompatibilité aux lymphocytes T ganglionnaires. Les cellules de Langerhans possèdent un noyau réniforme et de longs prolongements dendritiques qui s'étendent entre les kératinocytes en

l'absence de complexe de jonction. En microscopie électronique, on observe au niveau de leur cytoplasme des organites cytoplasmiques discoïdes spécifiques appelés granules de Birbeck dont la fonction reste mal connue.

❖ Cellules de Merkel

Ce sont des cellules neuroépithéliales localisées dans la couche basale de l'épiderme. Elles seraient dérivées des cellules souches de l'épiderme fœtal. Elles sont ubiquitaires mais irrégulièrement réparties, particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, des plantes et de la pulpe des doigts. On les retrouve également autour des orifices pilosébacés, dans la matrice unguéale, et au niveau des muqueuses buccales. Ces cellules sont parfois regroupées en amas de 10 à 80 cellules formant un disque (corpuscule tactile ou de Merkel). Leurs fonctions sont encore largement méconnues. Elles jouent un rôle dans le tact en tant que mécanorécepteurs et auraient un rôle inducteur et trophique pendant la vie embryonnaire. Les cellules de Merkel ne sont pas reconnaissables en microscopie optique standard, mais sont caractéristiques en microscopie électronique. Elles sont ovales, à grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique, et contiennent des filaments de cytokératine.

Les cellules de Merkel projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes adjacents auxquels elles sont attachées par des desmosomes. Certains de ces prolongements forment des épines (ou microvillosités) qui s'enfoncent dans le cytoplasme des kératinocytes de voisinage. Ces prolongements serviraient de récepteurs sensibles aux moindres déformations de l'épiderme.

II. DERME [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

Il dérive d'un feuillet embryonnaire différent de celui de l'épiderme, le mésoderme.

C'est un tissu conjonctivoélastique aux fonctions différentes de celles de l'épiderme mais essentielles :

- fonction de soutien : il est le support de l'épiderme et donne à la peau sa « consistance » ;
- fonction métabolique (et nutritionnelle) : il renferme les vaisseaux sanguins et lymphatiques ;
- fonction de défense : il contient des cellules (mastocytes et macrophages) qui ont un rôle immunitaire ;
- fonction de réparation : rôle important dans la cicatrisation ;
- fonction sensorielle : il contient les fibres nerveuses et les récepteurs sensoriels ;
- enfin, il contient les annexes : poils, glandes sébacées et sudoripares.

L'épaisseur du derme varie en fonction de l'âge (augmentation au cours de l'enfance et de l'adolescence, puis stabilisation et diminution après 50 ans), et de la topographie : le derme du dos est plus épais que celui des membres.

❖ Différentes parties :

Le derme est séparé de l'épiderme par une membrane basale, bien visible sur la coloration du PAS (periodic acid Schiff) qui limite par ses ondulations des papilles dermiques. Cette structure permet d'augmenter considérablement la surface d'échanges épiderme-derme et de s'adapter aux étirements ; la présence

de replis dermoépidermiques (à l'origine du réseau microdépressionnaire de surface) compense ainsi le peu d'élasticité de l'épiderme. Le derme est ainsi divisé en deux parties : en surface le derme papillaire (ou superficiel) et en profondeur le derme réticulaire(ou profond) qui représente les quatre cinquièmes du derme.

❖ **Structure histologique :**

Le derme se compose de cellules et d'une matrice extracellulaire.

• **Cellules :**

- Les fibroblastes, cellules fusiformes dont le rôle est la synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines entrant dans la constitution de la matrice extracellulaire.
- Les cellules migratrices, impliquées dans les mécanismes de défense : leucocytes, mastocytes, macrophages...

• **Matrice extracellulaire**

Elle est composée de fibres baignant dans la substance fondamentale. Les fibres sont de type collagène ou élastique. Le rôle essentiel du collagène est d'absorber les forces de tension. Il en existe 19 types, mais dans le derme, les types I (fibres de collagène) et III (fibres de réticuline) sont prédominants. Les fibres élastiques s'organisent en réseau. Elles sont composées d'une protéine, l'élastine, qui possède une résistance physique exceptionnelle : elle peut s'allonger ou se rétrécir.

La substance fondamentale est formée d'eau (20 à 40 % de l'eau totale du corps), de sels minéraux et de macromolécules : glycosaminoglycanes et glycoprotéines de structure.

Au total, le derme papillaire est formé de fibres de réticuline et de fibres élastiques lâches et fines disposées verticalement par rapport à la surface cutanée et baignant dans une substance fondamentale abondante. Une couche de derme papillaire se prolonge en profondeur autour des annexes. Le derme réticulaire est un tissu conjonctif plus dense dont les fibres sont disposées horizontalement.

III.LA JONCTION DERMO-EPEDERMIQUE ^[18]

Elle est très sinueuse et pénètre profondément dans le derme, permettant l'amarrage de l'épiderme au derme. C'est une membrane basale complexe élaborée conjointement par les kératinocytes basaux et les fibroblastes. Elle joue un rôle fondamental comme support mécanique pour l'adhésion de l'épiderme au derme et contrôle les échanges de produits métaboliques entre ces deux compartiments.

Par ailleurs, elle sert de support de migration des kératinocytes lors de la cicatrisation et elle est traversée par différents types cellulaires (cellules de Langerhans, lymphocytes) lors de processus immunologiques et inflammatoires.

La jonction dermo-épidermique présente une structure composée de quatre étages :

- La membrane basale des kératinocytes basaux et leurs hémidesmosomes ;
- La lamina lucida ;
- La lamina densa ;
- La zone fibrillaire sous-basale.

Sur la membrane basale sont fixées des cellules basales de l'épiderme. La fixation est assurée surtout par les hémidesmosomes et les fibres d'encrage. Les cellules sont réunies entre elles par les desmosomes.

IV. HYPODERME [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

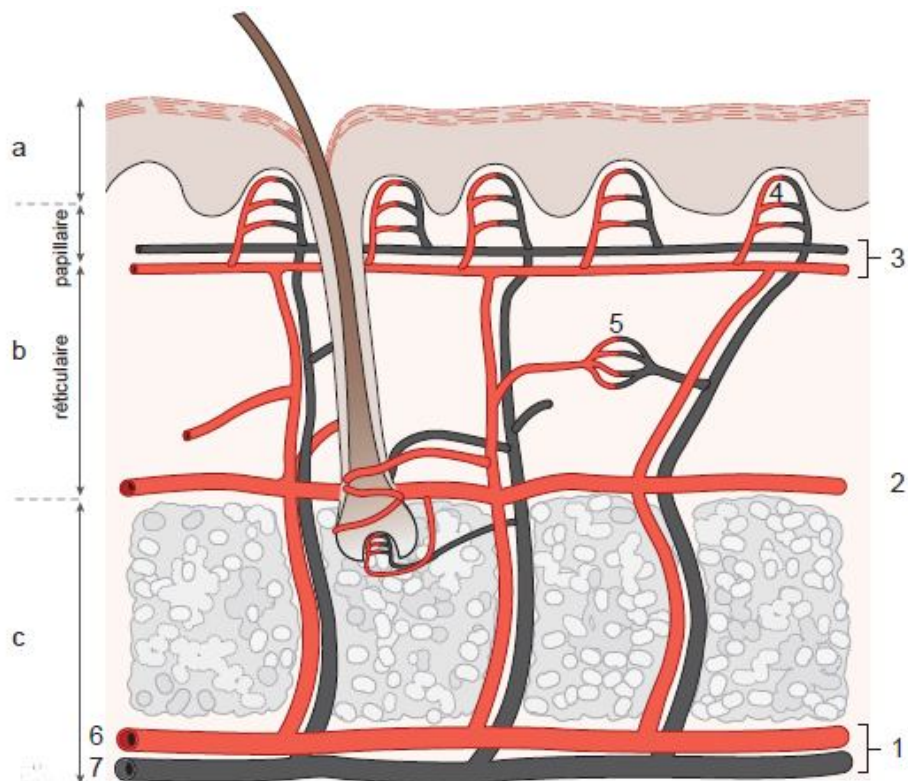
Il est formé d'un tissu adipeux rattaché à la partie profonde du derme par des expansions de fibres collagène et élastiques qui forment des cloisons (septa) entre les lobules adipeux. Ces cloisons se fixent en profondeur aux aponévroses des muscles ou au périoste de l'os. Elles servent de passage aux 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.

La distribution du tissu adipeux est différente chez l'homme (prédominance dans la partie haute du corps : répartition androïde) et chez la femme (prédominance dans la partie inférieure, sous-ombilicale : répartition gynoïde). La cellulite, qui touche préférentiellement les femmes, est liée à une anomalie de la circulation capillaire et des fibres conjonctives de l'hypoderme.

L'épaisseur de l'hypoderme est faible au niveau du front, du dos des mains et des pieds, des paupières et du pavillon de l'oreille. Il est absent sous les ongles.

V. VASCULARISATION DE LA PEAU [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]



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.

La vascularisation cutanée est très abondante et liée aux nombreuses fonctions de la peau. Elle assure non seulement l'oxygénation et la nutrition des différentes structures de la peau, mais aussi le maintien de la thermorégulation, de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique de l'organisme.

➤ **Circulation artérielle :**

L'apport de sang artériel provient des artères sous-cutanées qui cheminent en profondeur parallèlement à la surface cutanée et envoient des collatérales dans les septa de l'hypoderme. Au niveau de la jonction dermohypodermique, ces artères s'entrelacent et forment le plexus profond. De ce plexus partent des artérioles plus fines (3 à 4 mm) qui montent dans le derme réticulaire et forment, à la jonction des dermes réticulaire et papillaire, le plexus superficiel. De ce dernier naissent les capillaires artériels qui se distribuent dans les papilles dermiques et se prolongent par les capillaires veineux en formant une anse capillaire. L'épiderme n'est pas vascularisé.

➤ **Circulation veineuse et lymphatique :**

La circulation veineuse est parallèle à la circulation artérielle : capillaires papillaires, plexus superficiel, plexus profond, veines sous-cutanées. Le réseau lymphatique est superposable au réseau artérioveineux.

➤ **Anastomoses :**

Elles permettent de court-circuiter une partie du réseau vasculaire. Au niveau de la peau existent des anastomoses précapillaires (entre artérioles précapillaires et veinules postcapillaires) et artérioveineuses au niveau du derme. Celles-ci, entourées de fibres nerveuses et musculaires lisses, forment le glomus de Masson. Quand les fibres musculaires sont relâchées, le glomus s'ouvre, permettant un retour rapide du sang.

VI. INERVATION ^[11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

La peau est l'organe du toucher. Il faut distinguer l'innervation sensitive et végétative.

➤ **Innervation sensitive :**

Elle est formée d'un réseau dermique de fibres nerveuses et de récepteurs. Les récepteurs sont sensibles aux stimulations mécaniques, thermiques ou douloureuses, qui sont traduites en signal nerveux informatif. Les fibres nerveuses transmettent cette information au centre nerveux situé dans l'aire sensitive du cortex cérébral qui la transforme en perception. Les fibres nerveuses forment deux plexus : le plexus dermique profond à la jonction dermohypodermique et le plexus superficiel à la jonction du derme papillaire et réticulaire. Les terminaisons nerveuses issues de ces plexus forment deux types de récepteurs sensoriels : libres en majorité, ou encapsulés (corpuscules spécialisés, mécano- ou thermorécepteurs). Les corpuscules les plus connus sont les corpuscules de Meissner, situés dans les papilles dermiques des zones sensibles à la friction (plantes, paumes, peau glabre, lèvres et organes génitaux), et les corpuscules de Pacini, stimulés par de fortes pressions, situés dans le derme profond, particulièrement au niveau des doigts, du pénis et du clitoris.

➤ **Innervation végétative :**

Seul le système sympathique est présent dans la peau. Ces fibres sont intriquées aux fibres sensibles. Elles innervent les muscles pilomoteurs, les glandes sudoripares et les vaisseaux sanguins.

VII. ANNEXES CUTANÉES [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

➤ Glandes sudoripares :

Il existe deux types de glandes sudoripares : les glandes eccrines et apocrines.

Les glandes eccrines sont très nombreuses (100 à 200/cm²) et ubiquitaires (sauf au niveau du lit de l'ongle et des lèvres). Elles apparaissent au troisième mois de la vie fœtale et sont fonctionnelles dès la naissance. Elles produisent la plus grande partie de la sécrétion sudorale sous forme d'une sueur limpide. Les glandes apocrines sont localisées sous les aisselles et dans les régions génitales, mais aussi au niveau du visage (sous l'œil, autour de l'oreille), autour de l'aréole du sein et autour du nombril. Associées au follicule pileux, elles se forment entre les 15^{ème} et 20^{ème} semaines de vie embryonnaire et sont fonctionnelles à la puberté. Elles sécrètent de façon intermittente une sueur visqueuse utilisée chez les animaux comme moyen de reconnaissance.

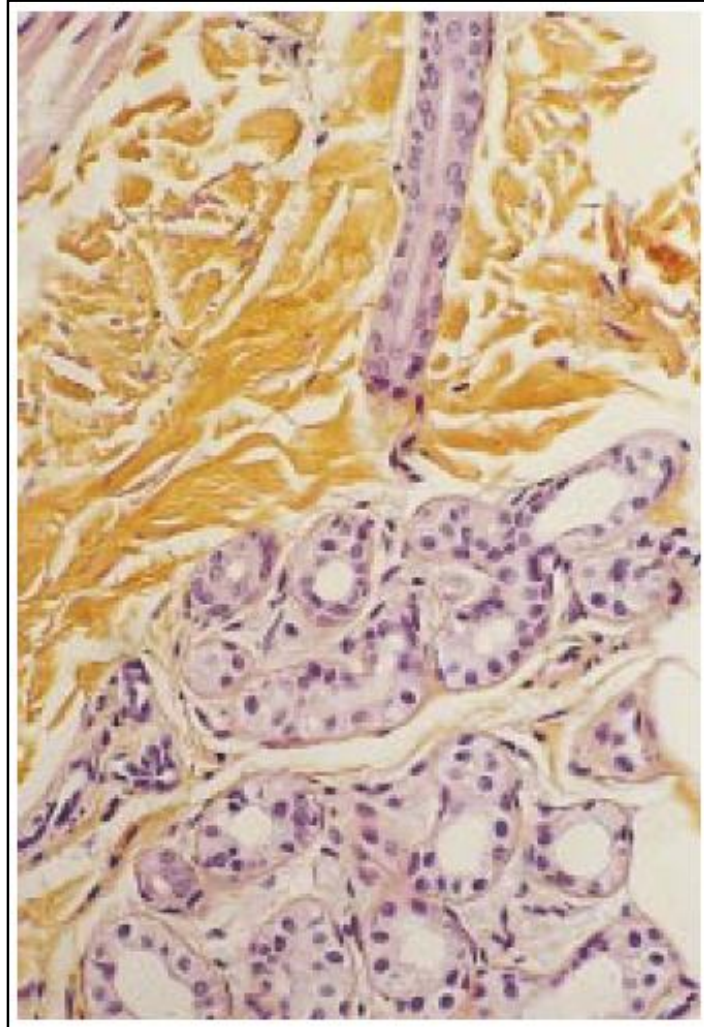


Fig. 8: Glande eccrine : coupe transversale dermique profonde montrant la partie sécrétrice profonde bordée de trois types de cellules (claires, sombres, myoépithéliales en périphérie) et le canal excréteur (HES×400).

Les glandes eccrines sont des glandes exocrines tubulaires de 5 mm de long. Leur partie profonde pelotonnée (glomérule) est située au niveau du derme profond ou à la limite dermohypodermique. Elle est composée d'une glande sécrétrice reliée au canal excréteur par une zone dilatée (l'ampoule de Loewenthal). La glande est revêtue de trois types de cellules : les cellules claires (riches en glycogène), les cellules sombres (riches en ribosomes), et en périphérie les cellules myoépithéliales contractiles qui assurent l'évacuation de la sueur. Le canal excréteur traverse en ligne droite l'ensemble du derme jusqu'à l'épiderme ; il est bordé de deux rangées de cellules cubiques reposant sur une membrane basale. Sa partie terminale intra-épidermique est hélicoïdale, bordée de cellules ressemblant aux kératinocytes. Elle s'ouvre à la surface par un pore.

Pour cette raison les tumeurs eccrines bénignes intra-épidermiques sont appelées poromes.

Plus volumineuses, les glandes apocrines sont localisées dans le derme profond. Leur structure est semblable à celle des glandes eccrines. Le glomérule est composé de cellules sécrétoires renfermant des grains PAS positif et de cellules myoépithéliales. Le canal excréteur est large et débouche dans le follicule pileux.

Au niveau palmoplantaire, les glandes eccrines sont très abondantes et ont un contrôle adrénergique (sympathique), alors que dans le reste du corps elles sont en majorité sous contrôle cholinergique. Les glandes apocrines sont plus petites mais plus nombreuses chez la femme que chez l'homme ; leur sécrétion est sous contrôle adrénergique. Le nombre et l'activité des glandes sudorales (eccrines et apocrines) diminuent avec l'âge.

➤ Glandes sébacées :

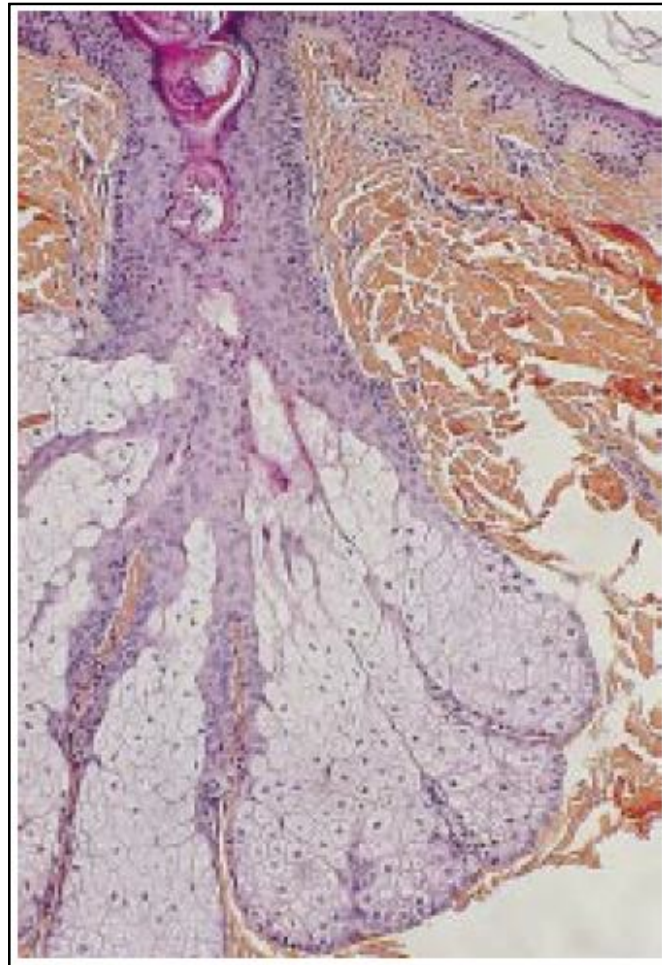


Fig. 9: Glande Sébacée et orifice pilosébacé (HES×100)

Elles ont une origine ectodermique et sont localisées dans le derme moyen. Leur distribution suit celle des follicules pileux auxquels elles sont associées, sauf au niveau de régions spécialisées (aréole du sein, gland pénien, gland clitoridien, lèvres), où elles s'abouchent directement à la surface cutanée. Elles sont responsables de la production du sébum.

Les glandes sébacées sont formées d'un ou plusieurs acini sécrétoires et d'un court canal s'abouchant dans l'infundibulum pileaire. L'acinus sébacé comporte en périphérie une assise de cellules germinatives se divisant activement. Ces cellules se différencient en progressant vers le centre et accumulent des lipides cytoplasmiques sous forme de grosses vacuoles. Le noyau devient progressivement picnotique. Ces cellules vont être éliminées (sécrétion holocrine) pour former le sébum par un court canal sébacé. Ces glandes sébacées ne sont pratiquement pas innervées mais sont abondamment irriguées, ce qui favorise leur contrôle hormonal. La couche fertile est très sensible aux stimulations par les androgènes.

La taille et la densité des glandes sébacées varient en fonction de leur localisation cutanée. Plus grandes et plus nombreuses sur le front et le visage, elles sont énormes, multilobées sur les ailes du nez, le menton, et portent alors le nom de follicules sébacés. Ceux-ci sont dotés d'un large canal et d'un poil très petit, invisible. Ce sont les glandes sébacées génératrices d'acné.

➤ **Follicules pileux :**

Les poils sont des structures kératinisées propres aux mammifères. Leur couleur, leur taille et leur répartition sont variables en fonction de la race, de l'âge, du sexe et de la région du corps. Seules les paumes, les plantes et les dermomuqueuses buccales et génitales en sont dépourvues. Les follicules pileux sont d'origine ectodermique et se développent à partir de la huitième semaine de la vie intra-utérine, pour former chez le nouveau-né un fin duvet appelé lanugo. Chez l'homme, les poils ont essentiellement une fonction tactile et esthétique, et accessoirement un rôle de protection thermique.

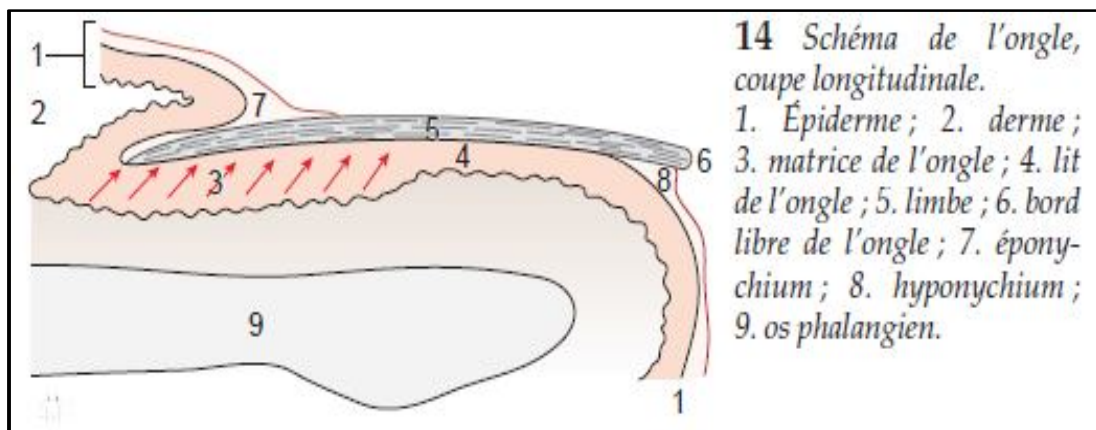


Fig. 10: Bulle et papille de follicule pileux (HES×100)

Les poils présentent une partie visible, ou tige, en continuité avec la racine du poil enfoncée obliquement dans la peau. Cette racine est logée dans un sac cylindrique, le follicule pileux. La partie inférieure renflée du follicule pileux constitue le bulbe. La morphologie du follicule et du bulbe détermine le type de poils produit (raide ou frisé). La base du bulbe est déprimée par une structure mésenchymateuse très vascularisée et innervée, la papille. En regard de la papille, dans le bulbe, se trouve la zone de division cellulaire active appelée matrice. Elle contient des mélanocytes responsables du transfert de pigment aux cellules du poil. Les cellules issues de la matrice sont progressivement repoussées vers le haut et se kératinisent pour former la racine puis la tige du poil. À l'extérieur de la racine, se situent deux gaines épithéliales : interne et externe. La gaine épithéliale externe est en continuité avec l'épiderme et repose sur une lame basale épaisse. La gaine épithéliale interne accompagne la racine du poil jusqu'à la zone d'abouchement de la glande sébacée, puis desquame dans le canal pileux (ou infundibulum) laissant libre la tige pileuse. La tige du poil possède trois couches de cellules kératinisées : la cuticule, la corticale et la moelle. La cuticule (ou épidermicule), externe, est formée de cellules aplaties, superposées à la manière des tuiles d'un toit. La corticale est constituée de cellules fusiformes scellées les unes aux autres, kératinisées et pigmentées. La kératine pileuse, organisée selon l'axe longitudinal du poil, est une kératine dure, compacte et résistante. La moelle centrale est constituée de une à deux rangées de cellules qui dégénèrent pour laisser place à de larges vacuoles remplies d'air et de pigments. Cette moelle fait défaut dans les poils duveteux et dans le lanugo.

Le muscle arrecteur du poil (muscle horripilateur) est rattaché au follicule pileux. Ce muscle lisse est innervé par le système nerveux sympathique. Sa contraction, induite par le froid ou la peur, entraîne le redressement du poil (phénomène de la « chair de poule »).

➤ **Ongles :**



L'ongle est une annexe cutanée kératinisée (phanère), située à la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. L'ongle a une origine ectodermique et se met en place entre la fin du troisième mois et du cinquième mois de la vie embryonnaire. Il se présente comme une plaque dure, translucide, rectangulaire, épousant la forme du doigt. Sa surface est lisse, brillante, avec de légères stries longitudinales qui s'accroissent avec l'âge. Sa face inférieure comporte des stries profondes, ancrées dans les sillons du lit de l'ongle sous-jacent.

L'ongle joue un rôle esthétique et sensitif du fait des nombreuses terminaisons sensitives associées. Il a un rôle mécanique de protection, de préhension et d'agression. Sur le plan morphologique, on distingue la racine (ou matrice) qui constitue la zone fertile et représente un tiers de la longueur totale de l'ongle et le limbe (ou table de l'ongle), qui lui fait suite et repose sur le lit de l'ongle. L'ongle se termine par un bord libre, distal, non adhérent aux tissus sous-jacents. La racine est insérée sous la peau. Elle est recouverte par le repli sus-unguéal qui se prolonge par une zone kératinisée à la surface du limbe, l'éponychium. La croissance de l'ongle dépend du renouvellement des cellules de la zone profonde de la racine. L'épithélium matriciel se prolonge par une zone suprabasale constituée de six à dix couches de cellules épineuses qui se kératinisent pour former le limbe. Le limbe est fait de petites cellules kératinisées jointes les unes aux autres par des jonctions de type serré. La kératine du limbe est une α -kératine dure (ou onychine), riche en ponts disulfures latéraux. Le limbe repose sur le lit de l'ongle qui assure la production de kératines molles permettant l'adhésion et le glissement. À l'extrémité distale du lit de l'ongle, on trouve l'hyponychium, bourrelet kératinisé qui constitue une barrière physique empêchant la progression des agents pathogènes vers le lit de l'ongle. Le derme situé sous l'ongle est fixé au périoste de la phalange distale. Il contient de nombreuses anastomoses artérioveineuses et terminaisons nerveuses sensitives.



Historique

C'est en 1863 que Docteur Kaposi et Hebra avaient décrit initialement les lésions cutanées de cette affection à Vienna dans le text book of dermatology. XP 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.

En 1882 Kaposi fait part de sa première publication sur le XP

De Sanctis et Cacctione avaient rapporté en 1932 l'association de ces lésions avec une symptomatologie neurologique (ils ont décrit 3 frères atteints du XP présentant retard mental, nanisme et hypoplasie gonadique) et ce n'est qu'en 1968 que Cleaver a élaboré l'hypothèse étiopathogénique des lésions des séquences d'acides nucléiques.

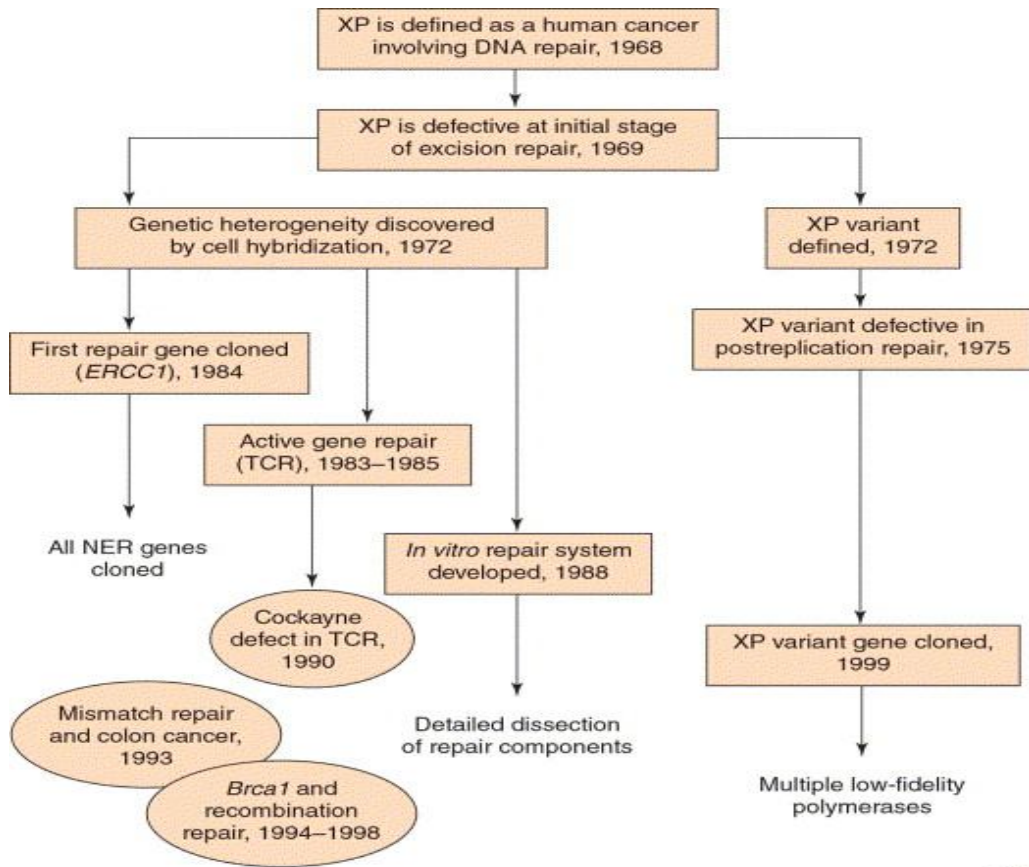
Il a constaté avec son équipe de chercheurs que les cellules XP sont déficientes dans la réparation par excision resynthèse des nucléotides et que le XP est une maladie cancéreuse ce qui a démontré que les cancers humain sont des maladies génétiques ; ceci a lancé une grande voie de recherche pour la compréhension moléculaire.

En 1969, une autre étude a visé l'identification de la différence entre la réparation des lésions d'ADN induites par les UV et les rayons X, et indirectement ils ont déterminé l'étape du NER qui manque dans les cellules XP.

L'image clinique est devenue plus compliquée par la découverte de multiples groupes génétiques de complémentation dans le XP et des déficits de réparation dans deux autres maladies : le syndrome de Cockayne associant nanisme, microcéphalie, retard mental, rétinopathie et/ou cataractes, perte de l'audition, vieillissement prématuré, et la Trichothiodystrophie. En plus certains patients présentent des symptômes de ces différentes maladies simultanément. Ce qui a permis de définir une famille de maladies dite de réparation d'ADN.

Il a été démontré également que le système de réparation est intimement lié à la transcription, la régulation du cycle cellulaire et le signal de transduction.

Après le clonage du gène XPV, dernier gène identifié, les chercheurs ont essayé d'éclaircir le processus appelé la réparation post répllicative, ce qui a mené à la découverte de plusieurs types de polymérases à côté de la polymérase η . [19, 20]



TIBS

Fig. 11: Les étapes importantes pour la découverte du NER dans le XP [20].



Etiopathogénie



Le maintien de l'intégrité du génome est essentiel à la transmission fidèle du patrimoine génétique. Les UV contenus dans les rayons solaires sont délétères pour l'ADN ; ils y provoquent des modifications biochimiques, normalement reconnues et réparées par un complexe multienzymatique dont le NER (nucléotide excision repair) est le plus important et le mieux étudié. Ce même système est capable d'éliminer les lésions endogènes d'ADN. La déficience dans ces systèmes de réparation est à l'origine de maladies dites de réparation dont le XP est le prototype [21].

I. CARACTERISTIQUES GENETIQUES

A. Les groupes de complémentation [1, 2, 5, 22, 23, 24, 25]

Les techniques de fusion cellulaire ont permis d'identifier huit groupes génétiques dans le XP dont sept groupes classés de XP A→XP G sont associés à un déficit dans le système NER, certains sont impliqués uniquement dans ce système (XP A et XP C) alors que les autres groupes sont impliqués dans d'autres processus de transcription et de recombinaison ; le groupe qui reste, XP V, présente un déficit spécifique dans l'ADN polymérase η impliquée dans la synthèse translésionnelle. Chaque groupe génétique correspond à un gène situé sur un chromosome différent, le produit de chacun de ces gènes a un rôle spécifique. Cette hétérogénéité génétique est responsable de la diversité des tableaux cliniques.

Il a été démontré que la sévérité de l'atteinte cutanée dépend non seulement du taux de l'UDS et de la localisation du gène responsable mais aussi du niveau de la mutation génique. En effet, les XP A Japonais présentent un tableau

clinique sévère. 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 [1, 26].

Ainsi, le XP constitue un modèle suggestif de la possibilité d'expressions cliniques variables dépendant de gènes différents et/ou de plusieurs mutations dans un même cadre pathologique.

Mais en absence d'étude biologique, il est possible de répartir la maladie selon trois formes cliniques : la forme grave où les signes cliniques apparaissent avant 12 mois et la première tumeur avant 10 ans, la survie est estimée à 15ans ; la forme intermédiaire dont les manifestations dépendent de la qualité de la photoprotection, la survie s'étend jusqu'à l'âge adulte ; enfin la forme variante avec des signes discrets et une survie prolongée au-delà de 40 ans.

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

Photosensibilité in vitro : survie cellulaire après exposition à différentes doses d'ultraviolets (UV). UDS : *unscheduled DNA-synthesis* (synthèse d'acide désoxyribonucléique [ADN] non programmée) ; N : normal ; G : grave ; M : moyenne ; V : variable. SC : syndrome de Cockayne ; TTD : trichothiodystrophie.

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes de XP [2, 5, 23]

B. Description Générale des mécanismes De réparation d'ADN impliquant des produits de gènes de XP : ^[21, 24, 27]

Depuis les organismes unicellulaires jusqu'à l'Homme, toutes les cellules sont dotées de nombreux systèmes de contrôle et de réparation qui les protègent des agents génotoxiques (radiations, produits chimiques, métabolites cellulaires...).

Les lésions introduites dans l'ADN, essentiellement par les UVB, sont en majorités des dimers de cyclobutane pyrimidine (CPD) et des pyrimidines 6-4pyrimidone (6 - 4PP). Ces lésions sont formées essentiellement sur deux pyrimidines adjacentes (C ou T). A dose d'UVB égale, huit CPD sont formés (ciblant surtout les séquences TT) pour un 6-4 PP (ciblant CC) [21, 24].

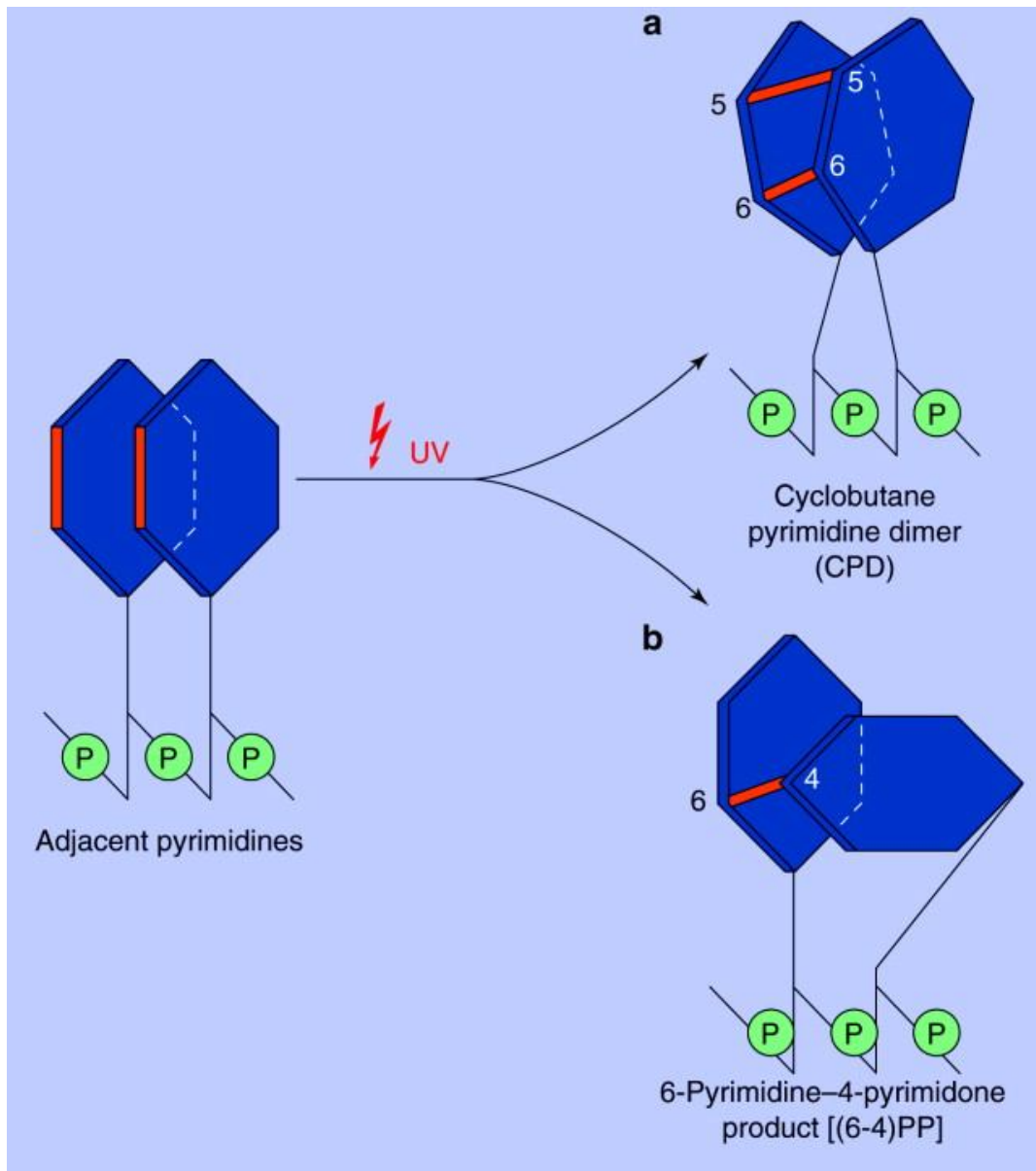


Fig. 12: Les lésions majeures d'ADN UV-induites [24].

Les CPD distordent moins la double hélice d'ADN par rapport aux 6-4PP, donc leur détection et élimination sera plus lente par rapport à ces derniers. La réparation d'ADN par le système NER constitue le mécanisme majeur pour l'élimination de ces lésions.

Le nucléotide excision repair. [1, 2, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 31]

Ce système est le plus impliqué dans le rétablissement de l'intégrité de l'ADN lésé par différents agents exogènes et endogènes. Chez l'Homme, onze protéines déficientes ont été identifiées dans ce système et reliées aux différentes pathologies constituant le NER syndrome. Leur mode d'action et l'ordre de leur intervention dans ce système ne sont pas encore définitivement établis [1].

Le NER procède par cinq étapes successives. [2, 21, 22, 24, 28, 32, 33, 34]

1. La reconnaissance de la lésion : La NER est formée de deux voies qui diffèrent uniquement dans le mécanisme de reconnaissance de la distorsion d'ADN alors que les autres étapes sont conduites par un mécanisme commun. Au niveau du brin transcrit d'un gène actif la réparation est précoce et se fait par TCR, la reconnaissance de la lésion se fait par l'arrêt de l'ARN polymérase qui est stabilisée au niveau du site endommagé par les protéines CSA et CSB. Cette voie est rapide et prévient l'induction de l'apoptose mais son mécanisme moléculaire nécessite d'être bien éclairé. La deuxième voie, GGR, répare lentement les lésions dans l'ensemble du génome et la reconnaissance du dommage se fait par la protéine XPC qui est spécifique de cette voie ; RAD23 et centrim2 potentialisent sa fonction de reconnaissance alors que le XPE (DDB1-DBB2) facilite la reconnaissance des lésions induites par les UV surtout les CPD.

2. Le recrutement du facteur de transcription de base TFIIH se fait par l'interaction avec XPC pour GGR et CSA, CSB, ARN polymérase pour TCR.

Les hélicases XPB et XPD contenues dans TFIIH déroulent la double hélice d'ADN en présence d'ATP pour former une «bulle».

3. Le complexe primaire de pré incision est formé par le recrutement de XPA et RPA ; ainsi, l'identité de la lésion est vérifiée, le complexe est stabilisé autour de la lésion.

4. L'intervention de deux endonucléases simple brin, XPG en 3' de la lésion, puis XPF-ERCC1 en 5' de la lésion forme le complexe secondaire de pré incision ce qui permet l'incision puis l'élimination d'un oligonucléotide simple brin.

5. La réplication fidèle de l'ADN simple brin par les ADN polymérases ϵ et δ comble la brèche de façon stable. Finalement, l'ADN néosynthétisé est ligaturé par l'ADN ligase.

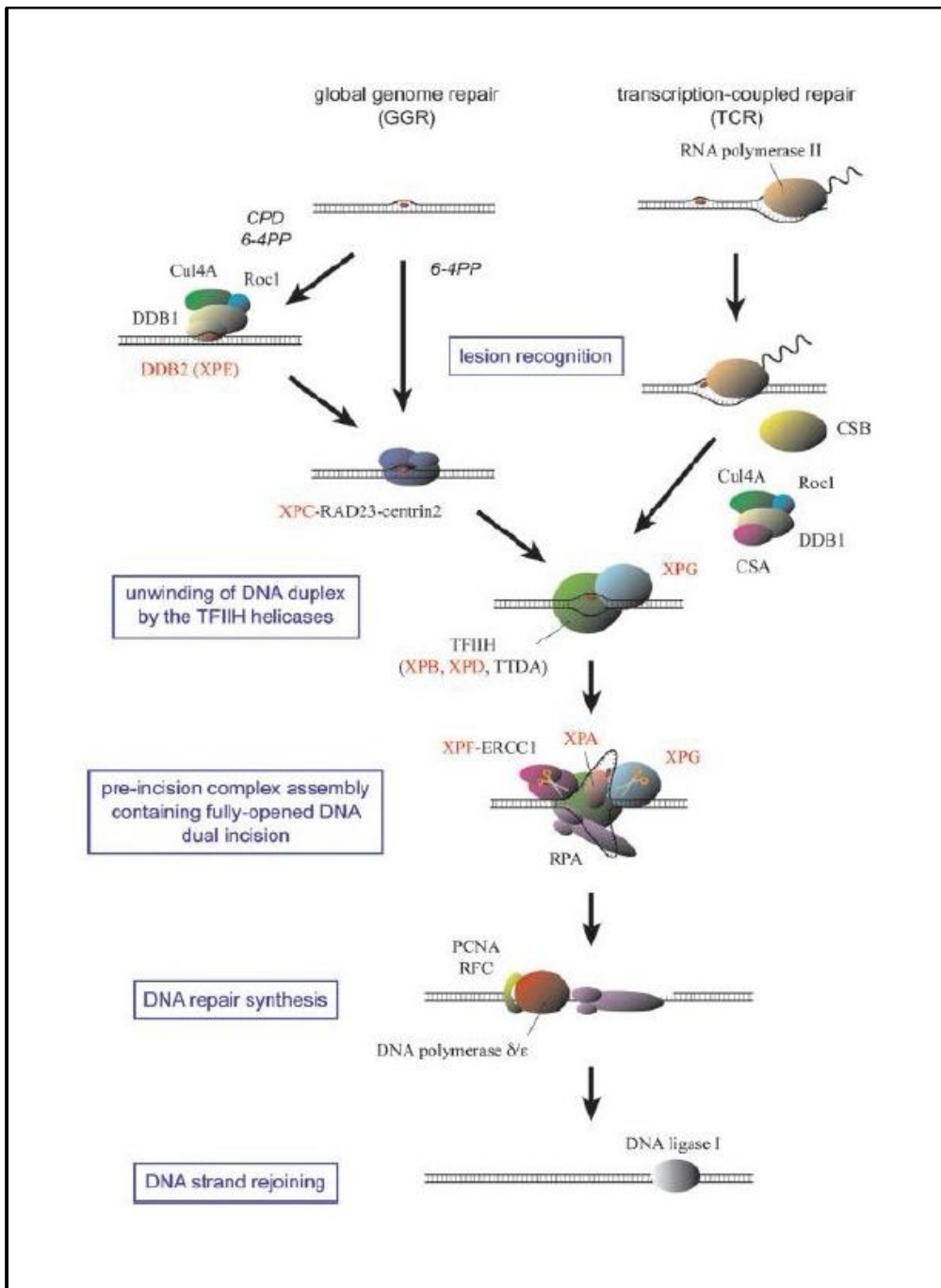


Fig. 13: Modèle humaine du NER [2, 22].

L'ordre séquentiel (ou non, selon les auteurs) dans lequel les différentes protéines de la NER interviennent à partir de l'étape de reconnaissance a fait l'objet de nombreux travaux. En particulier, l'identité des protéines responsables de la reconnaissance des différentes lésions dans l'ADN est le sujet d'un débat, parfois lié aux conditions expérimentales.

La synthèse translésionnelle et gène du XP V :^[2, 6, 22, 23, 24, 35, 36]

Les lésions d'ADN engendrées par les différents agents génotoxiques sont normalement éliminées par les systèmes de réparation, mais certaines lésions, comme les CPD induits par les UV, persistent et interfèrent avec la réplication. La synthèse translésionnelle constitue un mécanisme de tolérance du dommage qui permet à la cellule de continuer la réplication contribuant ainsi à la survie cellulaire mais pouvant induire, dans certains cas, des mutations à l'origine de carcinogénèse. Le mécanisme qui permet à la cellule normale de tolérer les lésions, c'est-à-dire de dupliquer l'ADN endommagé sans accumuler de mutations, semble déficient chez les XPV, qui présentent une forte probabilité à développer des cancers cutanés des zones photoexposées. Le produit du gène XP V est l'ADN polymérase η qui est spécialisée dans le contournement fidèle des CPD UV-induits, il procède de la façon suivante :

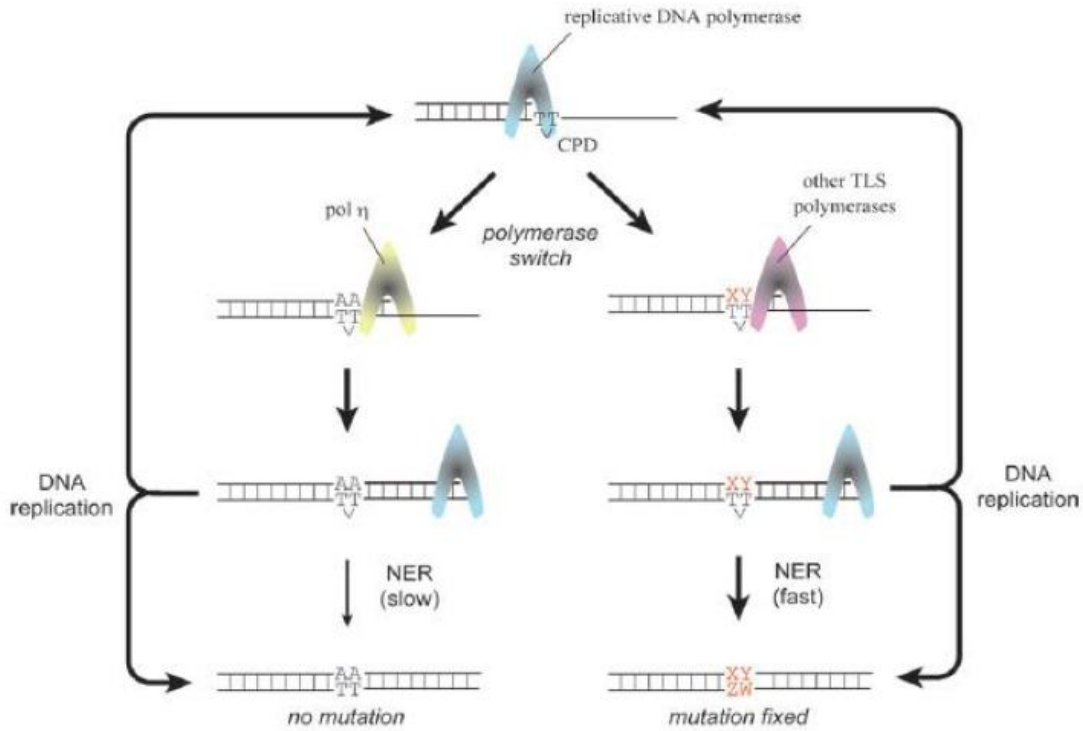


Fig. 14: Le rôle de l'ADN polymérase η dans l'élimination des mutations induites par les UV [22].

En absence de l'ADN polymérase η , comme le cas du XP V, la lésion est contournée par d'autres polymérases de synthèse translésionnelle qui vont incorporer des bases incorrectes en face de la lésion permettant ainsi une reconnaissance rapide de la lésion par le NER qui va promouvoir la fixation de la mutation. Ainsi, l'ADN polymérase η , de fidélité diminuée pour l'ADN non endommagé, est la majeure polymérase non mutagénique de synthèse translésionnelle qui dépasse correctement les lésions d'ADN UV-induites.

II. LA CARCINOGENESE

L'évolution d'un cancer passe par trois stades : l'initiation, la promotion et la progression tumorale. La prolifération tumorale est sous la dépendance des oncogènes, des gènes suppresseurs, des métastagènes et du système immunitaire local et général.

Les gènes les plus impliqués dans le cancer de la peau et les mieux étudiés sont les gènes suppresseurs p53, le locus ink4-ARF (codant pour deux gènes : le gène p16ink4a et le gène p14ARF) et patched et oncogènes ras.

Les UV sont doués d'un potentiel énergétique élevé et d'un fort pouvoir mutagène. Ils agissent sur l'initiation et la promotion du cancer. Ils altèrent les oncogènes et sont immunosuppresseurs. [1, 5]

L'atteinte oculaire et cutanée au cours du XP, ainsi que le risque élevé de néoplasie au niveau de ces organes photo-exposés sont liés à une réparation défectueuse des lésions d'ADN induites par les UV, ce qui est responsable de l'apparition d'un nombre élevé de cellules mutées. La plupart de ces cellules sont éliminées par apoptose sous l'effet des gènes suppresseurs p53 qui sont bien développés chez ces patients. L'apoptose est à l'origine de l'atrophie cutanée et des remaniements épidermiques qui se traduisent cliniquement par l'aspect poikilodermie-like. Cette protection par les gènes p53 n'est que temporaire puisque sous l'effet des UV et en présence d'un système de réparation défectueux, ces gènes vont eux même subir des mutations et devenir inopérants. Ainsi, au cours du XP, tous les éléments de la carcinogenèse sont réunis et rapidement mis en œuvre, ce qui explique l'apparition précoce et en nombre élevé de tumeurs malignes. [1, 2, 5, 6, 24, 28, 37, 38, 39]

Le XP est un modèle in vivo qui illustre la présence d'une corrélation entre l'existence de lésions d'ADN non réparées, le taux élevé de mutations induites et la grande fréquence de tumeurs cutanées malignes. Les mutations retrouvées au niveau de ces oncogènes sur les cellules tumorales du XP sont de type photo-induit, ce qui prouve bien que les cancers cutanés sont la conséquence de l'effet génotoxique des UV. [1, 37]

III. LA NEURODEGENERESCENCE

Le cerveau n'est pas exposé aux rayons UV, mais l'atteinte neurologique, parfois rencontrée au cours du XP, est secondaire aux certains dommages endogènes d'ADN qui sont normalement réparés par le système NER. En l'absence de ce système le dommage d'ADN s'accumule causant une altération de la fonction cellulaire et éventuellement la mort cellulaire par blocage de la transcription ce qui entraîne une dégénérescence prématurée des neurones centraux et périphériques définitive et irrécupérable vue que les neurones ne se divisent pas. Ça touche essentiellement le cerveau, le tronc cérébral, les ganglions de base, la bandelette corticospinale, la cochlée, le ganglion de la racine dorsale et le système nerveux périphérique ; la substance blanche n'est pas affectée, non plus les cellules gliales. [3, 27, 28, 40, 41]

L'augmentation du stress oxydatif est donc suggérée comme mécanisme de la mort neuronal mais son rôle dans l'atteinte de structures anatomiques spécifiques n'est pas encore établi. [3, 22]



Le Profil
épidémiologique



Le xeroderma pigmentosum est une maladie cosmopolite [6], elle concerne toutes les races, certains auteurs disent qu'elle est rare dans la race noire, [4, 42] mais, en dépit de toutes les données obtenues exclusivement en milieu hospitalier, il n'existe pas d'études approfondies et définitives permettant d'affirmer avec certitude que le XP est relativement plus rare chez les populations de race noire en plus de l'existence d'un biais de recrutement car seuls les cas compliqués consultent, et le rôle de la photoprotection mélanique dans le retard du diagnostic de la maladie chez cette race, mais l'interdiction de mariage consanguin dans certains tribus d'Afrique noire peut expliquer en partie sa rareté. [43]

I. LA FREQUENCE :

La répartition mondiale du XP est particulière, il est rare en Europe et aux Etats-Unis avec une prévalence estimée à 1/250.000, [1, 44], elle est moins rare au Japon où la prévalence atteint 1/22.000 [1, 23] et surtout dans certains pays d'Orient et du Maghreb où la prévalence est, à titre d'exemple, estimée à 1/10.000 en Tunisie [1, 45, 46]; favorisée par les mariages consanguins et la grande taille des familles [1, 5, 45, 23]

La fréquence des différents groupes du XP est inégale : 80% des patients sont des XP classiques dont 90% sont XP A, C et D ; et 10% sont B, E, F et G ; 20 des patients XP sont XP variant [2]. Leur répartition mondiale est hétérogène avec toutefois une prédominance de certaines formes selon les régions : le groupe C est le plus fréquemment rapporté dans les pays méditerranéens et en Europe (60% des cas de XP en France sont des XPC), les groupes A et F au Japon (XPA représente 40% de l'ensemble des cas au Japon) et les groupes C et représentent respectivement 20% et 30% aux Etats-Unis alors que le groupe A est très rare. [2]

Au Maroc :

Dans un travail réalisé au CHU Hassan II de Fès en 2013, Le XP représente 0.7% des hospitalisations et 0.14% de l'ensemble des consultations au service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès. [47]

II. L'AGE :

L'âge d'apparition des premiers symptômes vraie entre 2 mois et 2 ans. Toutefois il semblerait que le degré d'exposition solaire (pays d'origine) influence beaucoup cette limite d'âge. Ainsi ces enfants vivant dans les pays fort ensoleillé qui développent les signes cliniques le plus précocement.

Quant à l'âge d'apparition des premières tumeurs varie entre 2 mois et 20 ans avec une moyenne de 8 ans à l'exception de XP variant chez qui elles peuvent être d'apparition plus tardive (jusqu'à 40 ans dans certain cas). Ainsi cette limite d'âge dépend non seulement du groupe de complémentation mais aussi du type histologique tumoral ; en effet carcinome basocellulaire et épidermoïde sont les premiers à apparaître (le plus souvent avant 10 ans) suivi des mélanomes qui apparaissent plus tardivement (vers 17 ans). [48, 49]

III. LE SEXE :

Le XP est une maladie autosomique, donc les deux sexes ont le même risque d'avoir le XP.

	Série Hassan II Fès ^[47]	Série Tunisienne ^[51]	Série de Kraemer ^[50]	Série Ibn Rochd ^[45]
Sexe ratio	0.3	1.03	1	0.8

Tableau 2: Comparaison du SR de XP dans différentes séries.

IV. REPARTITION DES GROUPES DE COMPLEMENTATIONS GENETIQUE ET LEUR FREQUENCE : ^[48]

La répartition géographique des différents groupes génétiques est hétérogène, avec toutefois une prédominance de certaines formes selon les régions : le groupe C est le plus fréquemment rapporté dans les pays méditerranéens et les groupes A à E au Japon.

Population	XP-A	XP-B	XP-C	XP-D	XP-E	XP-F	XP-G	XP-V
Amérique du Nord	9	1	11	8	0	0	0	5
Europe	12	0	28	17	2	0	2	19
Japon	30	0	5	4	3	11	1	21
Egypte	7	0	12	0	0	0	0	5
Autre	5	0	6	0	0	0	0	4
Total	63	1	62	29	5	11	3	54

Tableau 3: Nombre des cas de personnes atteintes de XP, en fonction du type de gène muté et de la localisation géographique.

A	25%
B	Rare
C	25%
D	15%
E	Rare
F	6%
G	6%
variant	21%

Tableau 4: Fréquence des groupes de complémentations [48].

V.LES FACTEURS DE RISQUE :

La consanguinité et la grande taille des familles sont des facteurs qui donnent plus de chance à une maladie AR, comme le XP, pour s'exprimer ; elles sont caractéristiques des pays du Maghreb dont le Maroc. [1, 5,6, 43]

La présence d'un cas similaire de XP dans la famille est un FDR qui va permettre au médecin de poser aisément et de façon précoce le diagnostic de la maladie.

Dans les pays ensoleillés du Maghreb en général et au Maroc en particulier, la protection antisolaires est difficilement obtenue chez les enfants ce qui paraît jouer un rôle dans la survenue précoce des tumeurs. En Tunisie la photoprotection était presque absente en 1980 mais elle a beaucoup évolué depuis les années 2000 ; ainsi et au cours de ces années, la prise en charge médicale est passée de la destruction agressive des tumeurs à un traitement conservateur moins agressif. Ceci a permis d'améliorer considérablement la survie et la qualité de vie de ces patients. [45, 52]

VI.FREQUENCE DES TUMEURS :

Les tumeurs cutanées sont les plus fréquentes (atteignent un pourcentage de 80% des cas dans les séries Magrébines) suivie par ordre de fréquence par les tumeurs oculaires (les séries Magrébines rapportent un taux de 25% des cas environ) et finalement les tumeurs buccales. Elles touchent surtout les zones photo-exposées. Les types histologiques rencontrés le plus fréquemment sont : carcinome basocellulaire et épidermoïde, mélanome, Kératoacanthome, Fibrosarcome ... [48]

Dans les séries Magrébines les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents suivis de carcinomes basocellulaires, les mélanomes étant moins fréquents. [49]

La fréquence des néoplasies internes est estimée 20 fois supérieure à celle de la population générale. [49]

VII. MORTALITE :

Le pronostic est globalement sombre : les deux tiers des malades meurent avant d'atteindre l'âge adulte. Les probabilités de survie jusqu'à 40 ans sont moins de 70%, et diffèrent grandement d'un pays à l'autre, et surtout d'un patient à l'autre. Les causes de décès sont variables : [48, 49]

- ❖ Métastases.
- ❖ Complications post-opératoire.
- ❖ Complications infectieuses surtout urinaires et respiratoires.
- ❖ Insuffisance rénale.
- ❖ Inexpliquées.



Manifestations
cliniques



Le XP associe des manifestations cutanées et oculaires d'hypersensibilité au soleil et de manière inconstante une atteinte neurologique, réalisant un tableau caractéristique de la maladie, malgré l'assez grande variabilité dans l'âge de début et l'intensité de la symptomatologie expliquée aussi bien par une hétérogénéité génétique que par des facteurs d'environnement. [1, 4, 6]

Quand le malade se présente à un stade évolué avec présence des complications, le diagnostic est facile à poser sur des arguments essentiellement cliniques souvent typiques. Ailleurs en dehors d'un contexte familial évocateur, le diagnostic est assez difficile au début. [53]

L'enfant est normal à la naissance et les différentes manifestations débutent à l'occasion des premières expositions solaires (6mois à 2ans) ou les premières manifestations peuvent être interpréter 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. Ainsi une notion de coups de soleil sévères et itératifs, une notion de maladie familiale ou de consanguinité doivent faire évoquer le diagnostic de XP. [53]

Il se caractérisé par des altérations cutanées polymorphes à potentiel hautement carcinogène des zones exposées aux UV.

Le tableau clinique réalisé par le XP est assez caractéristique dans les formes évoluées de la maladie associant une atteinte cutanée, oculaire et parfois des manifestations neurologiques, et permet lorsqu'il est complet de porter aisément le diagnostic, sans recourir à des explorations complémentaires. [53]

Les différentes manifestations débutent à l'occasion des premières expositions solaires et, en quelques mois, un tableau caractéristique de la maladie est réalisé.

A-Manifestations cutanées

➤ **Lésions cutanées non spécifiques :** [48, 54, 55, 56, 57, 58, 59]

La plupart des patients développent très tôt (avant 1 an chez plus de la moitié des sujets) des manifestations polymorphes de la peau exposée au soleil et la survenue par la suite de différentes variétés de complication cutanéomuqueuses. Ces modifications font penser à celles que développent les personnes agrées mais elles interviennent dès l'enfance.

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 leurs étendues et de l'autre par leurs temps de cicatrifications qui est largement supérieur à celui du sujet normal (plusieurs semaines)

- ❖ Chez le sujet normal l'érythème débute à la 12ème heure, le pic érythémal se voit à la 24ème heure. A la 72ème heure l'érythème devient pâle.
- ❖ Chez le sujet XP, l'érythème évolue de la même façon même au-delà de la 24ème heure. Par contre à la 72ème 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. [54]

Par la suite cette extrême photosensibilité cutanée sera à l'origine de:

- Ephélides (taches de rousseur) en excès avant l'âge de deux ans. Alors que chez le sujet normal elles apparaissent rarement avant cet âge.
- Lentigine ou lentigo : lésion de taille variable, plus ou moins étalé, de la taille d'un point à un centimètre ou plus de diamètre, de couleur noire, café au lait, rouge brune ou chamois, couvert de poils ou lisse à surface régulière. Présente d'habitude en nombre important dans les zones exposées du corps; Une lésion unique doit faire suspecter un mélanome.
- 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.
- Atrophie cutanée
- Avec le temps, cet aspect atrophique et scléreux, qui rappelle celui d'un parchemin, se manifestera surtout dans les régions péri-orificielles, et sera responsable d'atrésie des lèvres, des paupières et des narines.
- Photophobie: sensations pénibles de la lumière sur la peau.
- Puis apparaissent des troubles dyschromiques avec de multiples macules achromiques ou au contraire hyperpigmentées, imputées à une mutation des mélanocytes sous l'effet des UV.



Fig. 15: aspect atrophique de la peau XP. [55]

Cette hyperpigmentation sera inégale en intensité et en répartition. Elles se distribueront soit en bandes soit en réseaux.

Les lésions dyschromiques apparaissent et prédominent sur les zones photoexposées mais peuvent s'étendre aux régions couvertes en fonction de la sensibilité du patient aux UV et du degré de sa protection vestimentaire.

- Lésions pseudoangiomateuses et papillomateuses.
- Angiome plan simple : Macule érythémateuse plus ou moins foncée (rose à couleur vineuse), de forme de taille et de siège variables.
- hémangiomes capillaires.
- naevus flammeus: angiome responsable d'une petite tâche rose saumon sur le visage.
- télangiectasies réticulées de la peau: dilatation de petits vaisseaux qui apparaissent alors en transparence sous la peau.
- Lésions vésiculo-bulleuses.

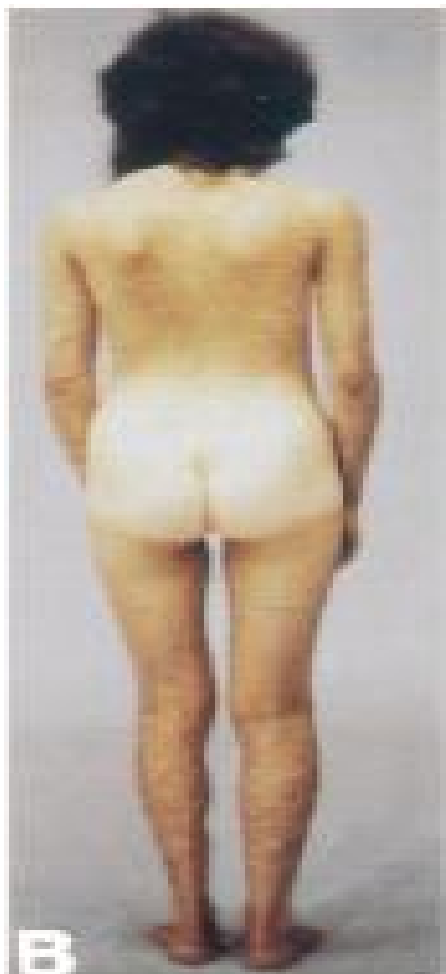


Fig. 16: prédominance des lésions au niveau de la peau exposé aux UV. [55]

➤ **Poïkilodermie-like** : [1, 5, 4, 19, 6, 23, 53]

Cet aspect se constitue progressivement, et la peau prend le même aspect que celle des personnes âgées ayant passé une grande partie de leur vie au soleil. Ces modifications apparaissent souvent dès la première enfance et presque toujours avant l'âge de 20 ans. [53]

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 poïkilodermie-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. 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.



Fig. 17:Xeroderma pigmentosum chez une jeune fille de 19 ans. L'ensemble de la peau du visage est poïkilodermique, atrophique, siège de multiples dyschromies [60].

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) [53].

➤ **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. [61]

B. Manifestations ophtalmologiques

L'appareil visuel est atteint chez 50% à 80% des patients XP avec une 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. [48, 53, 56]

Ainsi l'atteinte oculaire est bilatérale et limitée aux structures du segment antérieur exposées aux UV (paupières et cornée, conjonctives). La portion postérieure de l'œil (cristallin, choroïde et rétine) est protégée des UV par les structures antérieures. [1, 6]

Les symptômes sont progressifs et la photophobie constitue le signe le plus constant et le plus précoce avant même les manifestations cutanées permettant ainsi un diagnostic précoce dans les familles à risque. Cette photophobie peut être due soit à une irritation conjonctivale soit aux lésions cornéolimibiques.[1]

Elle confère au malade une attitude particulière, tête baissée, les yeux entrouverts et larmoyants recherchant l'obscurité. Cette photophobie tend à s'atténuer avec l'installation progressive d'une opacification de la cornée. [53]

C. Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques du XP sont nombreuses, polymorphes et diversement associées entre elles, se complétant progressivement au cours de l'évolution. Leur installation est habituellement plus tardive que celle des manifestations cutanées et leur gravité ne semble pas proportionnelle à celle de l'atteinte cutanée. Les différentes manifestations ne sont pas spécifiques du XP. [62]

Elles sont progressives, apparaissent entre 1ère et 4ème décennie et s'aggravent progressivement avec l'âge. L'hyporéflexie et la surdité sont des signes précoces de l'atteinte neurologique au cours du XP, d'où l'intérêt de l'audiométrie qui peut être utilisée pour le dépistage de l'atteinte neurologique chez ces patients. [23]

Les anomalies neurologiques peuvent être modérées (ex : hyporéflexie isolée) ou sévères avec microcéphalie, retard mental, surdité de perception, spasticité, dysarthrie, dysphagie. Les différentes manifestations ne sont pas spécifiques du XP, pouvant ainsi s'observer dans d'autres maladies hétérodégénératives. 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. [62]

*Diagnostic
positif*

I. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le diagnostic du XP se fait cliniquement, sur l'association des manifestations cutanées, oculaires et neurologiques et dès l'apparition des premiers signes évocateurs de la maladie : photophobie, érythème persistant et dyschromie. Ceci permet d'instituer plus tôt les mesures de photoprotection et donc de ralentir l'évolution de la maladie. [23]

Au début de la maladie le diagnostic est difficile et on aura recours si possible à des explorations photobiologiques notamment l'UDS pour éliminer d'autres pathologies photosensibilisantes. [23]

Le diagnostic peut être évoqué dans les situations suivantes : [6]

- ✚ Erythème persistant chez un nourrisson associé à une photophobie.
- ✚ Poikilodermie-Like associée à une photophobie.

L'histoire familiale détaillée avec notion de consanguinité, présence d'autres cas similaires dans la famille et le pays d'origine peuvent aider au diagnostic. L'idéal dans ce genre de contexte serait d'avoir recours au diagnostic prénatal. [23]

Mais dans le cas où le patient est vu tardivement, le diagnostic est aisé cliniquement ; ce d'autant plus que les symptômes surviennent dans un contexte familial évocateur. [2,23]

II. EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES

Plus le patient est vu à un stade tardif, plus le diagnostic est facile, se basant essentiellement sur les manifestations cliniques évocatrices.

En dehors de ces situations, le diagnostic sera confirmé par des explorations complémentaires afin d'éliminer d'autres pathologies photosensibilisantes. [23]

A. Examens non spécifiques [63]

Lorsque le patient se présente à un stade précoce ou la symptomatologie clinique est peu parlante, certains examens complémentaires peuvent être demandés pour éliminer d'autres diagnostic souvent traitable en attendant les résultats d'examens de confirmation.

Ainsi devant une photosensibilité les examens suivants peuvent être demandés :

- ❖ un ionogramme sanguin et urinaire peut être demandé à la recherche de désordres biologiques.
- ❖ VS ou CRP.
- ❖ Les AAN.
- ❖ Etc.

Devant un retard d'acquisition ou un déclin des capacités intellectuelles :

- ❖ Les hormones thyroïdiennes
- ❖ Le dosage de la vitamine B12

Imagerie (TDM, IRM) si symptômes neurologiques au premiers plan.

Biopsie cutané et musculaire.

Enfin un caryotype pourrait être réalisé à la recherche d'anomalie chromosomique dans le cadre de syndrome dysmorphique. Les études cytogénétiques ont montré qu'aucune aberration chromosomique spécifique n'a été rapportée au cours de XP et le caryotype est normal. Contrairement au syndrome de Bloom, le nombre d'échanges de chromatides sœurs UV-induites reste dans les limites de la normale.

B. Examens de confirmations

1. Diagnostic photobiologique : Le phototest. ^[1, 5, 6, 23]

Les explorations photobiologiques consiste en l'irradiation de la peau tester avec des UV à une densité 3fois la DEM (dose minimale érythémateuse) et en constater les conséquences. Elles ne sont pas systématiques. Elles n'ont d'intérêt que dans le domaine de la recherche scientifique.

1.1. DEM (dose minimale érythémateuse)

Elle peut être abaissée ou dans la limite de la normale. Elle n'a pas d'intérêt diagnostique.

Le phototest à la dose de 3DEM peut montrer une réaction inflammatoire importante à la lecture tardive (J30 -J60). La présence de Sun burn cells à l'examen histologique d'un phototest, réalisé 72h après l'irradiation aux UV, est évocatrice du XP.

L'étude du spectre d'action en lumière monochromatique montre un pic érythémal à 293 et à 297 nm selon que la lecture de DEM est effectuée à 24h ou à 72h.

Une DEM dans les limites de la normale et une réaction inflammatoire plus marquée à la 72h après l'irradiation aux UV constituent des éléments d'orientation au diagnostic précoce du XP.

Ainsi malgré la forte sensibilité de ces malades aux UV, la DEM peut être abaissée ou être dans les limites de la normale, ce qui fait du phototest un examen peu fiable et même sans intérêt diagnostique.

Cependant, en l'absence des moyens de diagnostic biologique (UDS) ou en attendant leur résultats, une DEM dans la limite de la normale et une réaction inflammatoire plus marquée à la 72ème heure après l'irradiation aux UV peuvent constituer des éléments d'orientation au diagnostic précoce de XP. Un résultat normal par contre n'élimine le diagnostic en aucun cas. [53, 54, 64]

1.2. Les tests fonctionnels

Ils sont parmi les méthodes préférées pour dépister les anomalies de réparation d'ADN, mais aucun d'entre eux n'est actuellement disponible dans la pratique clinique.

La survie cellulaire :

Elle évalue de façon globale les anomalies de réparation d'ADN. Elle est estimée par le nombre de colonies néoformées à partir des fibroblastes de la peau après irradiation aux UV. Cette évaluation permet d'apprécier indirectement l'efficacité de la réparation de l'ADN après irradiation aux UV.

La dose létale (D_0), obtenue par irradiation à dose croissante d'UV, correspond à la dose responsable de la mort de 50% des cellules en culture. Cette dose est toujours faible d'autant plus que la forme clinique est grave en dehors du XPV dont la survie cellulaire n'est altérée qu'après incubation des cellules en présence de caféine ce qui représente un critère pour le diagnostic biologique de cette forme.

Pour ce qui en est du XP variant, la survie cellulaire après irradiation au UV est normale ou presque normale pourtant l'incubation des cellules en présence de caféine permet de réduire la valeur de la dose létale. Ce critère est parfois utilisé pour le diagnostic biologique de cette forme. [53, 56]

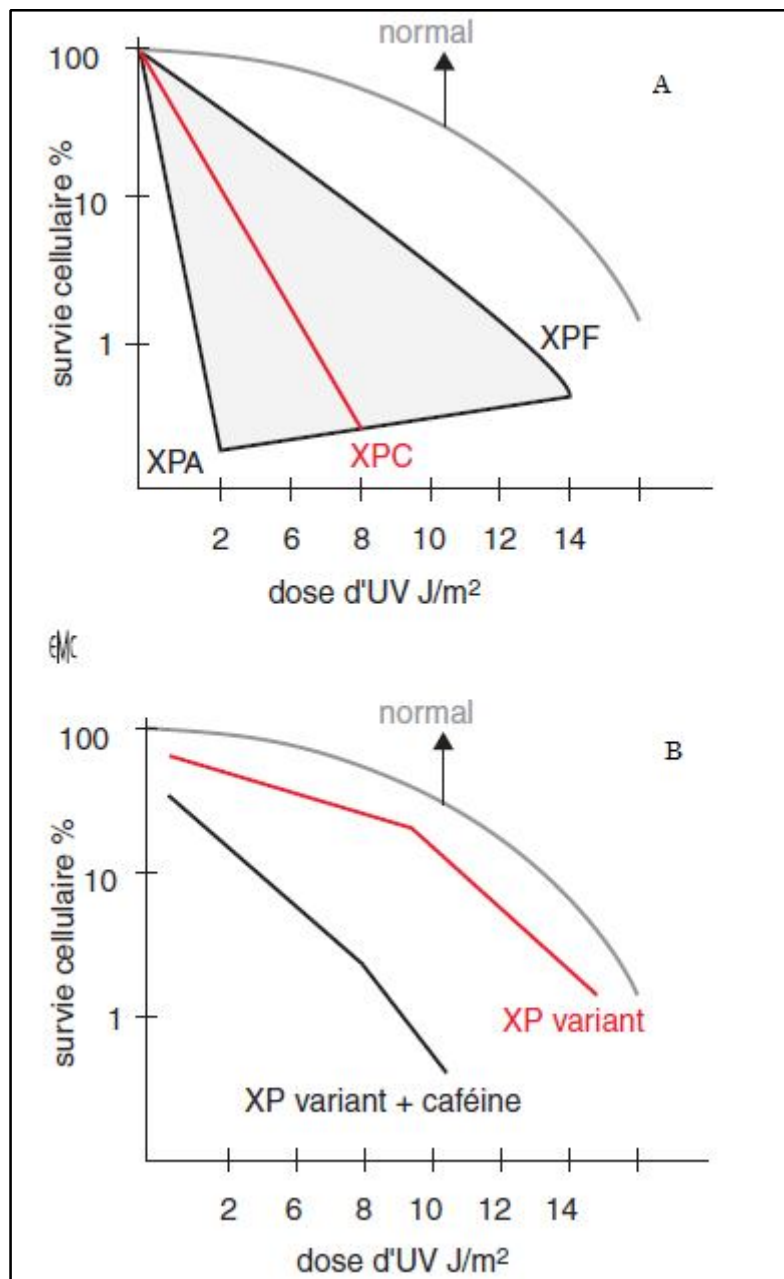


Fig. 18: Evaluation de la survie cellulaire après irradiation aux UV. [53]

A : au cours de XP de groupe A, B, C, D, E, F, G.

B : au cours de XP variant (avant en rouge et après incubation en présence de caféine en noir).

UDS (Unscheduled DNA Synthesis) ou synthèse non programmé d'ADN

Elle évalue de façon spécifique les anomalies de réparation d'ADN en utilisant des techniques autoradiographiques. C'est la méthode de référence pour confirmer un diagnostic clinique ainsi que pour le diagnostic anténatal du XP. Cet examen est réalisé sur une culture de fibroblastes dermiques provenant d'une biopsie cutanée effectuée en peau couverte.

Selon le protocole décrit par Cleaver, l'étude de l'UDS repose sur la mesure par des techniques autoradiographiques, de l'incorporation d'un précurseur radioactif de l'ADN après irradiation UV. En cas d'anomalie de la réparation de l'ADN, l'incorporation sera très diminuée.

En dehors du XPV, les malades XP classiques ont des taux bas d'UDS variant selon les formes génétiques : de moins de 5% (XPA) à plus de 50%(XPE OUF). L'irradiation à des doses itératives d'UV peut entraîner une diminution de l'UDS les XPV.

L'UDS explore l'action combiné de l'endonucléases, l'exonucléase et la polymérase du système NER.

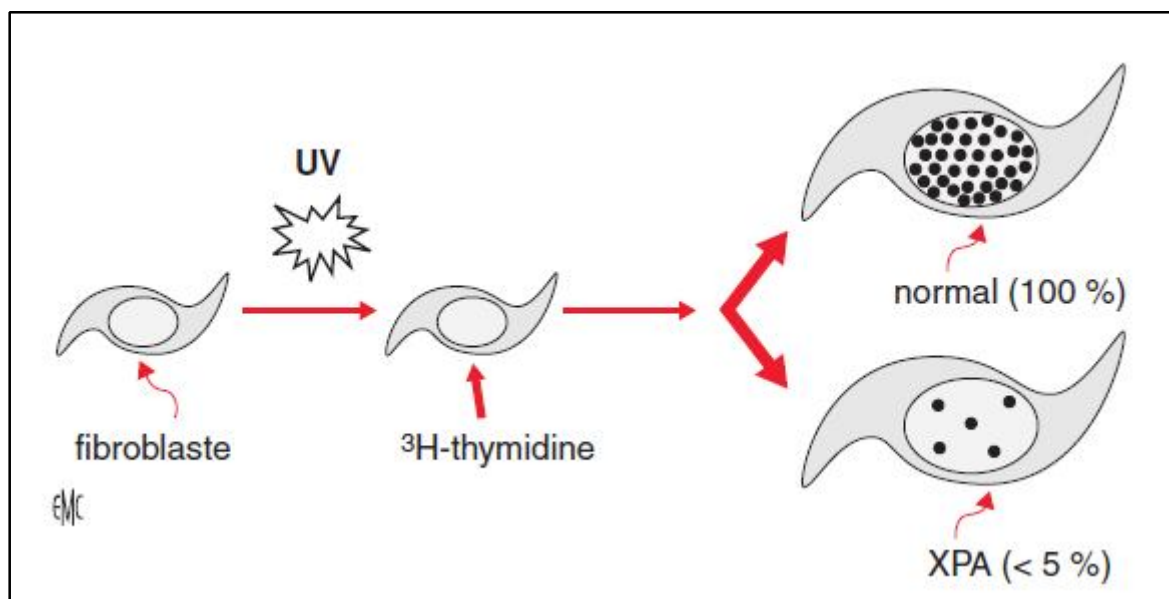


Fig. 19: Unscheduled DNA synthesis (UDS). [53]

Après irradiation aux ultra-violets C (UVC), les fibroblastes fixés sur lame sont incubés en présence de [3H]-thymidine pendant 60 à 90 minutes. 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'acide désoxyribonucléique (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. [53, 56, 65, 66]

Les résultats possibles après autoradiographie des lames sont donc :

- ❖ Cellules normales : le signal radiographique est augmenté dans tous les noyaux en dehors de la phase S du cycle cellulaire.

- ❖ Cellules XP : l'UDS est anormalement faible, le signal radiographique est minime, exprimé en pourcentage de l'UDS d'une cellule normale, il est approximativement égal à :
 - Chez le XPA : inférieur à 5%
 - Chez le XPB : entre 3 et 40%
 - Chez le XPC : entre 15 et 30 %
 - Chez le XPD : entre 15 et 50%
 - Chez le XPE : 50%
 - Chez le XPF : entre 15 et 30%
 - Chez le XPG : entre moins de 5% et 25%
- ❖ Les cellules XP variant : l'UDS est normal.

La réactivation de la cellule hôte ou (HCR) le test Host Cell Reactivation

La réparation des dommages de l'ADN viral ou du plasmide dépend de la cellule hôte ; donc l'ADN endommagé des virus ou de plasmide s'exprime plus dans des cellules dont le système de réparation d'ADN est normal.

Le principe de ce test consiste à mettre dans la cellule hôte un plasmide non répliquatif qui contient un gène reporter endommagé par les UV. L'activité du gène reporter dépend de la capacité à réparer l'ADN par les enzymes de la cellule hôte.

La réactivation de la cellule hôte est anormale dans les formes du XP déficient en NER. Elle est utilisée actuellement dans le domaine de recherche pour déterminer les différents groupes de complémentation XP en transféctant un plasmide supplémentaire contenant l'ADNc des différents groupes de complémentation XP. [67]

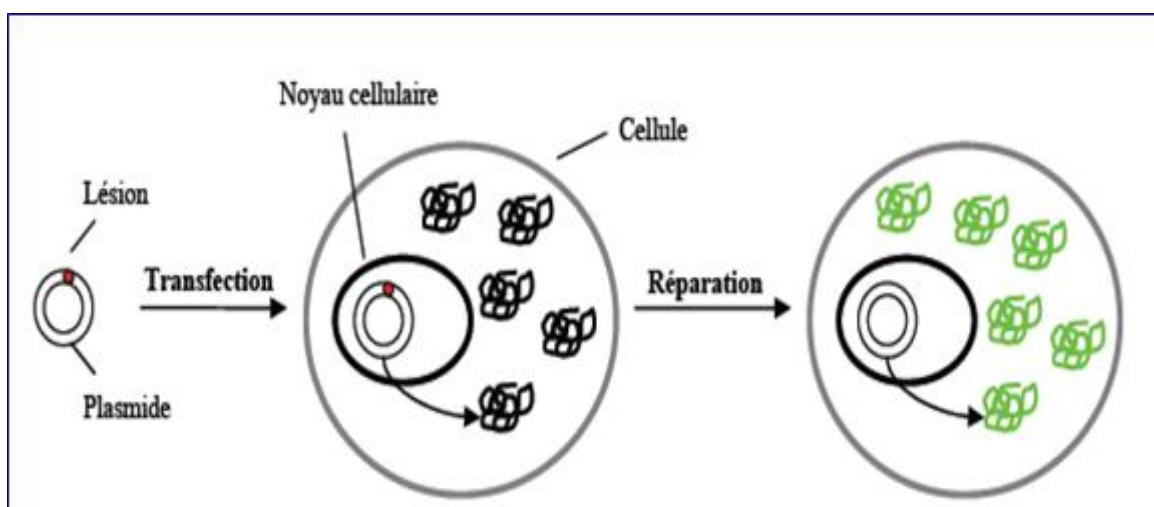


Fig. 20:Schéma simplifié du principe du HCR. [67]

La fusion cellulaire^[5, 53, 67]

Les techniques de fusion cellulaire permettent d'individualiser les groupes de complémentation XP : sept groupes de complémentation ont été déterminés sur la notion de normalisation (ou de complémentation) de la réparation d'ADN dans une cellule hybride obtenue par la fusion de deux cellules provenant de malades atteints de XP ayant respectivement des anomalies génétiques différentes.

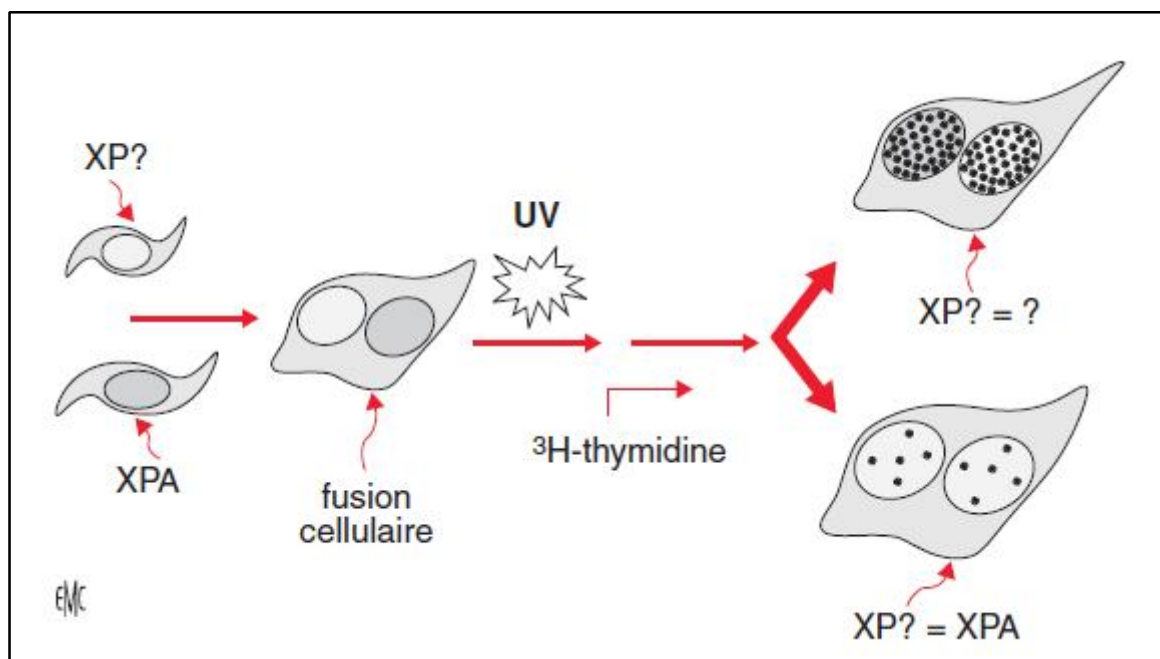


Fig. 21: Mise en évidence des groupes de complémentarité par technique de fusion cellulaire suivie par l'évaluation de l'unscheduled DNA synthesis (UDS) au niveau de la cellule hybride. [5]

L'injection de gènes de réparation connus dans des cultures cellulaires de XP a également mené à l'obtention d'une classification génétique du syndrome.

Cette méthode a l'inconvénient d'être longue et difficile.

2. La biologie moléculaire et l'étude génétique

Les gènes impliqués dans les sept groupes de complémentation ont été clonés et les protéines codées par ces gènes, ainsi que leur mode d'action dans le système NER, ont été déterminées. Les techniques de biologie moléculaire peuvent donc actuellement être utilisées pour affirmer le diagnostic de XP en particulier pour le diagnostic anténatal, mais aussi pour mettre en évidence des hétérozygotes dans les familles à risque pour le conseil génétique.

Il est aussi intéressant de réaliser ces examens génétiques moléculaires dans le cadre d'un diagnostic ciblé d'une mutation : ainsi au Japon une substitution est la mutation la plus fréquemment observée dans la population japonaise, sur ce, les praticiens japonais proposent pour le diagnostic rapide des XP-A homozygotes et hétérozygotes, la détection directe de la mutation par PCR. [1, 5, 6, 23]

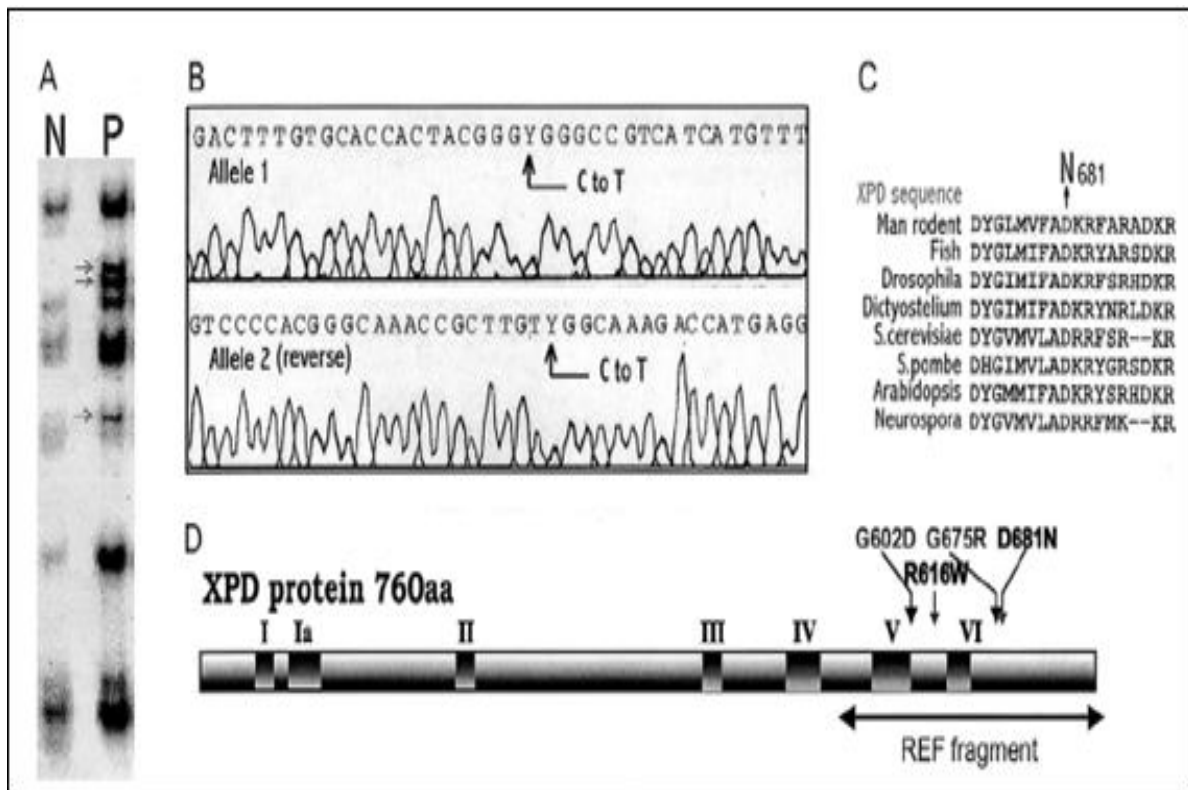


Fig. 22: exemple du Molecular genetic testing du gène XPD.

3. Le test des comètes (COMET ASSAY)

Le test des comètes permet la détection et la quantification de la détérioration de l'ADN induite par certains agents dans des cellules individualisées. Elle est basée sur l'électrophorèse de l'ADN nucléaire de cellules isolées dans un gel en milieu alcalin et dénaturant, grâce à la force exercée par un champ électrique. Les modifications spécifiques de base seront détectées après conversion des cassures purifiées par enzyme de réparation. Si des cassures de la double hélice sont présentes, la forme super enroulée de l'ADN sera partiellement désorganisée ce qui permet de mesurer les cassures double et simple brin ainsi que les sites de réparation incomplets alcali-labiles en utilisant la version alcaline du test. [58]

Au total, il s'agit d'une technique simple et rapide (24h) qui permet de détection des cassures de brin d'ADN qui peuvent être formés transitoirement au cours de la réparation et cela à partir d'un nombre très faible de cellules. [67, 68]

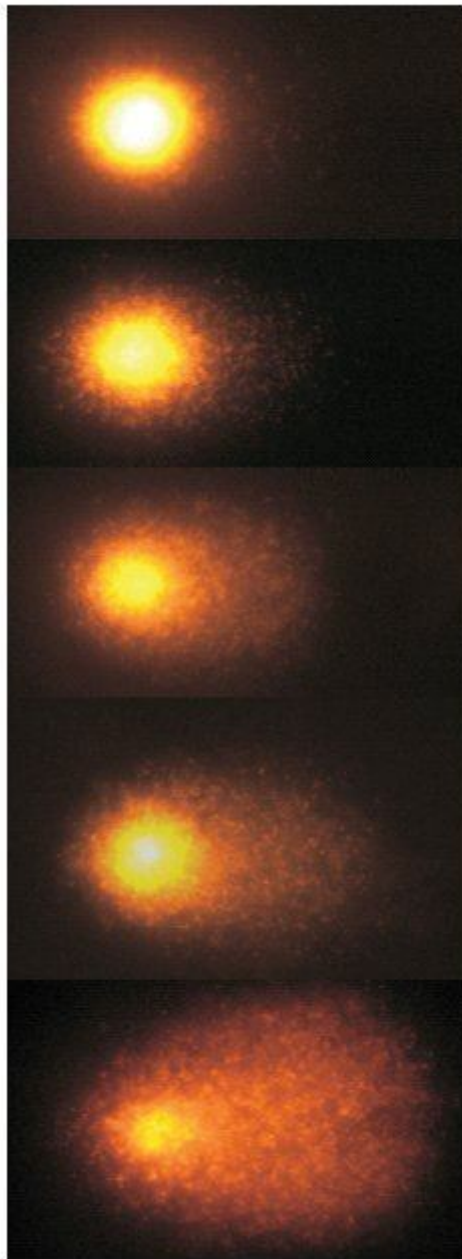


Fig. 23: Observation de comètes au microscope. Les cellules haut situées n'ont pas été stressées, le noyau est parfaitement rond. Plus bas les noyaux cellulaires présentent des cassures dues à un stress plus important, une forme de comète apparaît alors.

4. Données Histologiques

a. 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 6ème 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 12ème 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 24ème 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 72ème heure les « sun burn cells » ont migré vers la couche cornée pour être ensuite éliminées.

Chez le sujet XP de 0 heure à la 24ème 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 72ème heure contrairement au sujet normal, l'œdème 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 72ème heures après l'irradiation aux UV, est évocatrice du XP. [54]

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 atrophiques, 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.

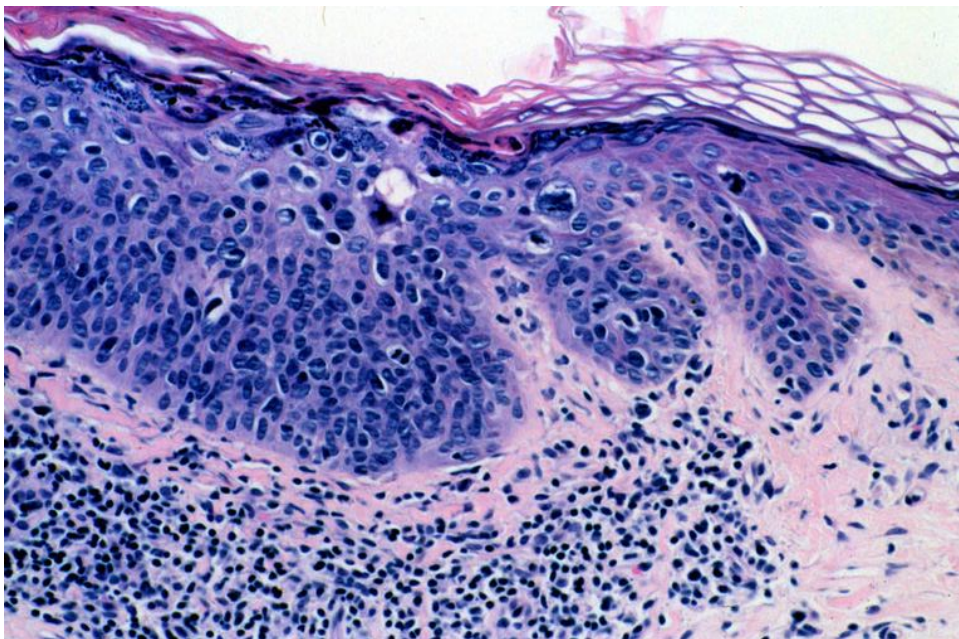


Fig. 24:Aspect histologique d'une kératose actinique chez un individu XP.

Noter l'atypie des kératinocytes et la parakératose. [54]

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. [49, 69, 70]

b. 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... [71]

SNP :

Les quelques cas de biopsies rapportés confirment une nette diminution des axones et fibres nerveuses myélinisés. [71]

5. 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. [67]

Au total

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.

III. DIAGNOSTIC PRENATAL

Le diagnostic prénatal ayant 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 fœtales sont isolées à partir d'un prélèvement de villosités chorales 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. [72, 73]

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 fœtal 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 pré-implantatoire 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. [58]

IV. 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. [74]

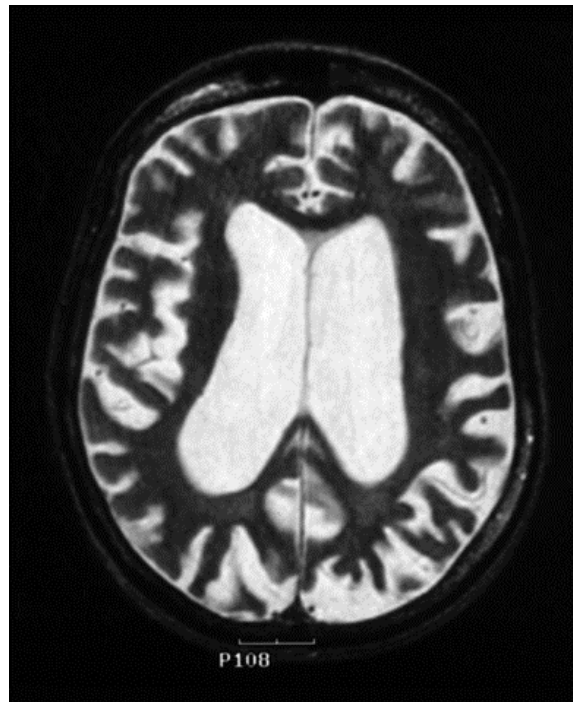


Fig. 25: IRM chez un sujet XP : atrophie sévère du cortex avec élargissement des ventricules. Aspect normal de la substance blanche. [74]

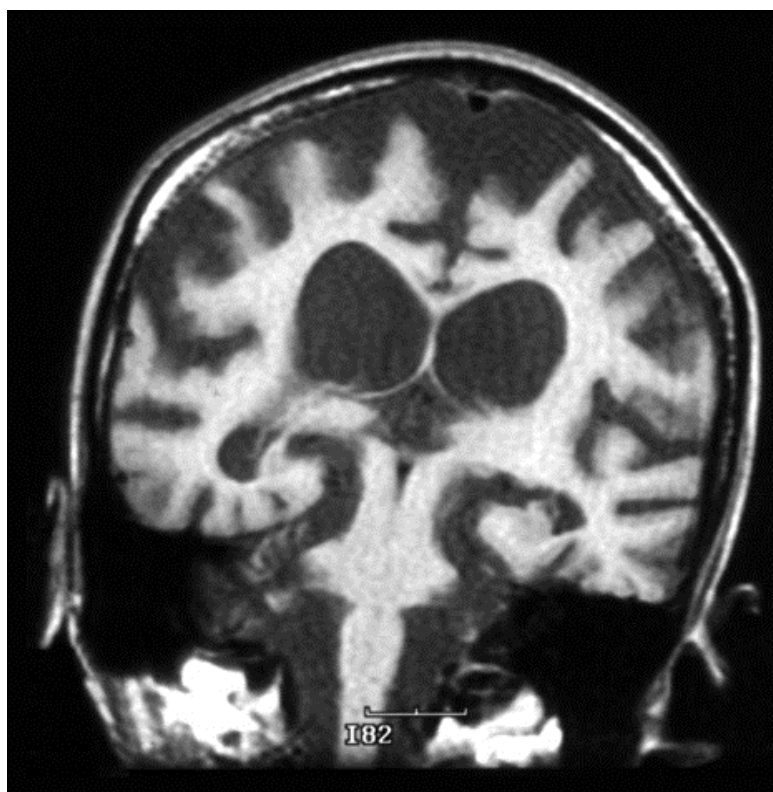


Fig.26:IRM chez un sujet :
atrophie sévère et diffuse cérébrale et cérébelleuse. [74]

V. AUTRES EXAMENS

Devant une surdité un Audiogramme et un Potentiel évoqué auditif pourront être réalisés. Il est préconisé de réaliser ces examens chez tout sujet XP présentant des manifestations neurologiques même en absence de signes d'appel auditifs.

Un électroencéphalogramme pourra être réalisé chez les patients présentant des manifestations neurologiques.

Devant une diminution ou absence des ROT un électromyogramme et une étude de la conduction nerveuse seront réalisés et pourront montrer une neuropathie périphérique.

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 sera indiqué avec examen du segment antérieur de l'œil 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



*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 génodermatoses, mais chacune a des caractères distinctifs.

I. LES MALADIES DE REPARATION D'ADN^[6, 28, 41, 24, 75]

	XP	SC	TTD
Peau			
· Photosensibilité	++	+	±
· Pigmentation	+	-	-
· Cancer	+	-	-
Les yeux			
· Photophobie	+	+	±
· Segment antérieur	+	-	±
· Cancer	+	-	-
· Cataracte congénitale	-	+	+
· Rétinite pigmentaire	-	+	-
Atteinte somatique			
· Retard statural	±	+	+
· Hypogonadisme	±	+	-
· Dysmorphie faciale	-	+	±
· Les phanères	-	-	+
· Ichtyose	-	+	-
· Le squelette	±	-	±
· La dentition			
Système nerveux			
· Surdité de perception	±	+	-
· Retard mental	±	+	+
· Dégénérescence axonale	±	-	-
· Démyélinisation	-	+	+
· Atrophie cérébrale	±	+	±
· Atrophie cérébelleuse	±	+	-
· Calcification des Ganglions de base	-	+	±
Pathogénie			
· NER déficient	+	+ (TCR)	+ (TCR)

II. SYNDROME DE BLOOM^[76]

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 avec nanisme harmonieux et une immunodéficiency 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.

III. SYNDROME DE ROTHMUND-THOMSON^[23]

G nodermatose 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 poikilodermie, des anomalies de squelette (agénésie radiale), un retard staturo-pondéral, une cataracte et un risque élevé de cancer ostéosarcome qui survient en moyenne vers l'âge de 13 ans, cancer cutané.

Le diagnostic est clinique se pose généralement chez un patient avec ostéosarcome en présence d'atteinte cutanée. Il peut être confirmé par la mise en évidence de la mutation du gène RECQ4 (qui a été mise en évidence récemment chez certains patients présentant le syndrome de Rothmund-thomson).

VI. SYNDROME DE BALLER-GEROLD^[23]

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

V.LE COMPLEXE DE CARNEY^[76]

C'est une maladie AD 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.

VI.MALADIE DE HARTNUP^[23, 76]

C'est une maladie AR 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.

VII.LE SYNDROME DE KINDLER^[58]

Le syndrome de Kindler (SK) est une génophotodermatose autosomique récessive très rare, il associe une épidermolyse bulleuse et une photosensibilité congénitale. Une poïkilodermie s'installe progressivement avec le temps, qui tend à se substituer aux manifestations cutanées initiales.

L'éruption bulleuse sous-épidermique est congénitale ou apparaît dès les premiers jours de vie. Elle atteint principalement les zones de friction et les extrémités, mais peut occasionnellement intéresser les muqueuses.

L'exposition solaire est également associée à la survenue de bulles. La photosensibilité, avec érythème actinique facile et sensations de brûlure cutanée, est habituellement notable dès les premiers mois de vie et va demeurer gênante jusqu'à la fin de l'adolescence. À l'âge adulte les bulles deviennent rares, même si la fragilité cutanée demeure, et la photosensibilité semble se réduire. Les

épisodes d'érythème et bulles laissent place à une poïkilodermie sévère avec atrophie cutanée majoritairement photodistribuée. Une xérose cutanée diffuse est habituelle. La cicatrisation des diverses lésions cutanées est dystrophique et peut conduire à une réduction de la mobilité des doigts et des orteils, avec ou sans ébauche de syndactylie, mais aussi à un phimosis, à une sténose anale ou pharyngée. Une parodontopathie existe parfois, responsable de chute de dents lactéales ou définitives. L'atteinte conjonctivale et palpébrale est inconstante.

Il n'existe pas d'atteinte viscérale extra-muqueuse au cours du SK et les performances intellectuelles sont strictement normales. Le pronostic de la maladie est lié aux complications infectieuses éventuelles de l'atteinte cutanée, aux difficultés d'alimentation en cas d'atteinte oropharyngée ou oesophagienne sévère, ainsi qu'à la survenue de kératoses actiniques voire de carcinomes épidermoïdes en région photo-exposée ou sur les muqueuses atteintes.

Le SK n'est pas lié à une anomalie de la réparation de l'ADN. Il a été récemment associé à des mutations du gène KIND1 (chromosome 20p12.3) codant la kindline-1, une protéine exprimée au pôle basal des kératinocytes basaux et impliquée dans la cohésion dermo-épidermique médiée par les filaments d'actine.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'examen clinique. La biopsie cutanée pour étude ultra-structurale montre des anomalies évocatrices mais inconstantes : clivages multiples de la jonction dermo-épidermique et aspect de duplication de la membrane basale. Le diagnostic peut être conforté par la mise en évidence des mutations de KIND1.

VIII. CERTAINES FORMES DE PORPHYRIE

HEREDITAIRE^[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.

Enfin éliminer les autres causes de photosensibilité selon la tranche d'âge, le lupus néonatal devant une éruption photodéclenchée avant l'âge de 6 mois, penser aussi aux photodermatoses métaboliques (porphyries, pellagre, maladie de Hartnup...) et à la dermatomyosite avant 2 ans. Après 2 ans, les étiologies sont dominées par les lucites, dont les plus fréquentes sont les lucites estivales et hivernales bénignes et la photodermatose printanière juvénile. Dans cette tranche d'âge, on retrouve aussi la protoporphyrie érythropoïétique, le lupus de l'enfant et les photosensibilités médicamenteuses.



Complications



I.COMPLICATIONS DERMATOLOGIQUES

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.

Les tumeurs cutanéomuqueuses^[2, 4, 6, 23, 37, 43, 45,49, 53, 77, 78]

1. Tumeurs bénignes :

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 plaies, 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. [49, 53]

❖ **Les kératoses séborrhéiques (verruques 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. [49, 53]

❖ **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. [49,53]

Tumeurs conjonctives :

❖ **Histiocytofibrome :**

Petite formation intradermique, dure, en pastille de 0,5 à 1 cm, légèrement en relief, de couleur brun foncé, parfois pigmentée. [49, 53]

❖ **Botriomycome :**

Appelé aussi granulome pyogénique. C'est un bourgeon charnu qui apparaît souvent sur un doigt suite à un microtraumatisme. Son aspect est celui d'une petite élevation charnue, rouge non épidermée, saignant facilement dont la base d'implantation se fait à travers une petite brèche ronde, séparée de l'épiderme par un sillon caractéristique. Elle peut prêter à confusion avec les CE d'aspect atypique : charnues et exophytiques. [49,53]

❖ **Autres :**

Le xanthogranulome juvénile et les hémangiomes qui sont souvent multiples au cours du XP. [1]

2. Lésions précancéreuses :Kératose actinique

Les lésions de kératose actinique se développent sur les zones photoexposées, 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. Elles sont considérées comme lésions prénéoplasiques par plusieurs auteurs d'où la nécessité d'une surveillance régulière de ces lésions, elles sont fréquentes au cours du XP. [1, 49, 53]

3. Tumeurs malignes^[1, 3, 4, 5, 37, 43, 44, 45, 79]

Les néoplasies cutanéomuqueuses rencontrées au cours du XP concernent les groupes de complémentation A, C, E et modérément le groupe F. [3]

Les épithéliomas constituent les lésions les plus fréquentes, les mélanomes sont rares et les sarcomes sont exceptionnels. Généralement, les sujets affectés de XP d'âge moins de 20 ans ont plus de 1000 fois de risque pour développer un CBC, un CE ou un mélanome. [23]

Elles surviennent à un âge variable selon les formes de XP et le type du cancer dans un éventail qui va de 2 ans jusqu'à plus de 40 ans ; leur nombre augmente avec l'âge donc avec la dose cumulée d'UV. [6]

3.1 Les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes :

Ils peuvent survenir sur une peau saine ou sur des lésions préexistantes surtout les lésions de kératoses actiniques. Le soleil et les radiations ionisantes sont parmi les facteurs favorisant leur apparition. Les carcinomes se dérivent des kératinocytes de la membrane basale de l'épiderme. Les CBC poussent lentement et métastasent rarement, alors que les CE sont des tumeurs à malignité locorégionale plus rapide et plus marquée par rapport aux premiers. [37]

Les deux sont largement prédominants au cours du XP, leur présentation est habituelle mais certaines particularités méritent d'être soulignées :

- L'âge moyen de leur apparition est de 8 ans soit 50 ans plutôt que dans la population générale ce qui illustre l'importance de la réparation d'ADN dans la protection contre les cancers chez les individus normaux. [45, 79, 80]
- La fréquence à l'âge de 20 ans est 4800 fois plus importante que dans la population générale américaine. [2, 50]
- Leur fréquence relative au cours du XP est diversement appréciée : au Japon, le carcinome basocellulaire est prédominant, alors qu'au Maghreb c'est le spinocellulaire qui est fréquent. [1] En effet, en Tunisie c'est la tumeur la plus fréquente au cours du XP ; [51]
- Le siège céphalique des tumeurs est presque exclusif (97%) et l'atteinte faciale est prédominante. La localisation du carcinome épidermoïde aux lèvres et à la pointe de la langue est relativement fréquente. Le cuir chevelu, le cou, les oreilles ne sont que rarement concernés. [4]
- Leur multiplicité de manière successive ou simultanée, le nombre peut atteindre plusieurs dizaines. [1, 5]
- La coexistence sur le même prélèvement de carcinomes de nature histologique différente est possible. [1]
- Les métastases de carcinome épidermoïde sont rares compte tenu de la multiplicité de telles tumeurs chez un même malade : métastase de l'ordre de 4% (supérieur à la population générale <2%). [1, 28, 37]



Fig. 27: Carcinome épidermoïde de la région prétragienne chez un enfant atteint de xeroderma pigmentosum. [81]

3.2 Les mélanomes : [1, 4, 37, 45, 82, 83, 84]

Ils se dérivent des mélanocytes et se développent à partir de naevus atypique dans 15-20% des cas.

Ils se définissent par les caractéristiques morphologiques des cellules mélaniques et les caractéristiques topographiques à l'examen histologique, alors que la pigmentation et les remaniements inflammatoires sont variables.

L'exposition intermittente aux UV et les brûlures solaires sont impliquées dans leur développement. Le rôle des UV dans l'induction des mélanomes n'est pas clair mais les patients XP développent les mélanomes sur les zones photoexposées (65% tête et cou, 28% MS et MI, 7% le reste du corps). [37]

La particularité des mélanomes au cours du XP est soulignée par les points suivants :

- Ils sont rares et viennent en 2ème plan après les carcinomes, mais ils sont 2000 fois plus fréquents au cours du XP que dans la population générale. Ainsi, les épithéliomas représentent 96% des cancers cutanés sporadiques, les mélanomes uniquement 4% alors qu'ils concernent plus de 22% des malades XP. [37, 45]
- Ils sont de survenue tardive, par rapport aux carcinomes, vers l'âge 17-19 ans. [1]
- Il s'agit essentiellement de mélanome de Dubreuilh des zones photo exposées qui peut être considéré comme un mélanome intra-épidermique, de croissance horizontale particulièrement prolongée, expliquant le pronostic plus favorable, mais des formes d'évolution rapide sont également rapportées au cours de cette maladie. [1]

- Ils peuvent se révéler par des métastases d'emblée. Cette situation correspond probablement à une régression spontanée de la tumeur primitive ; ainsi, 10% des régressions spontanées rapportées dans la littérature concernent des XP mais ça reste inexpliqué. Il existe sept critères dermoscopiques des mélanomes totalement régressifs à l'histologie, parmi ces critères, une dépigmentation en stries claires et une coloration rosée résiduelle seraient les plus pertinentes. [1, 4, 45, 83, 84]
- Le pronostic est indéterminé, une survie prolongée même après un mélanome métastasé a été rapportée. [1, 5, 6]

Les patients qui développent un premier mélanome, présentent un risque élevé de développer d'autres mélanomes, d'où l'intérêt d'un examen cutané régulier pour ces patients. [85] Tout comme l'existence d'une forme familiale appelle à un suivi plus attentif de la fratrie du sujet XP porteur de mélanome soulève l'éventualité de prédisposition génétique au mélanome. Les recherches s'intéressent actuellement à l'affirmation du rôle de certains variants des gènes XP dans la prédisposition aux mélanomes. [82]



Fig. 28: Xeroderma pigmentosum: patient du Zimbabwe avec le mélanome et le carcinome spinocellulaire. [86]

3.3 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. [53, 70]

3.4 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. [49, 53, 70, 87]



Fig. 29: Angiosarcome sur le tibia droit d'un enfant de 13 ans avec XP. Notez poïkilodermie et l'atrophie de la peau, hyperpigmentation inégale, les tumeurs hyperkératosiques et télangiectasie. [87]

II. COMPLICATIONS OPHTALMOLOGIQUES^[90-101]

L'appareil visuel est atteint chez 40% des patients XP avec une gravité corrélée à l'atteinte cutanée et reposant sur les mêmes bases pathogéniques que celle-ci ; ainsi l'atteinte oculaire est bilatérale et limitée aux structures du segment antérieur exposées aux UV (paupières et cornée, conjonctives). La portion postérieure de l'œil (cristallin, choroïde et rétine) est protégée des UV par les structures antérieures. [1, 6,92]



Fig. 30: Atteinte oculaire chez le XP. [88]

Les paupières sont touchées de façon prédominante, particulièrement la paupière inférieure, et sont le siège de toutes les lésions cutanées du XP, allant des simples coup de soleil et lentigines aux kératoses actiniques et différents cancer cutanés, avec des signes de blépharite, des troubles dyschromiques, des atrophies évoluant vers l'ectropion ou l'entropion rétractile ; ainsi, les paupières perdent progressivement leur fonction de protection ce qui aggrave le pronostic oculaire ; elles peuvent être le siège de tumeur bénigne (papillome), mais surtout des cancers cutanés : les épithéliomas ou encore les mélanomes. [6, 42]



Figure. 31: 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. [88]

Cette prédominance palpébrale d'atteinte oculaire peut être expliquée par le fait que les paupières sont les plus exposées aux rayons UV.

Les conjonctives sont très altérées, hyperhémies, télangiectasiques, parsemées de lentigines et peuvent s'épidermiser à la longue. Elles sont touchées essentiellement par les carcinomes épidermoïdes mais de rares cas de carcinome basocellulaire ont été décrits. [89, 94, 99,100]

Ces tumeurs ont le plus souvent une localisation perilimbique pouvant s'étendre à la cornée voire à l'orbite, mettant en jeu le pronostic vital (métastases) et fonctionnel de part leur extension et leur récurrence locale fréquente. Les mélanomes de la conjonctive restent exceptionnels. [1, 6]

L'atteinte cornéenne est sous forme de : kératite, ulcération, opacité, dystrophie nodulaire, œdème ou néo vascularisation. [1,6, 43]

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. [42, 93]

Les manifestations oculaires et l'apparition des premières tumeurs oculaire maligne peuvent s'observer dès la première décennie de vie, vers l'âge de 11 ans, elles sont normalement rencontrées chez la population générale où les facteurs de risque majeurs sont l'âge et la photo-exposition ; ainsi, le XP représente une accélération du vieillissement oculaire photo-induit. [3]

Le CBC la tumeur maligne palpébrale la plus fréquente, alors que le carcinome épidermoïde est le plus fréquent au niveau du limbe, de la conjonctive et de la cornée. Seulement trois cas de mélanome de la conjonctive, ainsi que trois cas de mélanome de l'ivée et un cas d'angiosarcome ont été décrits. [42]

La cécité chez les malades atteints de XP est imputable soit à une néovascularisation de la cornée, 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.

III. 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 Cacione, 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. Les différentes atteintes par ordre de fréquence sont : [2, 3, 43]

1. Débilité mentale :

Une débilité mentale est notée chez 80% des malades XP ayant des troubles neurologiques. Elle est le plus souvent légère à modérée en rapport avec une atrophie corticale cérébrale. Elle est aggravée par le mode de vie des malades, que les contraintes de photoprotection excluent d'une vie sociale normale. [1, 5, 6]

La TDM ou l'IRM cérébrale peut montrer une atrophie corticale cérébrale et cérébelleuse et un élargissement des ventricules secondaires à la dégénérescence neuronale. [80]

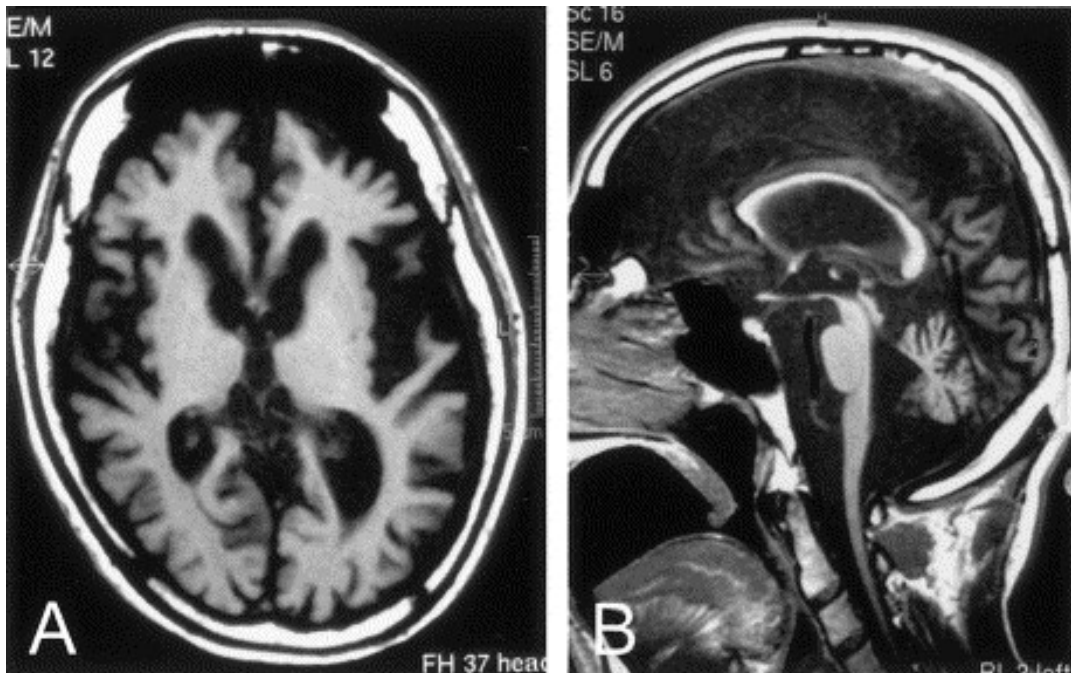


Fig. 32: Photo (A) IRM cérébrale montrant l'atrophie du cortex cérébral et la dilatation des ventricules latéraux et le troisième ventricule. Photo (B) atrophie modérée du cortex cérébelleux et le tronc cérébral.[102]

2. Atteinte pyramidale :

Elle se manifeste par une spasticité, réflexes ostéo-tendineux vifs et un signe de Babinski. [75]

3. Neuropathie périphérique :

Correspond à une neuropathie sensitivomotrice responsable dans 20% des cas d'une hyporéflexie voir une aréflexie et de troubles sensitifs se manifestant par baisse de la vitesse de conduction à l'examen électrophysiologique. Les études histologiques ont montré une perte importante des fibres myélinisées avec fibrose endoneuronale progressive qui précède l'expression clinique. [1, 6]

L'atteinte des nerfs crâniens n'est pas habituelle en dehors d'une surdité de perception rapportée dans 18% des cas avec atteinte neurologiques. [103, 104]

4. Autres manifestations neurologiques :

Une surdité de perception, une microcéphalie, une ataxie, des mouvements choréoathétosiques, une atteinte extrapyramidale, une démence, des convulsions, une dystonie laryngée, une dysarthrie, une dysphagie..., ont été également décrits. [2, 4, 27]

Ces complications neurologiques ne sont pas spécifiques du XP et peuvent se rencontrer dans la population générale à un âge avancé ou dans certaines maladies neurodégénératives liées à l'âge comme l'Alzheimer ou le Parkinson, ce qui prouve encore une fois que le XP est une accélération du vieillissement photo-induit. [3]

L'association de SC et de XP a été rapportée à propos de quelques patients des groupes B, D et G. dans ce cas les manifestations neurologiques débutent précocement et s'accompagnent de retard staturopondéral et de microcéphalie. [55, 57, 105]

IV.COMPLICATIONS SELON LE GROUPE DE COMPLEMENTATION

Le groupe XPA est associé aux tableaux les plus graves marqués par un début précoce avant l'âge d'un an, et par un érythème cutané persistant associé à une photophobie intense, des cancers multiples, une atteinte neurologique fréquente et sévère, la survie est raccourcie, et les malades décèdent généralement avant l'âge de 15 ans. [6]

Les groupes XPB, XPD et XPG peuvent également présenter des manifestations neurologiques ; par contre, l'atteinte neurologique est rare pour XPC qui est marqué par une photosensibilité accentuée et une fréquence élevée de cancers cutanés. Les groupes XPE et XPF seraient caractérisés par les tableaux les plus modérés. [1, 5, 6]

Le XP variant se caractérise par l'installation tardive vers l'âge de 10 ans en moyenne, les manifestations sont discrètes sous forme de lentigines des régions découvertes ; la photophobie et les signes neurologiques n'existent pas ; les tumeurs n'apparaissent qu'à l'âge adulte (vers 20, 30 ans) avec une espérance de vie proche de celle d'un sujet sain. [6]



Fig. 33: XP de forme grave : plusieurs kératoses et carcinomes.
Photophobie sévère. [1]



Fig. 34: XP de gravité intermédiaire: signes cutanées et oculaires.
Tumeurs malignes vers l'âge de 10 ans. [1]



Fig. 35: XP de forme variante : aspect poikilodermie-like discret et d'installation tardive. Tumeurs cutanées à l'âge adulte. [1]

V AUTRES COMPLICATIONS

1. Le retard staturo-pondéral et l'hypogonadisme :

Le retard staturo-pondéral et l'hypogonadisme sont parfois rapportés sans que l'étiologie soit bien connue. [1, 2, 3, 5]

2. Association 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. Plusieurs types de tumeurs (cérébrales, pulmonaires, gastriques, thyroïdiennes et hématologiques) ont été rapportés, avec une mention particulière pour certaines tumeurs cérébrales (astrocytome, gliome, sarcome...). [48, 56, 106]

L'âge moyen d'apparition de ces néoplasies internes est la troisième décennie ce qui est plus tardif par rapport à l'apparition de cancers cutanés au cours du XP mais plus précoce pour l'apparition de cancers chez la population normale. [3]

L'association du XP à des néoplasies internes reste un sujet de controverse vu le nombre limité de malades dans les différentes études ce qui ne permet pas une approche épidémiologique avec une statistique forte, [2] mais le déficit immunitaire rapporté chez certains sujets XP peut jouer un rôle dans l'augmentation de la progression tumorale, [2] ainsi que le déficit en NER qui peut accélérer l'apparition de NI [23] dont la survenue reste liée à des facteurs environnementaux propres à chaque individu pour la simple raison qu'on n'a pas une prédisposition d'un tissu spécifique. [3]

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. [19]

4. Complications ORL :

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

La surdité de perception est une autre manifestation de la sphère ORL et elle peut survenir indépendamment de tout autre signe neurologique. [56, 104, 107]

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]

5. Complications osseuses :

L'expression osseuse de XP est surtout d'ordre biologique avec l'apparition dans des cas rares des troubles de minéralisation osseuse comme ostéomalacie et rachitisme.

Parmi les manifestations osseuses du XP subsiste aussi la présence de tumeurs osseuses : ainsi des cas de tumeur à cellules géante de l'os et même d'ostéosarcome ont été décrites. [109, 110, 111, 112]

6. Complications infectieuses et hémorragiques :

On doit cependant noter la fréquence des infections cutanées surtout chez les sujets négligés, et la possibilité d'hémorragies, parfois mortelles qui surviennent sur des ulcérations néoplasiques profondes. [113]



*Formes
cliniques*



Les différents groupes de complémentation montrent une hétérogénéité clinique qui correspond en fait à une hétérogénéité génétique. Les groupes de complémentation ne diffèrent que par une expression avec plus ou moins de précocité et de gravité des mêmes manifestations cliniques.

I.FORMES CLINIQUES SELON LA GRAVITE

Vu l'absence d'étude biologique, en pratique on peut répartir la maladie selon trois formes cliniques pour déterminer le pronostic. Ainsi, la forme grave correspond au groupe A et certains du groupe C, la forme variante aux groupes F et variant et la forme intermédiaire aux groupes B, C, D, E et G.

	Grave	Intermédiaire	variante
Age de début	<12 mois	Intermédiaire Dépend de la photoprotection	>4 ans
Mode de début	Photophobie, érythème persistant	Photophobie rarement érythème persistant	éphélides
Photophobie	La première manifestation ophtalmologique	Présente mais moins grave	N'est perceptible que pour une forte luminosité
Age de diagnostic	2 ans	4 ans	7 ans
Age de la première tumeur	<10 ans	Dépend de la photoprotection	20-30 ans
Estimation de la survie	15 ans	Age adulte	>40 ans

Tableau 5: Particularités cliniques selon la forme de XP. [5]

Les tunisiens XPA présentent un tableau clinique qui correspond à la forme intermédiaire de la maladie, ce même groupe du XP mais cette fois japonais présente un tableau sévère ce qui correspond à la forme grave de la maladie ; ceci montre l'importance d'étude génétique pour bien classer les malades et avoir une corrélation phénotype-génotype exacte. [26, 51]

Le groupe XPC est le plus fréquemment rapporté dans le bassin méditerranéen. [1] Ceci est affirmé par l'étude génétique réalisée en Tunisie sur 54 patients qui a montré une prédominance relative de ce groupe. [51]

Certes, la forme intermédiaire du XP est prédominante dans notre contexte, le groupe XPC fait partie de cette forme et il est fréquent dans les pays méditerranéens, mais une étude génétique à l'échelle nationale est nécessaire pour prouver tous ces données.

II. LES ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES

A. Néoplasies internes[2, 3, 23, 48, 56, 106]

Elles ne sont pas rapportées avec une grande fréquence mais leur incidence est 10-20 fois plus élevée que dans la population générale. Il s'agit surtout de tumeurs cérébrales (gliome, astrocytome et sarcome) mais aussi de tumeurs médullaires, de leucémie, d'ostéosarcome, d'adénocarcinome de pancréas, de sarcome testiculaire ; de cancer pulmonaire, gastrique, thyroïdien et ovarien.

B. Maladies de réparation de l'ADN

Le syndrome de Cockayne (SC) et la trichothiodystrophie (TTD) sont deux maladies autosomiques récessives se caractérisant par une photosensibilité par altération dans le système de NER.

1. Le complexe XP/SC :

Le syndrome de Cockayne se caractérise par 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'œil, poïkilodermie, cancers cutanés) et les anomalies rétiniennes et somatiques du SC (retard mental, spasticité, nanisme, hypogonadisme sans dysplasie du squelette). [23, 28, 80]



Fig. 36: Patient de 6 ans atteint du XP/CS complexe : aspect cachectique typique du syndrome de Cockayne. [55]

2. Le complexe XP/TTD :

La TTD se caractérise 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. [41, 80]

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). [80]

3. Autres associations :

Plusieurs cas d'associations rare avec des pathologies aussi disparate l'une que l'autre, ont été décrits :

- ❖ Un cas de XPA associé à des lésions de psoriasis confirmé par biopsie cutanée.
- ❖ Un cas de XP associé à une hypoplasie de la moelle osseuse. [114]
- ❖ Deux cas de XP associés à une leucémie myéloïde aigue. [114]
- ❖ Deux cas de XP associés à un syndrome myélodysplasique. [114]
- ❖ Un cas de XP associé à un lupus aigu érythémateux disséminé. [115]
- ❖ Un cas de XP associé à une lèpre. [116]
- ❖ Un cas de XP associé à un autisme et hypoglycémie idiopathique. [117]

Toutes ces associations ont laissé suggérer que XP soit par sa susceptibilité aux différents mutagènes soit par le mode de vie particulier auquel il condamne les malades, pouvait expliqué l'apparition de ces différentes pathologies.

III. FORMES CLINIQUES SELON LE GROUPE DE COMPLEMENTATION [53, 55, 59, 65, 118]

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 significative, 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.



*Prise en charge
thérapeutique*



La prise en charge des patients atteints de XP est lourde et onéreuse. Elle repose essentiellement sur les mesures préventives que représente avant tout la photoprotection, ainsi que sur la détection précoce et le traitement des tumeurs cutanées et ophtalmologiques.

Une assistance médicale et sociale ainsi qu'un soutien psychologique seront indispensables pour les patients et leur famille.

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 ces malades serait d'avoir une « vie nocturne », chose qui est tout à fait irréalisable en pratique. La mise en place de films anti-UV sur toutes les sources naturelles ou artificielles de lumière qui existent dans leur espace de vie est illusoire, car elle ne procurerait qu'une protection partielle et est trop onéreuse.

Pour une telle pathologie, la collaboration entre tous les acteurs impliqués : le malade, le médecin traitant, les médecins spécialistes, le médecin scolaire, le psychologue, l'assistante sociale, les parents, la fratrie et les associations, est une condition capitale. Aussi la mise en place de procédures standardisées de prise en charge et la création de cellules d'écoute et de conseil ainsi que d'un bon accompagnement de ces malades et de leurs familles peut faciliter grandement cette prise en charge qui comporte par l'occurrence plusieurs temps.

I. DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA MALADIE

Le diagnostic de XP doit être suspecté le plus précocement possible dès l'apparition des premiers signes évocateurs de la maladie : photophobie, érythème persistant et dyschromie. Ceci permet d'instituer plus tôt les mesures de photoprotection et donc de ralentir l'évolution de la maladie.

Le diagnostic doit être davantage précoce dans le cas des familles à risque. L'idéal dans ce genre de contexte serait d'avoir recours au diagnostic prénatal.

L'annonce du diagnostic quant à elle doit faire associer les différents membres d'une équipe pluridisciplinaire vu que la prise en charge globale de la maladie XP repose sur une coopération pluridisciplinaire entre dermatologue, ophtalmologue, pédiatre, généticien, neurologue, biologiste, cancérologue, hématologue, chirurgien (neurochirurgien, chirurgien maxillo-facial, chirurgien plasticien), anesthésiste, radiothérapeute, ORL, stomatologue, psychiatre, psychologue, psychomotricien, kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmier, assistant social, orthophoniste, etc.

L'annonce du diagnostic fera donc l'objet d'une consultation dédiée, elle servira à : expliquer le diagnostic, planifier le suivi et le traitement, délivrer une carte ou un certificat attestant du diagnostic (carnet de traitement le cas échéant) au patient et/ou à sa famille, exposer les associations de patients.

Cette éducation thérapeutique 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.

Les associations de patients peuvent grandement contribuer à l'éducation thérapeutique, à l'aménagement du mode de vie et à la compréhension de l'importance de la prévention.

D'ailleurs dès que le diagnostic de XP est suspecté et avant même que le diagnostic soit confirmé ou annoncé, une photoprotection immédiate et draconienne sera instaurée. [128]

II. TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

A. Prise en charge des complications dermatologiques^[1, 5, 6, 23]

Il s'agit essentiellement du traitement de lésions cancéreuses et précancéreuses ainsi que de tumeurs bénignes.

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.

Pour détruire ces lésions, divers traitements ont été proposés. Cependant, la chirurgie reste le traitement à privilégier et à pratiquer le plus tôt possible pour limiter le préjudice lié aux cicatrices.

1. 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. [119]

2. 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. Ils doivent être les plus conservateurs et économes possible en raison de la multiplicité des tumeurs de par l'occurrence de la multiplicité des gestes chirurgicaux qui en découle.

✓ 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 sous anesthésie locale à l'aveugle et n'implique pas obligatoirement une destruction complète de la cible, elle s'adresse, donc, à des lésions bénignes et prémalignes. Elle permet de traiter plusieurs tumeurs au cours de d'une même séance.

✓ 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. L'imiquimod à 5 % topique a aussi été proposé comme traitement préventif ainsi diverses études ont soutenu son aptitude à prévenir les lésions cutanées bénignes et malignes du XP en stimulant le système immunitaire du sujet. Ces résultats et ces hypothèses doivent encore être confirmés par des études plus approfondies.

✓ 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 germinale 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 solaires.

✓ 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.

✓ 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 et que ces dernières aient un potentiel carcinogène.

Certes la plus part des individus XP ne présentent pas de sensibilité anormale aux rayons X thérapeutiques à pleine dose mais il semblerait dernièrement que les cellules des sujets XP-G soient hypersensibles aux rayons X. Ainsi il serait plus judicieux de commencer la radiothérapie, quand elle est indiquée, à petite dose et sur une petite surface cutanée. D'autre part les cancers cutanés chez le XP se caractérisent par leur forte radiosensibilité.

3. 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 4-12 sem.) 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 des complications ophtalmologiques^[1, 23, 42]

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 des collyres de méthylcellulose et même de lentille de contact.

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 ; ensuite kératoplasties, greffes, la radiothérapie externe ou la curiethérapie, pourront être proposé en fonction de type et du siège de la tumeur. D'autres moyens sont également utilisés : 5FU pommade, cryothérapie et l'électrocoagulation.

C. La prise en charge des complications neurologiques [23]

Le traitement des différentes manifestations neurologiques est symptomatique, Il n'existe pas de traitement préventif, sans oublier d'assurer un contrôle neurologique périodique. En effet, l'atteinte neurologique, bien que rare, peut s'installer d'une manière insidieuse et revêtir plusieurs tableaux; des tumeurs cérébrales primitives sont aussi été rapportées.

III. PREVENTION SECONDAIRE

A. Diagnostic précoce ^[5, 6, 23]

Le diagnostic de XP doit être suspecté le plus précocement possible dès l'apparition des premiers signes évocateurs de la maladie : photophobie, érythème persistant et dyschromie, ce qui permet d'instaurer le plus tôt possible des moyens de photoprotection et donc d'améliorer le pronostic cutané et ophtalmologique et de retarder l'apparition de tumeurs malignes et donc de ralentir l'évolution de la maladie.

La surveillance des enfants des familles à risque rentre également dans ce cadre.

B. Education thérapeutique ^[6]

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.

C. Photoprotection ^[1, 4, 5, 6, 23]

Elle est primordiale pour retarder l'apparition des cancers et diminuer leur nombre, 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. Elle n'a par contre aucun effet préventif sur l'atteinte neurologique. Elle repose sur des mesures comportementales et nécessite donc une éducation du malade et de son entourage, avec les recommandations suivantes :

- La photoprotection horaire est primordiale : Proscrire la sortie des enfants entre 8:00h et 18:00h, surtout pendant la saison estivale. Le déplacement ou l'exposition aux rayons solaires entre 10:00h et 16:00h sont strictement interdits.
- L'interdiction des activités en plein air quel que soit leur objectif (sportif, professionnel...)

Le port d'une combinaison permet aux enfants atteints de se déplacer à l'extérieur en plein jour en offrant une protection bien meilleure que les écrans solaires. Une telle combinaison réalisée dans un tissu conçu par la NASA a existé jusqu'au début de l'année 2007. Cependant, depuis, il est difficile de se procurer ces combinaisons dont la fabrication est actuellement suspendue. Il n'existe, donc, à ce jour aucune combinaison anti-UV sur le marché.

L'idéal pour ces malades serait d'avoir une vie nocturne, tout à fait irréalisable en pratique. La mise en place de films anti-UV sur toutes les sources naturelles ou artificielles de lumière qui existe dans leur espace de vie est illusoire, car elle ne procurerait qu'une protection partielle et onéreuse.



Fig. 37: Photoprotection vestimentaire extrême. Pour éviter l'intolérance au réchauffement causé par les tissus à mailles serrées, on peut utiliser des briquettes réfrigérantes sous les vêtements. 1. lunettes de soleil avec verres filtrant les UV ; 2. Tissu à mailles serrées, imperméables aux UV ; 3. Briquettes réfrigérantes ; 4. Gants. [5]

- La photoprotection vestimentaire : Le port de vêtements longs, couvrant toutes les parties du corps, des gants, des chapeaux à bords latéraux larges, foulard et, des lunettes de soleil opaques avec des verres filtrants les UV et des bords latéraux larges est indispensable si le soleil ne peut être totalement évité.
- La pose des filtres anti-UV sur les pare-brises des véhicules, sur les fenêtres des habitations et des salles de classe dans les écoles est souhaitable. Ainsi que dans toutes les salles de consultations et d'hospitalisation où ces patients sont pris en charge.
- L'application de topiques photoprotecteurs externes : Le choix portera sur les produits de haute qualité dont l'efficacité et la stabilité sont prouvées et présentant l'indice de photoprotection solaire le plus élevé : de 50 ou supérieur (classés 50+) sur chaque partie de peau découverte et ce toutes les 2h.

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 étant pratiquement impossible à réaliser surtout dans les pays ensoleillés).

Au total :

Le photoprotecteur idéal devrait :

- Être efficace contre non seulement les UVB mais également les UVA et les infrarouges ;
- Maintenir une protection prolongée dans des conditions normales d'utilisation grâce à sa pénétration et sa fixation dans la couche cornée : substantivité ;

- Etre résistant à l'eau et à l'hypersudation : rémanence ;
 - Etre stable à la lumière et à la chaleur ;
 - Etre acceptable au plan cosmétologique ;
 - Posséder une parfaite innocuité générale (toxicologique et cutanée) ;
 - Posséder une absence de pouvoir irritant, allergisant et photosensibilisant.
- L'adjonction de molécules hydratantes est recommandée vu l'importance de la xérose cutanée (émollients cutanés comme Eucerin 10% Urea Cream, Aquadrate Cream...) [53, 120]
 - L'utilisation des sticks photoprotecteurs sur les lèvres est recommandée.
 - L'efficacité réelle des produits à facteur de protection solaire (FPS) élevé a été évaluée dans différentes études et toutes ont conclués que associés à une photoprotection vestimentaire stricte, ces produits contribués activement à la diminution des lésions cutanés photoinduites.
 - Les lampes et certaines sources lumineuses artificielles doivent être choisies avec soin pour s'assurer qu'elles n'émettent pas d'UV (UVC).
 - La recommandation d'habitation sans patios à ciel ouvert.

D. Détection des lésions cancéreuses et précancéreuses [1, 23]

Un suivi médical régulier à vie est indispensable, à un rythme fonction de la nature et de la sévérité de l'atteinte, et de la thérapeutique suivie en moyenne 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 patients et les parents doivent être impliqués et formés pour la détection de lésions suspectes. Le médecin traitant doit encourager le patient (ou son entourage) à s'auto-examiner fréquemment en s'aidant parfois de photos (mapping cutané) qui seront d'ailleurs utile même au médecin pour apprécier l'évolution de la pathologie et la détections des lésions suspectes.

Les objectifs de ces consultations périodiques seront de :

- Informer les patients sur l'état des connaissances scientifiques et avancées récentes.
- Surveiller l'apparition de complications.
- Surveiller l'efficacité, la tolérance (dépister les effets indésirables) et l'observance du/des traitement(s) prescrit(s).
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de sa famille.
- Accompagner un éventuel projet de grossesse : conseil génétique, diagnostic prénatal.

E. Prévention des tumeurs cutanées par les rétinoïdes^[1,77]

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. [77] Chez l'enfant l'utilisation de ces produits impose une surveillance régulière et stricte de la croissance vu que ces produits induisent un arrêt de la croissance chez l'enfant. C'est pour cela que leur prescription est limitée aux individus XP présentant de multiples cancers cutanés.

Il n'est donc pas possible, à l'état actuel de nos connaissances, d'établir de manière claire les avantages d'un tel traitement.

IV. PREVENTION TERTIAIRE

A. Prise en charge psychologique^[1, 4, 19]

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.

B. Vitamine D[23, 121]

L'adjonction de vitamine D est indispensable comme traitement adjuvant de la photoprotection pour éviter le rachitisme en particulier chez l'enfant (50,000 IU par mois).

C. Anémie

Un bilan biologique standard annuel est souhaitable chez ces enfants qui peuvent présenter des anémies carencielles sévères.

V. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE 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.

A. L'application de l'endonucléase ^[6, 28, 23, 122]

L'application de l'endonucléase vdu 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.

B. La thérapie génique ^[6, 23, 27, 28, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 129]

Elle est l'objectif idéal pour guérir le XP, mais il y'a plusieurs obstacles à surmonter avant que cet idéal devient réalité. La thérapie génique 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 est basée sur la construction de vecteurs de transfert de gènes permettant l'administration de gènes thérapeutiques aux cellules cibles du patient. Elle permet de conférer, par exemple, la capacité aux cellules cibles d'agir comme des réservoirs de protéines thérapeutiques, de modifier les fonctions cellulaires ou les programmes de développement, d'empêcher l'apoptose, de sensibiliser des cellules malades à des agents thérapeutiques, ou d'induire la mort cellulaire. La méthode en 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'encapsulation. 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 :
- ❖ La thérapie génique ex vivo : elle consiste à prélever sur le patient les cellules cibles, à les modifier génétiquement avec le vecteur viral porteur du gène d'intérêt thérapeutique, puis à les réintroduire chez le patient. Cette méthode est utilisée en particulier pour les cellules sanguines qui sont faciles à prélever et à réintroduire
- ❖ La thérapie génique in situ : le vecteur de transfert est directement injecté au sein du tissu cible.

- ❖ La thérapie génique *in vivo* : elle consiste à injecter le vecteur portant le gène d'intérêt thérapeutique directement dans la circulation sanguine, celui-ci devant atteindre spécifiquement les cellules cibles.
- ❖ Vérifier l'intensité et la durée de l'expression du gène thérapeutique ainsi que les éventuels effets secondaires.
- ❖ Ainsi sur cette base 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.

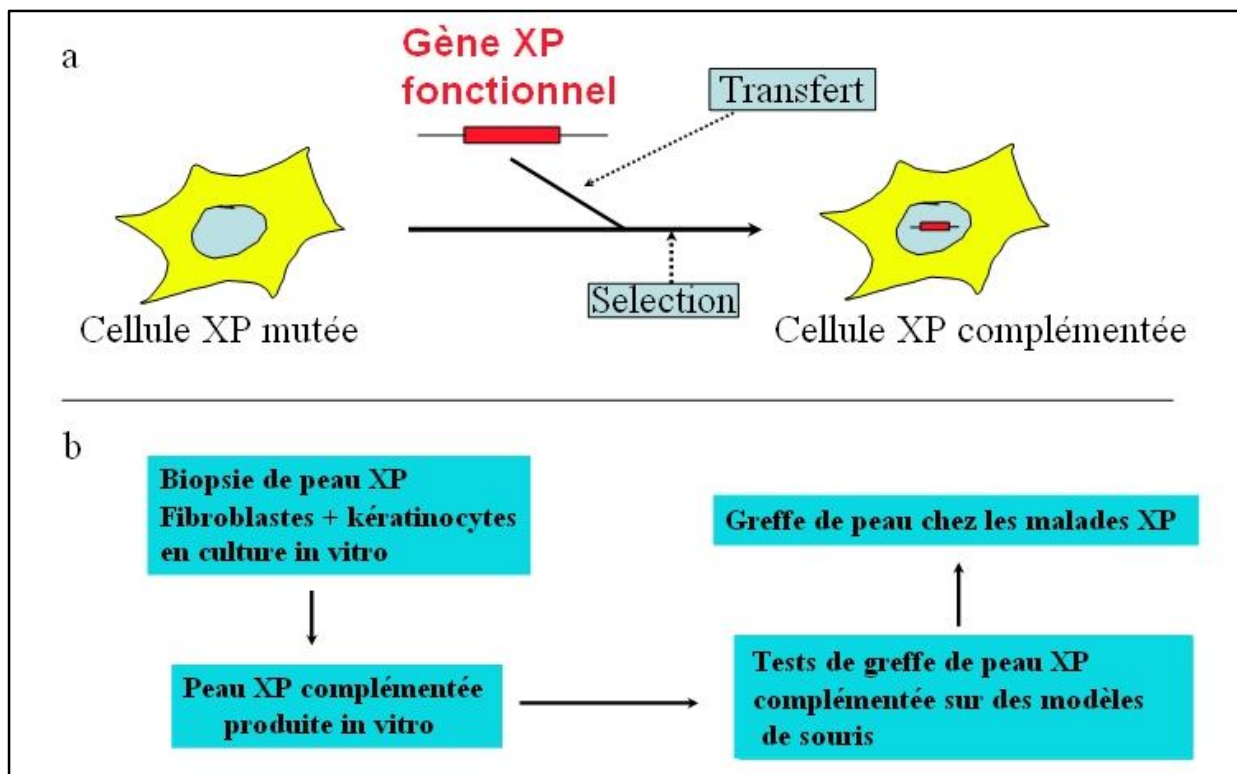


Fig. 38: Principe simplifié de la thérapie génique du XP.

VI. SURVEILLANCE ET EVOLUTION^[6, 23]

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 excrèses 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.

VII. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL ^[1, 4, 6, 19, 23, 76]

Le conseil génétique :

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 détection des porteurs sains dans les familles à risque serait certainement une bonne chose mais n'est hélas disponible que pour XPA et XPC en dehors du contexte des laboratoires de recherche.

Réaliser un arbre généalogique et un dépistage systématique dans l'entourage familial à la recherche de nouveaux cas dans les familles à risque

Le diagnostic prénatal :

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) ; il se fait dès la dixième semaine de grossesse par mesure d'UDS sur amniocentèse ou biopsie de trophoblaste chez le fœtus. Les techniques utilisées sont simples mais les résultats sont tardifs et le risque d'erreur est important si l'UDS est élevé. Il existe peu de laboratoires dans le monde qui pratiquent ce diagnostic.

VIII.ROLE DES ASSOCIATIONS DE MALADES^[23]

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.

De telles associations ne sont pas encore développées dans notre pays, à l'exception de celle de la ville de Laâyoune qui vient d'être créée et dont le champ d'action est limité à cette ville ; de même le système éducatif ne suit malheureusement pas et ne prévoit pas une prise en charge pour ce type de maladie. Mais, il est utile que les familles de malades se constituent en collectif pour défendre leurs intérêts et se sortir, enfin, de l'ombre qui les emprisonne.



Conclusion



En 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, caractérisée par l'apparition des complications dermatologiques sous forme de multiples néoplasies cutanéomuqueuses et des complications ophtalmologiques et neurologiques qui font toute la gravité de la maladie et conditionnent leur pronostic.

Le diagnostic doit être le plus précocement possible, il est aisé sur les manifestations cliniques les 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 multidisciplinaire, médicale paramédicale et sociale avec un suivi régulier et continu pour réduire la morbidité et la mortalité.

A la lumière de ce travail, nous voulons souligner certaines recommandations:

- Comme toute maladie rare la méconnaissance de la pathologie explique en partie son diagnostic tardif au stade de complications ce qui limite l'efficacité de la PEC, d'où l'intérêt d'une sensibilisation auprès des médecins et de la population et d'une éducation sur la maladie à travers l'organisation des campagnes d'information sur les maladies rares et leurs PEC, la sensibilisation sur les risques de la consanguinité.

- L'éviction solaire et le caractère défigurant des néoplasies cutanée et oculaire impliquent une PEC psychologique et sociale de ces malades et de leurs familles.
- 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 du nombre de nouveaux cas par le planning familial ciblé, le conseil génétique, l'identification des hétérozygotes et le diagnostic anténatal.

La thérapie génique reste une perspective d'avenir et une technique prometteuse pouvant constituer un traitement étiologique de cette maladie.



Résumés



RÉSUMÉ :

Titre : Complications de xeroderma pigmentosum chez l'enfant.

Rapporteur : Pr. Fatima JABOUIRIK.

Auteur : Ibrahimi Ahmed.

Mots clés : Xeroderma pigmentosum, Diagnostic, Complications, Traitement, Evolution et pronostic.

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une génodermatose rare et invalidante, autosomique récessive, classé en sept groupes génétiques dit groupe de complémentation XP (classés de A à G), en plus de la forme variante. Elle appartient aux pathologies dues à la déficience du système de réparation de l'ADN par excision de nucléotide. Ce défaut est responsable d'une sensibilité anormalement élevée aux rayons ultraviolets.

Notre travail, consiste à étudier les complications de la maladie ainsi que son profil épidémiologique et à préciser les caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que les particularités de la prise en charge thérapeutique de cette pathologie, cherchant ainsi à améliorer son pronostic par la prévention et la surveillance.

Le tableau clinique se caractérise par des lésions cutanées polymorphes réalisant un aspect poikilodermie-like, une atteinte ophtalmique et une atteinte neurologique de sévérité variable. La précocité d'apparition de diverses complications en particulier les tumeurs cutanées bénignes et surtout malignes, des zones photoexposées de la peau, conditionne le pronostic fonctionnel et vital de cette maladie.

Le diagnostic se base essentiellement sur des critères cliniques et des tests de réparation de l'ADN après exposition aux UV (unscheduled DNA synthesis : UDS).

Sur le plan thérapeutique aucun traitement curatif n'existe pour cette pathologie. La prise en charge de ces patients est essentiellement préventive et symptomatique : elle repose sur la photoprotection totale et rigoureuse, le conseil génétique et le diagnostic prénatal dans les familles à risque. La thérapie génique représente une perspective d'avenir.

Le pronostic du XP reste à ce jour sombre et l'espérance de vie de ces patients est d'autant plus réduite que leur niveau socioéconomique est bas.

SUMMARY :

Title: Complications of xeroderma pigmentosum in children.

Rapporteur : Pr. Fatima JABOUIRIK.

Author : Ibrahimi Ahmed.

Keywords: Xeroderma pigmentosum, Diagnosis, Complications, Treatment, Evolution and prognosis.

The xeroderma pigmentosum (XP) is a rare and debilitating genodermatosis, autosomal recessive, classified into seven groups genetics said group of complementation XP (classified from A to G), and a variant form within this disorder. It belongs to the diseases due to the deficiency in the system of DNA repair by nucleotide excision (NER syndrome). This defect is responsible for an abnormally sensibility to ultraviolet rays.

Our work is to study the complications of the disease and its epidemiological profile and to specify the clinical and investigational characteristics as well as the specifics of the therapeutic management and seeking to improve prognosis by preventing and monitoring features.

Clinically, XP is characterized by polymorphic skin lesions achieving a poikiloderma-like appearance, ophthalmic and neurological damage of varying severity. The early occurrence of various complications particularly benign and malignant skin tumors especially, the light-exposed areas of the skin, determines the functional and vital prognosis of this disease.

The diagnosis is mainly based on clinical criteria and testing of DNA repair after UV exposure (unscheduled DNA synthesis: UDS).

Since there is no curative treatment for this disease. The management of affected patients is primarily preventive and symptomatic: it's based on the full and rigorous photoprotection, genetic counseling and prenatal diagnosis in families at risk. Gene therapy represents a perspective for the future.

However the prognosis of this disease is quite pejorative, the XP is a life-threatening condition and reduce considerably patient's life span.

ملخص

العنوان : مضاعفات الغزيروديرما بيغمونتوزوم عند الطفل.

المشرف : الأستاذة فاطمة جابوريك.

من طرف: أحمد إبراهيمي.

الكلمات الأساسية: الغزيروديرما بيغمونتوزوم ، تشخيص، مضاعفات، علاج ، تطور وتخمين

الغزيروديرما بيغمونتوزوم هو مرض صبغي لا جنسي متتحي قليل الوجود راجع لخلل في إصلاح الحمض النووي الريبوزي ناقص الأوكسجين وهو يتكون من سبعة أصناف بالإضافة إلى النموذج البديل هذا العيب مسؤول عن حساسية عالية بشكل غير طبيعي للأشعة فوق البنفسجية .

يتركز عملنا على دراسة مضاعفات المرض وإبراز خصائصه الوبائية السريرية والمختبرية فضلا عن تحديد الخصوصيات العلاجية والتي تسعى إلى تحسين التنبؤ بالمرض ومراقبة أعراضه .

على المستوى السريري فأعراضه تتجلى في حساسية زائدة لأشعة الشمس تؤدي لظهور أضرار في الجلد والعين بالإضافة إلى خلل بالجهاز العصبي ، فأهم ما يميز المرض هو ظهور مضاعفات جلدية على شكل أورام عديدة ومبكرة بمناطق الجسم المعرضة لأشعة الشمس .

يتم تشخيص المرض بالاعتماد على مظهره السريري و عن طريق اختبار إصلاح الحمض النووي الريبوزي ناقص أوكسجين بعد التعرض لأشعة الشمس.

على مستوى العلاج فلا يوجد علاج يمكن من شفاء المرض بصفة نهائية، فهو يعتمد على الابتعاد الكلي والدائم عن أشعة الشمس بالإضافة إلى نصائح خاصة بعلم الوراثة والتشخيص المبكر للمرض قبل الولادة . أما العلاج المباشر للمورثات فيشكل أملا للمستقبل.

عموما يبقى تكهن هذا المرض سيئا جدا وسنوات الحياة للمرضى الذين يعانون منه محدودة.



Bibliographie



- [1] **Zghal M, Fazaa B, Kamoun M R.** Xéroderma pigmentosum. Elsevier Masson (2006): 1-20.
- [2] **Anne Stary, Alain Sarasin.** The genetics of the hereditary xeroderma pigmentosum syndrome. *Biochimie* 2002;84: 49–60.
- [3] **Laura J. Niedernhofer.** Tissue specific accelerated aging in deficiency. *Mecanisms of ageing and development* 2008; 129: 408- 415.
- [4] **Hebert JC, Lefait JF, Hebert O.** Le xéroderma pigmentosum chez l'enfant mahorais. *Médecine d'Afrique Noire.* 1992 ; 39 (12).
- [5] **Fazaa B, Zghal M, Kamoun MR.** Xéroderma pigmentosum. EMC 98-660-A-10
- [6] **B. FAZAA, M.R. KAMOUN.** Xéroderma pigmentosum. *Ann dermatol venereol* 2003; 130: 69-73.
- [7] **Edourd Ghanassia et Virginie Procureur,** Embryologie: biologie du développement et de la reproduction, pp 398-399 Publié par De Boeck Secundair, 1999.
- [8] **William Larsen,** Antonie Dhem Embryologie Humaine, pp467 -476 Publié par De Boeck Université, 2007.
- [9] **Marieb Elaine N.-** Anatomie et physiologie humaines.- Ch 5 Le système tégumentaire figure 5.1; 8ème édition © Editions du Renouveau pédagogique inc., 2010.-p 172
- [10] **Ann Dermatol Venereol :** Comprendre la peau ; histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. 2005 ; 132 :8S5-48
- [11] **Dadoune JP.** Histologie. Paris : Flammarion, 1990 : 385-402
- [12] **Hernandez M,** Mercier-Fresnel MM. Précis d'esthétique cosmétologique. Paris : Maloine,1992 : 78-136

- [13] **Junqueira LC, Carniro J, OKelley R.** Basic histology. East Norwalk : Appleton and Lange, 1995 : 346-358
- [14] **McKee PH.** Pathology of the skin. London : Gower MedicalPublishing, 1991 : 2-18
- [15] **Mélissopoulos A, Levacher C.** La peau : structure et physiologie. Paris : Tec et Doc Lavoisier, 1998 : 1-100
- [16] **Peyrefitte G.** Biologie de la peau. Paris : Masson, 1997 : 1-78
- [17] **Urmacher CD. Normal skin.**In : Sternberg SS ed. Histology for pathologists. Philadelphia :Lippincott-Raven, 1997 : 25-46
- [18] **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
- [19] **Benkirane L, El Arabi S.** Xeroderma pigmentosum et cavité buccale à propos d'une fratrie. RFOP 2006 ; 1 :112-116.
- [20] **James E. Cleaver.** Xeroderma pigmentosum: the first of the cellular caretakers. TRENDS in Biochemical Sciences 2001; 26.
- [21] **Magnaldo T.** La guerre du NER (nucléotide excision repair). Medecine/science 2004 ; 20 : 268-270.
- [22] **Kaoru Sugasawa.** Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair. Carcinogenesis 2008 ; 29 : 455–465, 2008
- [23] **Kenneth H Kraemer, MD.**xeroderma pigmentosum. GeneReviews 2003; pages: 1-24.

- [24] **Harry Van Steeg, Kenneth Kraemer.** Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. *Molecular medicine today* 1999: 86-94.
- [25] **Huanting Liu et col.** Structure of the DNA Repair Helicase XPD. *Cell* 2008; 133: 801–812.
- [26] **Zghal M. et col.** Xeroderma pigmentosum: manifestations cutanées, oculaires et neurologiques à partir de 49 patients tunisiens. *Tunisie médicale* 2005 ; 83 : 760-763.
- [27] **AvantiKulkarni, David M. Wilson III.** The Involvement of DNADamage and Repair Defects in Neurological Dysfunction. *The American Journal of Human Genetics* 2008; 82: 539–566.
- [28] **Alan R. Lehmann.** DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockaynesyndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* 2003 ;85 : 1101–1111.
- [29] **Claudine L. Bartels, Muriel W. Lambert.** Domains in the XPA protein important in its role as a processivity factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 356: 219–225.
- [30] **Suzanne Rademakers et col.** Xeroderma Pigmentosum Group A Protein Loads as a Separate Factor onto DNA Lesions. *MOLECULAR and cellular biology* 2003, p. 5755–5767.

- [31] **Tanya Stoyanova et col.** The Xeroderma Pigmentosum Group E Gene Product DDB2 Activates Nucleotide Excision Repair by Regulating the Level of p21Waf1/Cip1. *MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY*, Jan. 2008, p. 177–187.
- [32] **Juhong Liu et col.** Defective Interplay of Activators and Repressors with TFIIH in Xeroderma Pigmentosum. *Cell* 2001; 104: 353–363.
- [33] **Qi-En Wang et col.** Ubiquitylation-independent degradation of Xeroderma pigmentosum group C protein is required for efficient nucleotide excision repair. *Nucleic Acids Research*, 2007; 35: 5338–5350.
- [34] **Oh K.S, Imoto K, Boyle J, Khan S.G, Kraemer K.H.** Influence of XPB helicase on recruitment and redistribution of nucleotide excision repair proteins at sites of UV-induced DNA damage, *DNA Repair (Amst.)* 2007;6: 1359–1370.
- [35] **Kannouche P, Stary A.** Xeroderma pigmentosum variant and errorprone DNA polymerases. *Biochimie* 2003; 85: 1123–1132.
- [36] **Anne Stary, Patricia Kannouche, Alan R. Lehmann, Alain Sarasin.** Role of DNA Polymerase η in the UV Mutation Spectrum in Human Cells. *The journal of biological chemistry* 2003; 278: 18767-18775.
- [37] **LeelaDaya-Grosjean, Sarasin A.** The role of UV induced lesions in skin carcinogenesis: an overview of oncogene and tumor suppressor gene modifications in xeroderma pigmentosum skin tumors. *Mutation Research* 2005; 571: 43–56.

- [38] **Cleaver JE, Crowley E.** UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci* 2002; 7:1024-43.
- [39] **Alain Spatz, GiuseppinaGiglia-Mari, Simone Benhamou, Alain Sarasin.** Association between DNA Repair-deficiency and High Level of p53 Mutations in Melanoma of Xeroderma Pigmentosum. *CANCER RESEARCH* 2001; 61: 2480–2486.
- [40] **Brooks PJ.** The 8,5'-cyclopurine-2'-deoxynucleosides: Candidate neurodegenerative DNA lesions in xeroderma pigmentosum, and unique probes of transcription and nucleotide excision repair. 2008; 7: 1168-1179.
- [41] **Alan R. Lehmann.** The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. *Genes&Dev.* 2001 15: 15-23.
- [42] **Rouberol F. et col.** Epithélioma conjonctival chez un enfant de neuf ans porteur d'un xéroderma pigmentosum. *J Fr. Ophtalmol. masson*, 2001; 24, 6, 639-642.
- [43] **Moussala M. et col.** Le xeroderma pigmentosum et ses manifestations oculaires : à propos du premier cas camerounais. *J. Fr. Ophtalmol. Masson*, 2000; 23, 4, 369-374.
- [44] **Ahmet Kutluhan, Mehmet Bekerecioglu, ErcihanGuney, Ahmet Metin.** Otorhinolaryngological aspects of Xeroderma pigmentosum. *AurisNasus Larynx* 1999 ; 26 : 457–466.
- [45] **Moussaid L. et col** Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc. *Ann DermatolVenereol.* 2004; 131 : 29-33.

- [46] **Stary A, Sarasin A.** Le xeroderma pigmentosum. Presse Med 1997; 26: 1992-7.
- [47] **Essouiri Jamila**, thèse présentée en vue de l'obtention de doctorat en médecine de FMPF: Xeroderma pigmentosum (à propos de 13 cas avec revue de la littérature)111-09.
- [48] **Kraemer K. H. ; LEE M. M. ; Scotto J. ;** Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases Archives of dermatology 1987, vol. 123, no2, pp. 241-250
- [49] **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
- [50] **Kraemer KH, Lee MM, Scotto J.** Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol 1987; 123: 241-50.
- [51] **Zghal M. et col.** Particularités u xeroderma pigmentosum en Tunisie. Ann dermtolvenerol 2008 ; 135 :256-266.
- [52] **El Fekihet col.** Etude comparative du XP de forme sévère et de forme intermédiaire. Ann Dermatolvenereol 2007 ; 134 : 7S71-289.
- [53] **M. Zghal, B. Fazaa, M.-R. Kamoun :** Xeroderma Pigmentosum EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie EMC 98-660-A-10

- [54] **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)
- [55] **Kenneth H. Kraemer, Nicholas J. Patronas, Raphael Schiffmann, Brian P. Brooks, Deborah Tamura, and John J. DiGiovanna** : xeroderma Pigmentosum, Trichothiodystrophy, Cockayne syndrome: a complex genotype -phenotype relationship : Neuroscience. 2007 April 14; 145(4): 1388–1396.
- [56] **Kraemer KH, Lutzner MA, Festoff BW, Coon HG**: Xeroderma Pigmentosum : An inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneousneoplasms, and abnormal DNA repair ;Ann Int Med 1974; 80: 221-48.
- [57] **C Geoffrey Woods** : **DNA repair disorders** ; Arch Dis Child 1998;78:178- 184 (February)
- [58] **J. Mazereeuw-Hautier, f. durand, I. Martin, j. Cadet, P.Thomas** ; **Réparatoses et poïkilodermies** congénitales avec photosensibilité : Ann. Dermatol.Venereol. 2007; 134:4S65-4S72-4S65
- [59] **M. Zghal, B. Fazaa, 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
- [60] **Daniel Wallach** : Photodermatologie ; Guide pratique de dermatologie (3ème édition) 2007, Pages 215–230.

- [61] **Jose Malveyh, Susana Puig** ; Dermoscopy of skin tumors in xeroderma pigmentosum ; p144 j am acad dermatol MARCH 2005
- [62] **N.Boutaleb, H.Ouhabi, A.Bourazza, R.Mosseddaq** ; Les manifestations neurologiques du Xeroderma Pigmentosum Revneurol (Paris) 2000 ; 156: 8-9, p 790-793
- [63] **Robert DEGOS**; Dermatologie: les examens complémentaires de XP.720g FLAMMARION MEDECINE-SCIENCE.
- [64] **N. Stone, J. Reed, J. Mahood, N. Hardwick and S. George** ; xeroderma pigmentosum : The role of phototesting ; Br J Dermatol, Volume 143 Issue 3 Page 595-597
- [65] **Bert Vogelstein, Kenneth W. Kinzler**, chapitre 14; The genetic basis of human cancer, chapitre 14; nucleotide excision repair syndrome pp.217-222
- [66] **Jay H. Robbins and Peter G. Burk** : Relationship of DNA repair to carcinogenesis in xeroderma pigmentosum ; cancer research 33 May 1973, p 329-335
- [67] **Jean-François MILLAU** : Test fonctionnel de mesure des activités enzymatiques de réparation de l'ADN par excision resynthèse sur support miniaturisé : mise au point et applications THESE Pour obtenir le titre de docteur de l'université joseph fourier Grenoble 1
- [68] **C. Alapetite** : Sensibilité individuelle aux radiations et réparation de l'ADN:Apport du test des comètes ; Cancer/Radiother 1998 ; 2 : 534-40

- [69] **M. Fourati, B. Fazaa, F.Zaglaoui, N.Ezzine, R.Zermani, M.-R. Kamoun , M. Zghal, N.ElFekih, S.Benjlani, I.Mokhtar** ; Etude anatomoclinique des carcinomes cutanés au cours du xeroderma pigmentosum. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 vol. 130,2S45
- [70] **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 DermatolVenereol2005 ; 132: 9S71-9S279
- [71] **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
- [72] **Ramsay Coltart** “Prenatal diagnosis of Xeroderma pigmentosum, Report of the 1st successful case” Lancet 1974 - pp1109-1112
- [73] **John M. Graham, Jr., Kwame Anyane-Yeboah, AnjaRaams, Esther Appeldoorn, Wim J. Kleijer, Victor H.Garritsen, David Busch, Terri G. Edersheim, Nicolaas G. J. Jaspers** ;Cerebro-Oculo-Facio-Skeletal Syndrome with a Nucleotide Excision–Repair Defect and a Mutated XPD Gene, with Prenatal Diagnosis in a Triplet Pregnancy ; Am. J. Hum. Genet. 69:291–300, 2001
- [74] **D. Adamec, J. Xie, A. Poisson, E. Broussolle, S. Thoboisa**: Xeroderma pigmentosum: A rare cause of chorea; Revue Neurologique Volume 167, Issue 11, November 2011, Pages 837–840

- [75] **Sikandar G. Khan et col.** XPC initiation codon mutation in xeroderma pigmentosum patients with and without neurological symptoms. DNA repair 2009; 8: 114–125.
- [76] **HensinTsaot 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.
- [77] **Zghal M. et col.** Xéroderma pigmentosum : particularités cliniques et génétique d'une famille dont tous les membres sont atteints. Annales de dermatol-vénérol 2003 ; 130 :31-36.
- [78] **MameThiernoDieng, Suzanne OumyNiang, Jean-Marie Dangou, Bassirou Ndiaye,** Service de dermatologie, BP 3001, Hôpital A.-Le Dantec, Dakar, Sénégal. Xeroderma pigmentosum: report of 6 cases in Dakar. Bulletin du Cancer. 2001 ;88 : 199-202.
- [79] **Kraemer KH, Slor H.** Xeroderma pigmentosum. ClinDermatol 1984; 2: 33-69.
- [80] **K.H. Kraemer et col.** Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: A complex genotype–phenotyperelationship. From basic science to clinical disease, neuroscience 2007; 145: 1388-1396.

- [81] **H. Ben Salah, M. Bahri, H. Turki, M. Abdelmoula, M. Frikha, J. Daoud** : Radiothérapie des cancers cutanés au cours du xeroderma pigmentosum ; Cancer/Radiothérapie Volume 15, Issue 5, August 2011, Pages 400–403
Dossier "Radiobiologie" (1re partie), coordonne par Eric Deutsch
- [82] **OyaKocabalkan et col.** Malignant melanoma in xeroderma pigmentosum patients: report of five cases. European Journal of Surgical Oncology 1997; 23:43-47.
- [83] **Lynch HT, Fusaro RM, Johnson JA.** Xeroderma pigmentosum – complementation group C and malignant melanoma. Arch Dermatol 1984; 120: 175-9.
- [84] **Bories N.** Dermoscopy of fully regressive cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2008; 158: 1224-9.
- [85] **Bhatia S.** Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma. Cancer 1999; 86: 2014-20.
- [86] **Bernard Naafs, ValeskaPadovese:** Rural dermatology in the tropics; Clinics in Dermatology Volume 27, Issue 3, May–June 2009, Pages 252– 270; Tropical Dermatology: Part III
- [87] **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

- [88] **R.A. Touzri, Z. Mohamedb, E. Khalil, M.-B. Ilhem, M. Insaf, F. Bassima, M.O. Amel:** Tumeurs oculopalpébrales malignes dans le xeroderma pigmentosum : aspects cliniques et thérapeutiques ; Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 135, Issue 2, February 2008, Pages 99–104
- [89] **R.A. Touzri, Z. Mohamed, E. Khalil, M.-B. Ilhem, M. Insaf, F. Bassima, M.O. Amel :** Tumeurs oculopalpébrales malignes dans le xeroderma pigmentosum : aspects cliniques et thérapeutiques; Annales de dermatologie et de vénéréologie (janvier 2008) 135, 99—104
- [90] **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.
- [91] **Levy Gabriel, Salmon A, Dendale R, Lumbroso L, Sastre X, DESJARDINS L ;** J. Fr. Ophtalmol. Vol. 28, Hors Série 1, 2005-1S122 ;11 1 Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie communications affichées oeil et génétique
- [92] **D.Sellami, Y.Elloumi, M.Mseddi, Y.Aloulou, ZBen Zina, J.Feki, A.Zahaf ;** Les manifestations ophtalmologiques du xeroderma pigmentosum ;
Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 vol. 130, 2S44
- [93] **Renard G, Lelievre A, Bierent P :** xeroderma pigmentosum : à propos de 1 cas. *J. Fr. Ophtalmol.* Avril 2002 Vol.25 ; Num. 5, p.337-340

- [94] **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 FrOphtalmol, 2001; 24
(6): 639-42.
- [95] **Johnson M. W. ; Skuta G. L. ; Kincaid M. C. ; Nelson C. C. ; Wolter
J. R. :** malignant melanoma of the iris ; archive of ophtalmology 1989
vol.107 Num.3 p.402-407
- [96] **M. Moussala, F. Behar-Cohen, F. D'Hermies :** les manifestations
ophtalmologiques du xeroderma pigmentosum : 1er cas camerounais ; J
Fr Ophtalmol, 2001; 23, (4) p.369-374
- [97] **Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K.** Oculocutaneous
manifestations in xeroderma pigmentosum. Br J Ophthalmol, 1994; 78 :
295-7.
- [98] **Gaasterland DE, Rodrigues MD, Moshell AN.** Ocular involvement in
xeroderma pigmentosum. Ophthalmology, 1982; 89: 980-6.
- [99] **Paridaens A, McCartney A, Hungerford J.** Premalignant melanosis of
the conjunctiva and the cornea in xeroderma pigmentosum. Br J
Ophthalmol, 1992; 76 :120-2.
- [100] **Aoyagi M, Morishima N, Yoshino Y, Imagawa N, Kiyosawa M, Ito
M et al.** Conjunctivalmalignantmelanomawith xeroderma pigmentosum.
Ophthalmologica, 1993; 206 : 162-7.

- [101] **Saidj K ; J.** Manifestations oculaires du Xeroderma Pigmentosum : à propos de 18 cas. Fr. Ophtalmol. Vol. 28, Hors Série 1, 2005 ; 1S277, 111e Congrès de la Société Française d'Ophtalmologie communications affichées œil et génétique
- [102] **AyakoMuto, Akira Matsui, YoshiakiSaito,HirokoIwamotoa, Kaori, Kaneko, KaoriMasukoa, Yuri Chikumaru KazuyoSaito, Seiji Kimura:** Laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum ; Brain and Development ,Volume 27, Issue 8, December 2005, Pages 598–601
- [103] **GUY s. Kenyon, john b. Booth, deepak k. Prasher** and Peter rudge : neuro-otological abnormalities in Xeroderma pigmentosum with particular reference TO DEAFNESS ; Brain (1985), 108,771-784
- [104] **N.S. Longridge** :Audiological assessment of deafness associated Xeroderma pigmentosum. J. Laryngol. Otol. 90 (1976), pp. 539–551.
- [105] **W Vermeulen, J Jaeken, N G Jaspers, D Bootsma, and J H Hoeijmakers** .Xeroderma pigmentosum complementation group G associated with Cockayne syndrome.Am J Hum Genet. 1993 July; 53(1): 185–192
- [106] **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.
- [107] **Ahmet Kutluhan , Mehmet Bekereciog, Ercihan Gu"ney, Ahmet Metin** : Oto-rhino-laryngological aspects of Xeroderma pigmentosum :Auris NasusLarynx 26 (1999) 457–466

- [108] **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
- [109] **A, Rai D K :** Rekha giant cell tumour of the tibia with XERODERMA PIGMENTOSUM.Journal of Clinical and Diagnostic Research 2007 December ; 1 : 529-532.
- [110] **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
- [111] **L.Zakraoui, R.Gharbi ;** Trouble de la minéralisation osseuse au cours du xeroderma pigmentosum ; La presse médicale, 29 août- 5 septembre 1987, 16, Num. 28
- [112] **O.BoudgheneStambouli, A.Belbachir :** Xeroderma pigmentosum et manifestations osseuses ; Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 vol. 130, 2S53-2S167
- [113] **Robert DEGOS;** Dermatologie: les complications de XP.720g Flammarion medecine-science.
- [114] **S.P.Salob, D.K.H.Weeb, D.J.Atheerton** A child with xeroderma pigmentosum and bone marrow failure : British journal of dermatology 1992 ; 126 ; 372-374

- [115] **Hananian, J.; Cleaver, J. E** : Xeroderma pigmentosum exhibiting neurological disorders and systemic lupus erythematosus. *Clin.Genet.* 17: 39-45, 1980.
- [116] **Kishore Yellumahanthi**, A case of xeroderma pigmentosum with Hansen's disease ; *j am acad dermatol* march 2004 (posters382) ; P-100
- [117] **S.G.Khan, H.L.Levy, R. Legerski, E.Quackenbush, J. T.Reardon, S.Emmert, A.Sancar, L.Li, T. D.Schneider, J. E. Cleaver, K. H.Kraemer** :Xeroderma pigmentosum group C splice mutation associated with autism andhypoglycinemia. *J. Invest. Derm.* 111: 791-796, 1998
- [118] **A. Mamada, K. Miura, K. Tsunoda, I. Hirose, M. Furuya and S. Kondo**: Xeroderma pigmentosum variant associated with multiple skin cancers and a lung cancer. *Dermatology* 184 (1992), pp. 177–181.
- [119] **Manganoni**. Importance of self examination in the earliest diagnosis of multiple primary cutaneous melanomas: a report of 47 cases. *J Eur AcaddermatolVenerol* 2007; 21: 1333-6.
- [120] **I. Tausch, K. Bohnsack, A. Scholermann, F. Rippke, J. Gassmtiller** ; Efficacy of Eucerin 10% Urea Cream and Aquadrate Cream in the treatment of xeroderma ; Therapy S234 Posters
- [121] **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.

- [122] **Yarosh D. et col.** Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in XP: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 926-9.
- [123] **Maria C.N. Marchetto, Ricardo G. Correa, Carlos F.M. Menckb, Alysso R. Muotri.** Functional lentiviral vectors for xéoderma pigmentosum gene therapy. *Journal of Biotechnology* 2006; 126:424–430.
- [124] **Bernerd F, Asselinau D, Sarasin A, Magnaldo T.** Reconstruction invitro de peau de patients atteints de xeroderma pigmentosum. *Medecine/science* 2001 ; 17 : 1330-2.
- [125] **Magnaldo T, Sarasin A.** Xeroderma pigmentosum: from symptoms and genetics to gene-based skin therapy. *Cells tissues organs* 2004; 177: 189-198.
- [126] **Vailly J, Ortonne J P, Meneguzzi G.** Thérapie génique cutanée : acquis et perspectives. *médecine/sciences* 2000 ; 16 : 1371-7.
- [127] **Maria Carolina N. Marchetto et col.** Gene transduction in skin cells: Preventing cancer in xeroderma pigmentosum mice. *PNAS* 2004; 101: 17759–17764.
- [128] **Rime BELFQUIH** : thèse présentée en vue de l'obtention de doctorat en médecine de la FMPR; Xeroderma pigmentosum et cancers cutanes chez l'enfant à propos d'un cas.
- [129] **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

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل أصحاء مرضي هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 210

**COMPLICATIONS DE XERODERMA PIGMENTOSUM
CHEZ L'ENFANT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Ahmed IBRAHIMI

*Né le 18 Novembre 1984 à Ouezzane
Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Xeroderma pigmentosum – Diagnostic – Complications –
Traitement – Evolution et pronostic.

JURY

Mr. A. BENTAHILA Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mme. F. JABOUIRIK Professeur de Pédiatrie	RAPPORTEUR
Mme. F. MANSOURI Professeur d'Anatomie Pathologique	} JUGES
Mme. S. EL HAMZAOU Professeur de Microbiologie	