

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 89

**LES ACTUALITES THERAPEUTIQUES
DU XERODERMA PIGMENTOSUM CHEZ L'ENFANT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Meryame BOULARHLARH

Née le 01 Janvier 1986 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Xéroderma 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

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie Embryologie

}

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ
الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية 32



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 ADNIAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Janvier, Février et Décembre 1987
Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie



Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI 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
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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA 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 Taïbi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

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

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

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. BENJAAFAR Nouredine
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. 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

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

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

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie



Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
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. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

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

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. EL OTMANY Azzedine
 Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie



Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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

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*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 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. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 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. 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. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
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 Ibtissam
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*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

(mise en disposition)



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

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*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane*
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Pr TAHIRI My El Hassan*

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. ARKHA Yassir

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*

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Neuro-chirurgie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufik*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
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. ZOUAIDIA Fouad

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



Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSAGHIR Mustapha*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Mise à jour le 13/02/2014 par le

Service des Ressources Humaines





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 ma très chère mère

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,
la source de tendresse et l'exemple du dévouement
qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer
ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé
de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance
et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants
suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*

A mon très cher père

*Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire,
pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et ma formation.*

*Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect
et ma profonde reconnaissance.*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer
ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère
que tu trouveras ici dans ce modeste travail
le fruit de tant de sacrifices.*

*Que Dieu te protège et t'accorde santé,
longue vie et bonheur.*

A mes sœurs Mahassine et Asmae

*L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien
et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,
et la profonde affection.*

*Que dieu vous protège et vous assure une bonne santé
et une longue et heureuse vie.*

A mes nieces et neveux, mes bouts d'choux

Lina, Rime, Jad et Ali

Vous êtes ma source de bonheur, je vous aime tant

*A la mémoire de mes grands parents
paternels et Maternels*

A ma tante Kafili

*Tu n'as pas cessé de me soutenir, rassuré et de m'encourager
durant ces années ...*

*Quoique je puisse te dire, ça ne sera jamais en mesure
d'exprimer ce que tu représente pour moi.*

*Pour ton aide si précieuse et ta sympathie, je t'offre ce travail
et j'espère qu'il saura te remercier comme il se doit.*

A mes chers oncles, , a mes tantes

A mes cousins et cousines,

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

A ma meilleure amie Bochra,

*Ma sœur et ma confidente, qui a toujours été présente
pour moi, pour sa générosité, sa bonté, sa gentillesse
et toutes ces belles choses
qui la rendent spéciale et unique. Merci bouchra
d'être ce que tu es, merci d'être mon amie.*

*J'espère que tu seras au Maroc le jour de ma soutenance
car ta présence compte énormément pour moi .*

*A mes amies :, Ahlam , Latifa, Meryem, Nadia , Ouassima ,
Sara , Zaynab ,Mouna
et tous ceux ou celles que j'aurais omis de citer*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées,
vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A toutes mes nouvelles amies du centre de reprographie al ma arifa
Amina, Rachida , Nezha , Hayat , Fadoua*

En témoignage de mon affection et respect



Remerciements



A notre maître le Président de thèse
Monsieur le Professeur A. BENTAHIL A
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. LABOUIRIK
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,

À notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur O.CHOKAÏRI
Professeur d'histologie embryologie

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.



Liste des abréviations



ADN	:	Acide DésoxyriboNucléique
AGT	:	AlkylGuanine alkylTransférase
AT	:	Ataxie-Télangiectasie
ATM	:	ataxia telangectasia mutated
ATR	:	AT-related protein
BER	:	Base Excision Repair
CS	:	Syndrome de Cockayne
DPN	:	Diagnostic PréNatal
DR	:	Direct Repair
HAS	:	Haute Autorité de Santé
HR	:	Homologous Repair
HRR	:	Homologous Recombination Repair
kDa	:	Kilo Dalton
MMR	:	Mismatch Repair ou réparation des mésappariements
NER	:	Nucleotide Excision Repair
NHEJ	:	Non-Homologous End-Joining
PGD	:	Diagnostic Génétique Préimplantatoire
TTD	:	Trichothiodystrophie
UV	:	Ultra Violet
XP	:	Xeroderma Pigmentosum
XPA	:	Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation A (et de même pour XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG etXPV)
XPAC	:	Xeroderma Pigmentosum group A Complementing
MRN	:	Complexe protéique constitué des trois molécules Mre11, Nbs1 et Rad50
CPDs	:	Dimères de pyrimidines ou cyclobutane pyrimidine dimers
6-4 PPS	:	Photoproduits 6-4
L'EMG	:	Electro Myo Gramme
IRM	:	Imagerie par Résonnance Magnétique
UDS	:	Unschedduled
DNA	:	Synthesis



Sommaire



INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : MÉCANISMES DE RÉPARATION DE L'ADN	4
I. LES DOMMAGES DE L'ADN	5
1. Structure de l'ADN	5
2. Lésions de l'ADN	7
3. Agents incriminés	11
II. MÉCANISMES DE RÉPARATION DE L'ADN	13
1. Réparation directe de l'altération	15
2. Réparation par recombinaison de l'ADN	17
3. Excision Réparation	21
III. MÉCANISME DE RÉPARATION DE L'ADN PAR NER	29
1. Reconnaissance et ouverture de la double hélice	30
2. Incision du fragment contenant la lésion	36
3. Resynthèse et ligation du nouveau fragment	37
CHAPITRE II : XERODERMA PIGMENTOSUM	38
I. HISTORIQUE	39
II. ÉPIDÉMIOLOGIE	41
III. SYMPTOMATOLOGIE	47
1. Symptomatologie générale	47
2. Évolution au cours du temps	48
a. Manifestations cutanées	48
b. Manifestations ophtalmologiques	56
c. Manifestations neurologiques	59
IV. DIAGNOSTIC	61
1. Stratégie diagnostique	61
2. Diagnostic clinique	62
a. La peau	62

b. Les yeux.....	63
c. Le système nerveux.....	63
d.Cancers	64
3. Tests biologiques.....	65
a.Tests fonctionnels.....	66
b.Tests de génétique moléculaire	69
4. Données Histologiques	71
a.Biopsie cutanée :	71
b.Examen anatomopathologique des lésions neurologiques	75
5. Autres méthodes.....	75
V.DIAGNOSTIC DES PATIENTS XP-V :	79
VI.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	79
A.Pathologies causées par un défaut de la réparation de l'ADN	80
B. Autres pathologies.....	84
VII.DIAGNOSTIC PRENATALE.....	86
VIII. LES FORMES CLINIQUES	87
A.Formes cliniques selon la gravité.....	87
B. Les associations pathologiques.....	88
1.Néoplasies internes	88
2.Maladies de réparation de l'ADN	89
a.Le complexe XP/SC :	89
b.Le complexe XP/TTD :	91
c. Autres associations :	91
C.Formes cliniques selon le groupe de complémentarité	92
IX. COMPLICATIONS	95
A. Complications dermatologiques.....	95
1.Tumeurs bénignes :	95
2.Lésions précancéreuses :Kératose actinique	97
3.Tumeurs malignes	97

B.Complications ophtalmologiques	107
C.Complications neurologiques	113
D.Complications selon le groupe de complementation	116
E.Autres Complications	118
1. Le retard staturo-pondéral et l'hypogonadisme:	118
2. Association à des néoplasies internes :	118
3. Complications bucco-dentaire :	119
4.Complications ORL :	120
5. Complications osseuses :	120
CHAPITRE III. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	121
I.INTRODUCTION	122
II.EVALUATION DES LSIONS	123
III.PROTECTION CONTRE LES LSIONS, TRAITEMENTS PREVENTIFS	125
1. Prévention des lésions primaires.....	125
a.Stratégie préventive.....	125
b.Photoprotection	126
2. Prévention des complications secondaires	130
IV.PRISE EN CHARGE DES LSIONS, TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES.....	132
1. Prise en charge des lésions cutanées.....	132
2. Prise en charge des complications ophtalmologiques	141
3. Prise en charge des complications auditives	142
4. Prise en charge des complications neurologiques.....	142
5. Tableau récapitulatif	142

V.SURVEILLANCE	133
1. Suivi des lésions.....	144
2. Environnement.....	145
3.Évaluation des parents à risque.....	146
VI.THERAPIES EN INVESTIGATION	136
1. Utilisation topique de la T4 endonucléase.....	147
2. Thérapie génique.....	149
3. Approches de thérapie génique ciblée: Utilisation des méganucléases pour la correction des cellules XPC	154
4. Effets potentiels des adjuvants de la réparation de l'ADN	156
5. Utilisation de cellules pluripotentes induites (iPSC) comme agents de thérapie génique	157
CONCLUSION	162
RÉSUMÉS	165
BIBLIOGRAPHIE	169



Introduction



Le Xeroderma Pigmentosum, en latin "derme sec et pigmenté", est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée par une sensibilité accrue aux UV et à la lumière du soleil. Sans une protection totale et efficace, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau, des brûlures, des troubles de la pigmentation et développent inévitablement des lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers.

Parce que les rayons UV endommagent l'ADN de toutes les cellules qui y sont exposées, l'existence de systèmes de réparation de ces lésions est indispensable à la survie cellulaire.

Chez les personnes atteintes de XP, ce processus de réparation de l'ADN fonctionne mal car les gènes qui le contrôlent sont porteurs d'une mutation transmise de manière héréditaire. Les dégâts causés par l'ADN non réparé s'accumulent et entraînent des modifications des cellules qui deviennent rapidement cancéreuses. Certains patients présentent également une dégénérescence neurologique progressive probablement due aux lésions sur l'ADN causées par le métabolisme oxydatif tuant les cellules différenciées du système nerveux.

Plus précisément, Xeroderma Pigmentosum constitue un groupe de maladies. Plusieurs protéines et donc plusieurs gènes sont impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN défaillant chez les patients souffrant de XP. En fonction du gène muté et donc de la protéine défaillante, huit groupes de complémentations ont été identifiés, de XPA à XPG, et le groupe variant XPV.

A l'heure actuelle, Il n'existe pas encore de traitement curatif permettant de soigner les malades souffrant de XP. En l'absence de traitement, la prise en charge repose essentiellement sur les mesures préventives représentées surtout par la photoprotection, ainsi que sur la détection précoce et le traitement des tumeurs cutanées et ophtalmologiques. Le quotidien de ces « enfants de la lune » privés de soleil est alors conditionné par la maladie qui leur impose un mode de vie contraignant : pas de sorties sans protection intégrale contre les UV, cheveux longs et frange protectrice, lunettes de soleil, crème solaire toute les deux heures, pas de Coca ni de café (potentiellement cancérigènes), filtres anti-UV aux fenêtres de la maison, de la voiture, de l'école, et la lune comme seul soleil lors de leur rares sorties, nocturnes.

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

Enfin, même si le XP est une maladie rare, des traitements spécifiques sont en cours d'investigation. Ils offrent la perspective d'une mise à disposition de nouvelles thérapeutiques dans les années à venir, l'espoir d'une vie meilleure pour les 3000 à 4000 patients atteints à travers le monde.

Chapitre I
Mécanismes de réparation
de l'ADN

I. LES DOMMAGES DE L'ADN

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

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

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

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

1. Structure de l'ADN

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

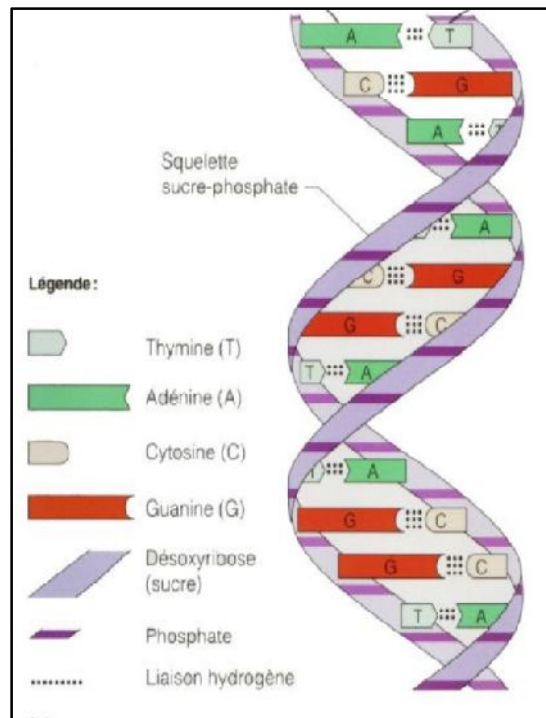


Figure 1: Structure de l'ADN [1]

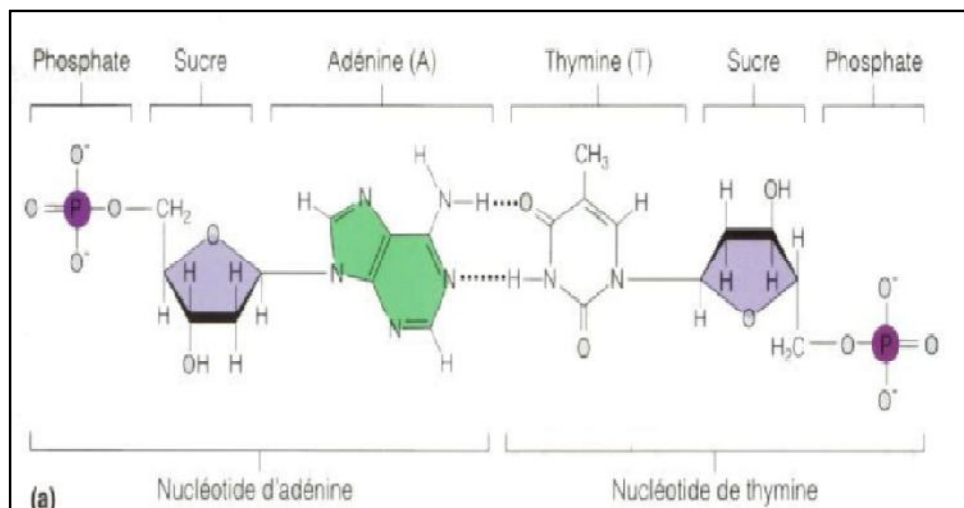


Figure 2: Exemple d'une paire de base, ici A-T [1]

2. Lésions de l'ADN

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

Différents types de lésions peuvent être retrouvés sur la structure de la molécule. Les lésions majoritaires sont issues de l'excision ou de la désamination des bases (Figure 3A, flèches bleues), du métabolisme oxydatif (Figure 3A, flèches vertes) ou de l'alkylation des bases (Figure 3A, flèches rouges). D'autres lésions (Figure 3B) sont des adduits plus ou moins volumineux issus de la réaction des bases avec des agents exogènes ou endogènes, par exemple les rayonnements ultraviolets.

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

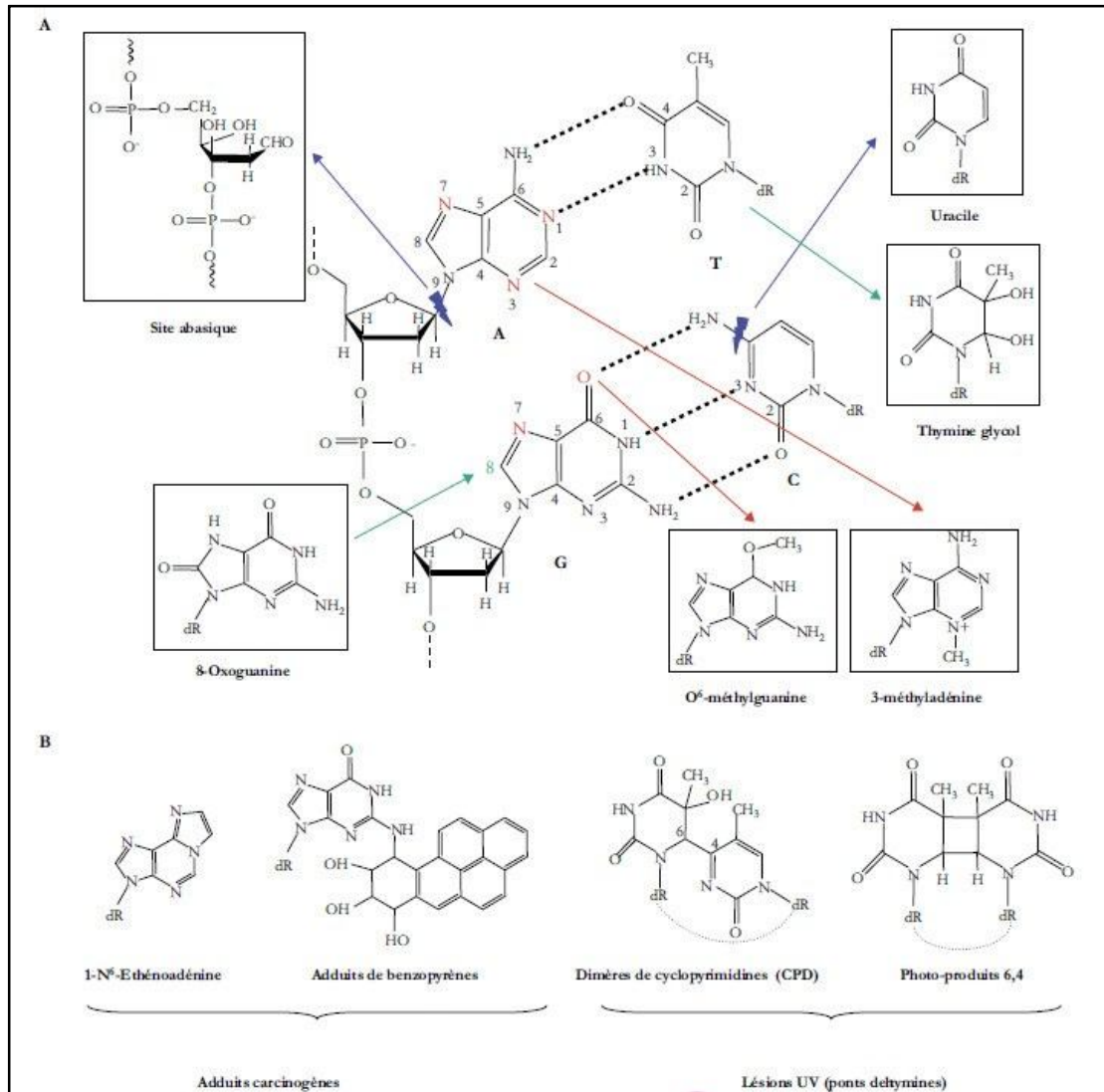


Figure 3: Principales lésions de l'ADN [2]

a. Mésappariement de bases

Il arrive que les bases puriques ou pyrimidiques soient mal incorporées au moment de la réplication. Une Adénine peut alors être associée à une Cytosine ou une Thymine à une Guanine. Ces lésions ne sont généralement pas provoquées par des agents exogènes.

b. Dépurination / Dépyrimidation

A pH acide, la liaison N-Glycosidique qui relie une base et un sucre peut se rompre. Une base est alors manquante, le site vacant est dit site AP, site apurique ou apyrimidique (Figure 3A). De manière générale ces lésions sont dues à des agents endogènes et les dépurinations sont plus fréquentes (10 000 par génération) que les dépyrimidations (20 par génération).

c. Désamination

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

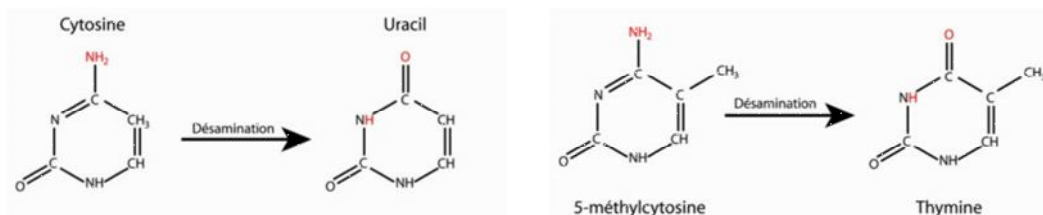


Figure 4: Désamination d'une Cytosine en Uracile
et d'une 5-méthylcytosine en Thymine [3]

d. Réaction d'addition de molécules exogènes

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

e. Erreur de méthylation

La méthylation de l'ADN est une modification de l'une des quatre bases azotées (la cytosine le plus souvent) de l'ADN. Cette modification consiste en l'ajout d'un groupement méthyle (-CH₃) à la place d'un atome d'hydrogène. Ceci est un phénomène épigénétique normal et indispensable au fonctionnement cellulaire. Cependant une erreur de méthylation, également appelée méthylation adduit, peut entraîner une distorsion de la double hélice voire une cassure de l'ADN. Des erreurs de méthylation se réalisent souvent au niveau des îlots CpG et participent ainsi à la régulation de l'expression du gène.

f. Liaison covalente (formation de dimères de pyrimidines)

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

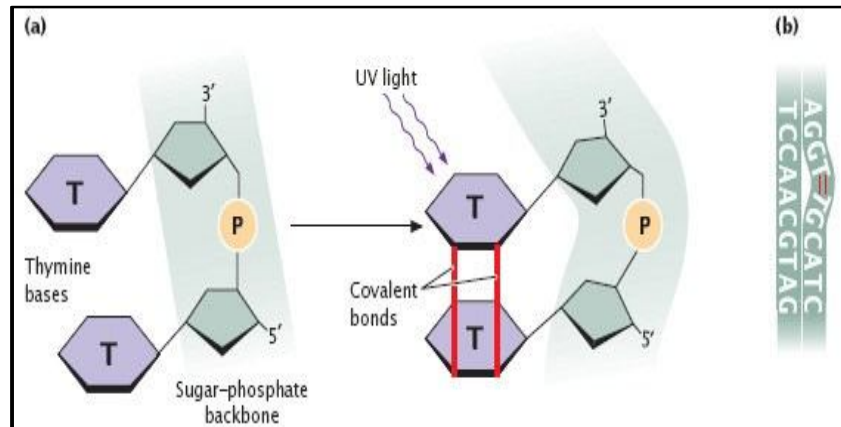


Figure 5: Dimère de Pyrimidine formé sous l'action des rayons UV (a)

Formation du dimère (b) ADN déformé

g. Lésion oxydative

Les espèces réactives oxygénées ($^{\circ}\text{O}_2^-$, H_2O_2 et $^{\circ}\text{OH}$), qui peuvent être exogènes ou endogènes, sont susceptibles de provoquer des oxydations de bases. L'oxydation de la guanine conduit à la formation d'un superoxydant très réactif, rarement à l'état libre. Ces altérations participent au vieillissement cellulaire.

3. Agents incriminés

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

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

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

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

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

II.MECANISMES DE REPARATION DE L'ADN

Parce que l'ADN est le support de l'information génétique au sein de chacune des cellules vivantes, il est primordial, pour la survie de tout organisme vivant, de préserver son intégrité et sa stabilité. En effet, l'ADN est sujet à de nombreuses agressions qui peuvent entraîner des lésions qui, lorsqu'elles ne sont pas réparées, sont susceptibles de provoquer des mutations potentiellement pathologiques. Plus précisément il a été montré qu'une cellule pouvait subir jusqu'à 1 million de modifications de son ADN par jour [4].

Par ailleurs, en plus des dommages causés par l'environnement de la molécule (agents exogènes et endogènes), des anomalies peuvent être rencontrées suite au processus de réplication pendant la division cellulaire. Le taux d'erreurs (ajout de mauvais nucléotides) commis par l'ADN polymérase responsable de la réplication est un facteur déterminant du nombre de mutations spontanées dans un organisme. Bien que l'enzyme soit capable de repérer et corriger un grand nombre de ces erreurs, quelques mutations sont issues d'une telle anomalie.

Afin de garantir la conservation de l'information et donc l'intégrité de l'ADN, les cellules ont élaboré plusieurs systèmes moléculaires capables de détecter et réparer les dommages, qu'ils soient causés par l'environnement ou par des erreurs de réplication.

Des défauts de ces mécanismes de réparation sont à l'origine d'un certain nombre de maladies qui présentent des tableaux cliniques et physiopathologiques très variables mais qui partagent certaines caractéristiques et notamment la prédisposition au cancer (Tableau 2). Parmi ces pathologies, Xeroderma Pigmentosum est une maladie caractérisée par une sensibilité accrue à la lumière du soleil causée par un défaut du système de réparation de l'ADN endommagé par les rayons UV.

La Figure 6 présente les principaux mécanismes moléculaires impliqués dans la réparation de l'ADN. Ces mécanismes de réparation sont spécialisés dans la réparation de lésions spécifiques, ils sont décrits dans la suite de ce chapitre.

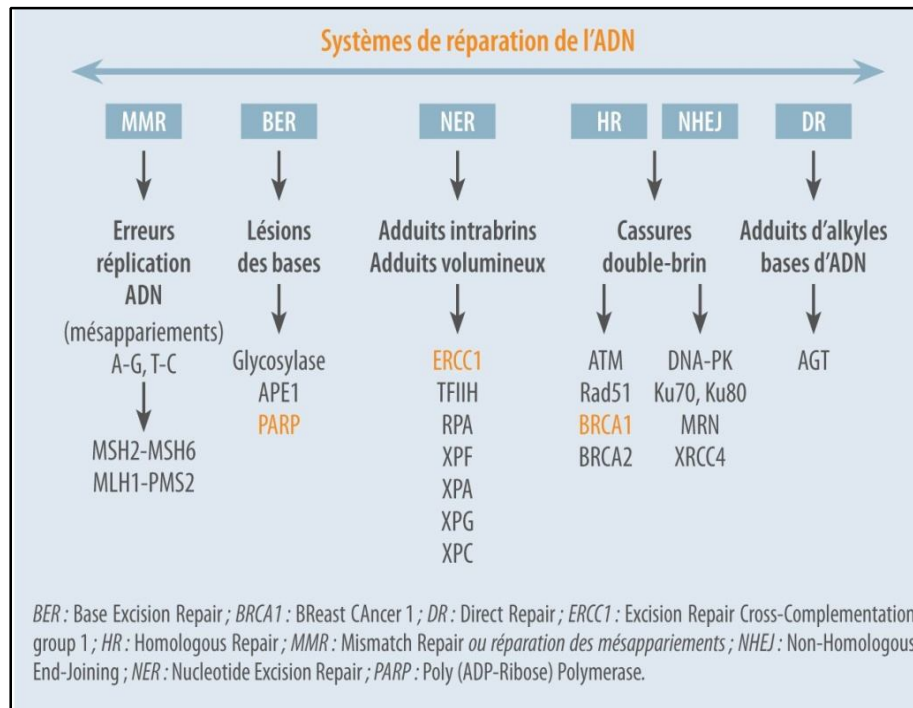


Figure 6: Systèmes de réparation de l'ADN

1. Réparation directe de l'altération

a. Méthylation des Guanines

Ce mécanisme est spécialisé dans la réparation des adduits (O^6 -méthylguanines en particulier). L'enzyme AlkylGuanine alkylTransférase (AGT) catalyse le transfert du groupement méthyle de l'oxygène en position 6 de la guanine sur l'une de ses cystéines (Figure 7). Cette réaction est irréversible et inactive l'AGT qui est rapidement ubiquitinylée et dégradée par protéolyse.

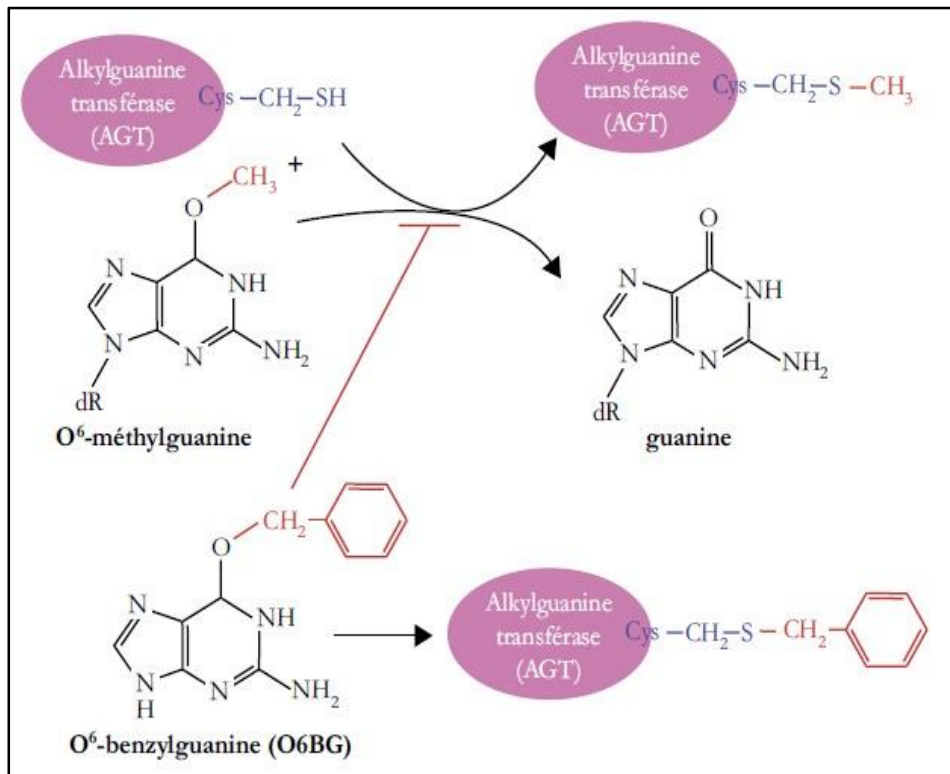


Figure 7: Réparation de l'ADN par réversion directe [2].

b. Photoréactivation :

Certains dommages de l'ADN provoqués par l'exposition aux rayons UV sont pris en charge par des enzymes photoréactives, les photolyases.

Les photolyases sont des protéines de 55-65 kDa liées de manière non covalente à 2 cofacteurs. Elles ont une affinité pour leur type de dommages respectifs et agissent en présence de photons de longueurs d'ondes comprises entre 350 et 450 nm.

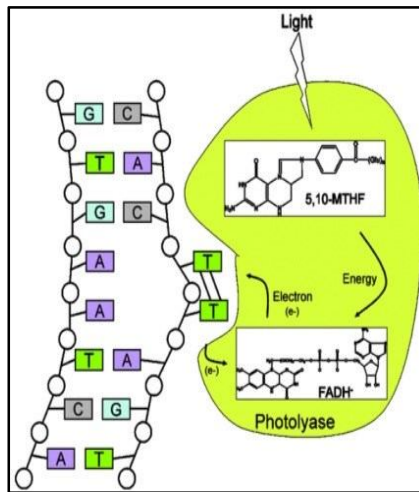


Figure 8: Photoréactivation [3]

En se liant au dommage, la photolyase le fait « pénétrer » dans son site actif. La 5,10-MTHF absorbe alors un photon d'UV et transfère l'énergie d'excitation au cofacteur catalytique FADH⁻. Le FADH⁻, dans son état excité, transfère un électron au dimère de pyrimidines, ce qui provoque le clivage du double lien. L'électron revient au radical flavine pour régénérer le FADH⁻. Une fois que le dommage est réparé, la photolyase ne présente plus d'affinité et se détache du site.

2. Réparation par recombinaison de l'ADN

Ces mécanismes de réparation interviennent lorsqu'il y a cassure double brin de la molécule d'ADN. La lésion est reconnue par des molécules type ATM (ataxia telangectasia mutated) et ATR (ATrelated protein).

Il est à noter que la protéine ATM porte le nom de la pathologie qu'elle provoque lorsqu'elle est inactivée : l'ataxie télangectasie, maladie caractérisée notamment par une prédisposition au cancer et par une hypersensibilité aux radiations ionisantes et aux agents induisant des cassures double brin de l'ADN.

Il existe deux grandes voies de recombinaison de l'ADN (Figure 9): la recombinaison homologue, qui est un mécanisme assez lent du fait qu'il utilise le chromosome homologue non endommagé pour assurer une réparation fidèle de la lésion, et la recombinaison non homologue ou réparation par jonction d'extrémités (Non Homologous end-joining, NHEJ), beaucoup plus rapide mais dont le manque de fidélité peut conduire à l'insertion ou à la délétion de quelques nucléotides au moment de la jonction.

La Figure 9 résume schématiquement les mécanismes moléculaires de ces 2 voies de recombinaison à partir d'une cassure de la molécule d'ADN double brin.



a.Réparation par recombinaison homologue (Homologous Recombination Repair, HRR)

Cette voie de recombinaison consiste à utiliser la séquence homologue sur le chromosome non endommagé comme « modèle » pour la synthèse du nouveau brin (Figure 9).

Cette voie implique le recrutement du complexe MRN constitué des trois molécules Mre11, Nbs1 et Rad50 au niveau des extrémités de la cassure. La phosphorylation de ce complexe par ATM stimule son activité 5'-3'exonucléasique et permet la formation de deux extrémités simple brin 3' protrusives qui sont immédiatement protégées par recouvrement de RPA.

Rad51, en collaboration avec ses paralogues (Rad51B, C, D, XRCC2 et XRCC3), Rad52 et Rad54, qui forment des nucléofilaments autour de ces mêmes extrémités, permet le déplacement de RPA. Ces étapes sont dépendantes des protéines Brca1 et Brca2.

Par son activité recombinase, Rad51 permet ensuite les étapes de reconnaissance de la séquence homologue sur la chromatide soeur et l'invasion de brin. La nouvelle synthèse de brin est induite à l'extrémité 3' de chaque brin et s'étend au-delà de l'endroit de la lésion. Elle donne naissance à une structure intermédiaire appelée jonction de Holliday dont la particularité nécessite l'action d'enzymes spécifiques, les résolvas, pour permettre la restauration des deux fragments d'ADN originaux.

b. Réparation par recombinaison non homologue (Non-Homologous-End-Joining, NHEJ)

Ce mécanisme, majoritaire chez l'Homme, consiste, après reconnaissance de la lésion, à « rabouter » les extrémités double brin de l'ADN générées par la cassure (Figure 9).

Un complexe protéique se lie à la molécule d'ADN au niveau de ces extrémités, ce qui permet de maintenir la cohésion entre les deux brins qui doivent être joints. Ce complexe est constitué de l'ADN-protéine kinase ou DNA-PK comprenant une sous-unité catalytique (DNA-PKcs) appartenant à la même famille de sérine/thréonine kinase qu'ATM et ATR et les molécules Ku80 et Ku70, auquel vient se fixer le facteur Artemis.

Le facteur Artemis est phosphorylé par la DNA-PKcs, ce qui active son activité 3'et 5' exonucléasique nécessaire à la « préparation » des extrémités d'ADN avant ligation par le complexe XRCC4-ligase IV qui est chargé de restaurer la continuité de la double hélice.

Cette voie est plus rapide mais génère des erreurs d'insertion ou de délétion de quelques bases qui rendent la ligature d'extrémités non homologues très mutagène.

3.Excision Réparation

a.Réparation des mésappariements (MisMatch Repair, MMR)

La présence de bases mal appariées provient le plus souvent d'erreurs d'incorporation par les ADN polymérases répliquatives. Une partie de ces erreurs est corrigée par l'activité de relecture 3'-5' des polymérases, le reste est pris en charge par le système MMR.

Chez l'homme, l'hétérodimère MSH2-MSH6 (ou MutSa), (ou MSH2-MSH3 dans le cas de petites insertions ou délétions) reconnaît l'anomalie et déclenche le mécanisme de MMR.

L'hétérodimère MSH2-MSH6 subit un changement de conformation permettant le recrutement d'un autre hétérodimère constitué des molécules MLH1 et PMS2.

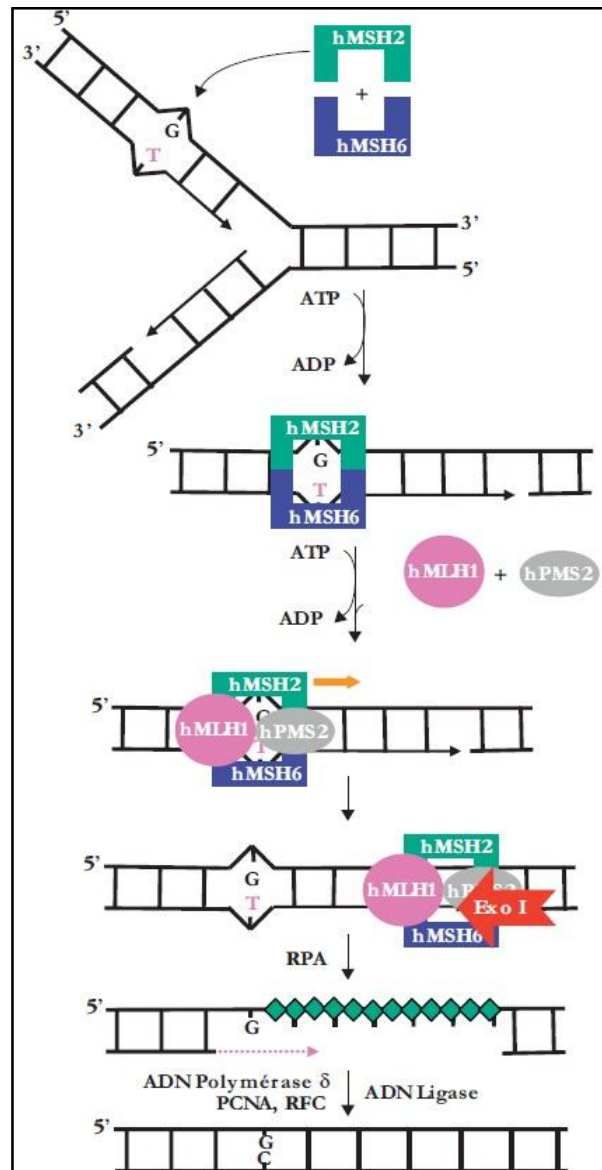


Figure 10 : Mécanisme de la réparation des mésappariements de bases [2]

Le complexe [MSH2-MSH6]-[MLH1-PMS2] est capable de glisser sur l'ADN à distance du mésappariement et de digérer le brin contenant l'erreur à partir d'une interruption de l'ADN jusqu'au mésappariement (ici G-T).

En effet, le complexe [MSH2-MSH6]-[MLH1-PMS2] est capable de discerner le brin contenant la base incorrecte grâce à la présence d'interruptions de brins à distance de la lésion, soit au niveau des fragments d'Okazaki du brin retardé, soit au niveau de l'extrémité 3'OH libre du brin direct.

A partir de ces interruptions, une activité exonucléasique 5'-3', ou 3'-5', permet la dégradation du brin contenant le mésappariement. La molécule RPA recouvre le simple brin pour empêcher sa dégradation par les nucléases.

Une nouvelle synthèse est effectuée et la continuité de l'ADN est restaurée par une ligase.

b. Réparation par Excision de Bases (Base Excision Repair, BER)

Ce mécanisme de réparation de l'ADN intervient principalement dans la réparation des lésions oxydatives liées au métabolisme cellulaire, mais prend aussi en charge les cassures simple brin induites par les rayonnements ionisants.

Dans le système BER, des glycosylases spécifiques enlèvent de l'ADN les bases azotées endommagées. Les sites apuriniques/apyrimidiques sont excisés, et l'intervalle simple brin (de 1 à 8 nucléotides) est comblé par une ADN polymérase. Ce système répare principalement les adduits de petite taille (alkylation, oxydation et désamination) et quelques mésappariements pouvant provenir de dommages chimiques ou de l'incorporation erronée d'uracile dans l'ADN (U/G, T/G et peut-être C/C).

Deux voies de synthèse sont décrites pour la correction du dommage (Figure 11) :

- La « short patchBER », voie majoritaire, consiste simplement au remplacement du nucléotide manquant par l'ADN polymérase β en association avec le facteur XRCC1. L'ADN ligase 3 prend ensuite en charge la restauration de la continuité du brin d'ADN.
- La « long patchBER », voie minoritaire, implique la synthèse de plusieurs nucléotides (deux à six nucléotides après la lésion) par la polymérase β en association avec la molécule PCNA. Cette voie induit la formation d'un chevauchement de brin ou flap qui est éliminé spécifiquement par l'endonucléase FEN1 (flap endonuclease). L'ADN polymérase β est également capable d'assurer cette étape d'élongation qui est stimulée par PARP de manière FEN1-dépendante. Enfin, l'ADN ligase 1 restaure la continuité du brin d'ADN.

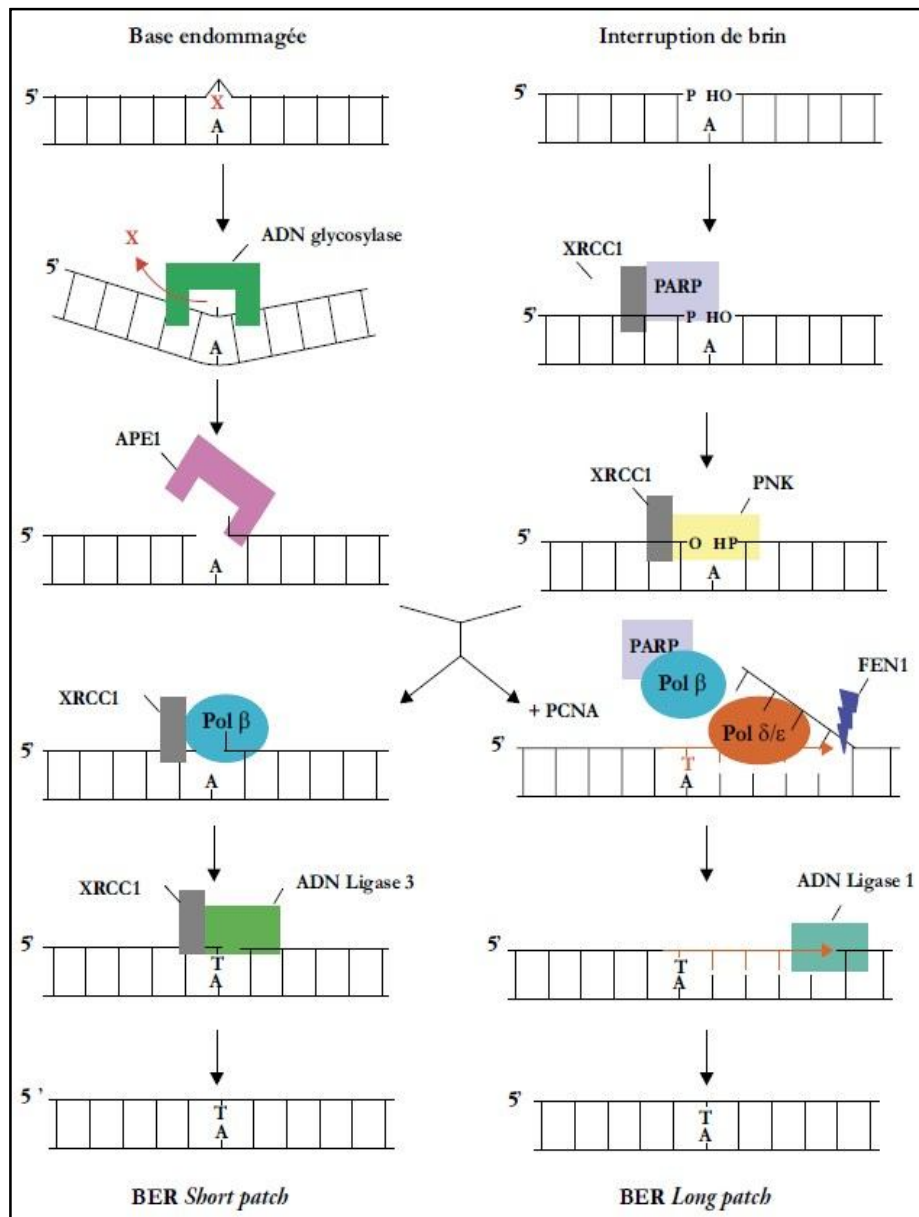


Figure 11 Mécanisme de la réparation par excision de bases (BER) [2].

c. Réparation par excision de nucléotide (Nucleotide Excision Repair, NER)

Le mécanisme de réparation de l'ADN par excision de nucléotide est le mécanisme d'intérêt de ce travail puisqu'il s'agit du mécanisme défaillant chez les patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum. Ce mécanisme est brièvement présenté dans ce chapitre mais est décrit plus précisément dans le chapitre suivant qui lui est dédié.

Le système NER est un système de réparation de l'ADN très polyvalent, il répare une grande variété de lésions qui déforment la double hélice d'ADN, qui interfèrent avec l'appariement des bases ou qui bloquent les fourches de réplication et de transcription.

L'existence de ce mécanisme est probablement liée à la réparation des lésions de l'ADN induites par les rayonnements ultraviolets de la lumière solaire, plus précisément les dimères de pyrimidines ou cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs) et les photoproduits types (6-4PPs) (6-4 photoproducts), mais ce système est également capable de reconnaître une grande variété d'adduits volumineux induits par des carcinogènes d'origine environnementale ou médicamenteuse.

Le système NER est composé d'un grand nombre de protéines qui œuvrent en synergie pour une réparation optimale de l'ADN endommagé. Parmi plus de 25 protéines impliquées dans ce mécanisme, on retrouve les protéines XP (groupes A à G, Tableau 2), dont la déficience provoque le Xeroderma Pigmentosum, maladie récessive rare.

Tableau 2 facteur impliqués dans le NER

Facteurs	Fonction	Voie	
XPA	Reconnaissance et vérification de la lésion	TC-NER GG-NER	+
XPB/ERCC3	Maintient de l'ouverture de la double hélice	TC-NER GG-NER	+
XPC	Reconnaissance de la lésion	GG-NER	
XPD/ERCC2	Maintient de l'ouverture de la double hélice	TC-NER GG-NER	+
XPE/DDB2	Reconnaissance de la lésion	GGR-NER	
XPF/ERCC4	Nucléase (coupure en 5')	TC-NER GG-NER	+
XPG/ERCC5	Nucléase (coupure en 3')	TC-NER GG-NER	+
XPV/PolH	Polymérase	TC-NER GG-NER	+

Le système NER possède deux voies d'initiation de la réparation selon l'endroit où se trouve la lésion (régions transcrites ou non) :

La voie du NER liée à la transcription (Transcription Coupled Nucleotid Excision Repair: TC-NER) qui est induite par la présence de lésions au niveau des régions transcrites de l'ADN.

La voie du NER du génome global (Global Genome Nucleotid Excision Repair: GG-NER) qui permet la réparation des lésions de l'ADN indépendamment de leur localisation dans le génome.

Dans les deux cas, la détection d'une lésion entraîne la cassure simple brin à quelques nucléotides de part et d'autre de la lésion. Ces cassures libèrent le fragment contenant la lésion. La discontinuité est comblée par les ADN polymérases δ et ϵ . Une ligation, par l'ADN ligase III, termine la réparation.

Seules, les étapes de reconnaissance de la lésion varient entre les deux voies:

- **GG-NER** : Le complexe XPC-hHR23B reconnaît la distorsion de l'ADN associée à la lésion
- **TC-NER** : Le mécanisme est induit par l'arrêt de la progression de l'ARN polymérase II au niveau de la lésion sur le brin transcrit et fait intervenir deux facteurs spécifiques, CSA et CSB.

III.MECANISME DE REPARATION DE L'ADN PAR NER

La Figure 12, ci-après, présente l'ensemble des mécanismes de réparation de l'ADN par excision de nucléotide et met en évidence les deux phases de reconnaissance de la lésion propres à chacune des deux voies, TC-NER et GG-NER. La suite chronologique des événements et le rôle des différents facteurs impliqués dans ce mécanisme sont décrits dans la suite de ce chapitre.

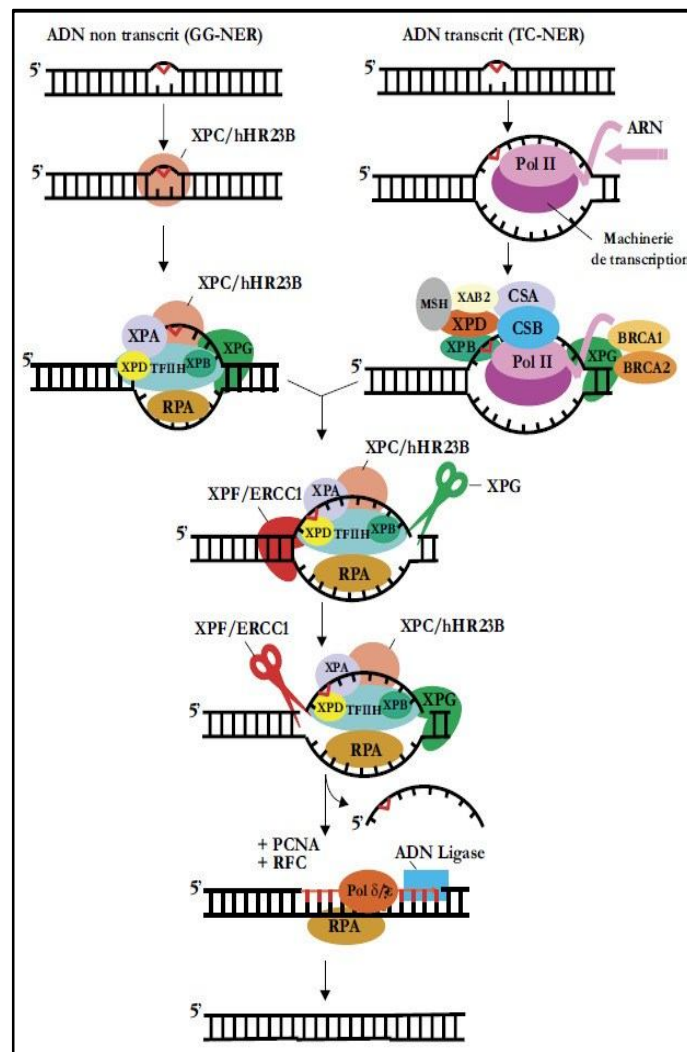


Figure 12 Mécanisme de réparation par excision de nucléotides (NER) [2].

Après reconnaissance de la lésion par l'une ou l'autre voie, le maintien de l'ouverture de la double hélice d'ADN est assuré par les deux hélicases XPD (polarité 3'-5') et XPB (polarité 5'-3') faisant partie de la dizaine de facteurs du complexe TFIIH. La lésion devient ainsi accessible aux autres facteurs du NER et permet le recrutement du complexe XPA-RPA et de l'endonucléase XPG. XPA reconnaît et vérifie la présence de la lésion, RPA (constitué d'un trimère) se lie à l'ADN simple brin non endommagé. XPG incise le brin endommagé en 3' de la lésion. Dans un deuxième temps, l'endonucléase XPF, en association avec le facteur ERCC1, réalise la coupure de l'ADN endommagé en 5' de la lésion et libère un fragment de 24 à 32 bases. L'ADN polymérase (XPV/PolH) et l'ADN ligase III sont alors recrutées pour effectuer une nouvelle synthèse de brin et restaurer la continuité de l'ADN.

1. Reconnaissance et ouverture de la double hélice

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

XPA. Le produit du gène XPA joue un rôle crucial dans les deux voies du NER, à un stade très précoce du mécanisme de réparation puisqu'il est impliqué dans la reconnaissance de la lésion. En effet, XPA est une protéine de liaison à l'ADN présentant une plus grande affinité pour l'ADN endommagé. Différents types de lésion à l'ADN tel que 6-4PPS (Photoproduits) et CPDs sont reconnus par XPA dont l'affinité est généralement corrélée au degré de distorsion de la double hélice d'ADN, causée par la lésion.

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

XPC. XPC est un facteur spécifique du NER global du génome (GG-NER). Dans le GG-NER, le complexe XPC-HR23B est responsable de l'étape de reconnaissance de la lésion, illustrant la première association entre des protéines de réparation et l'ADN endommagé. En plus de l'activité d'ouverture à proximité du dommage, XPC pourrait aider à la réparation de dommages oxydatifs de l'ADN. Il présente une haute affinité pour la molécule d'ADN, simple brin comme double brin, avec une préférence pour l'ADN endommagé par les rayons UV [5].

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

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

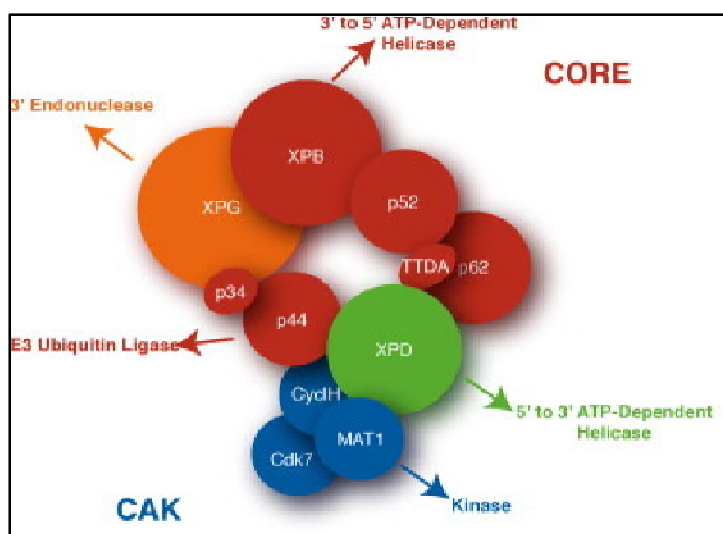


Figure 13: Modèle du complexe TFIIH (6)

Le complexe multiprotéique TFIIH est composé d'un corps à 7 sous-unités associé à un module CDKactivating Kinase (CAK) à 3 sous-unités.

Trois sous-unités enzymatiques sont retrouvées dans le TFIIH : deux hélicases ATPdépendantes XPB et XPD et la kinase Cdk7.

Xeroderma pigmentosum (XP), le syndrome de Cockayne (CS) et la trichothiodystrophie (TTD) sont des maladies génétiques provoquées par des mutations des sousunités,XPB, XPD et TTDA.

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

En effet TFIIH est un facteur de transcription/réparation de l'ADN. Son action dans le NER, est assurée par un ensemble de sous-unités protéiques et notamment par les hélicases XPB et XPD. Ces hélicases sont composées de 7 motifs hélicases conservés (walker motif I, Ia, II,III, IV, V, et VI) et leur structure est organisée en deux domaines d'helicase (HD1 etHD2).

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

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

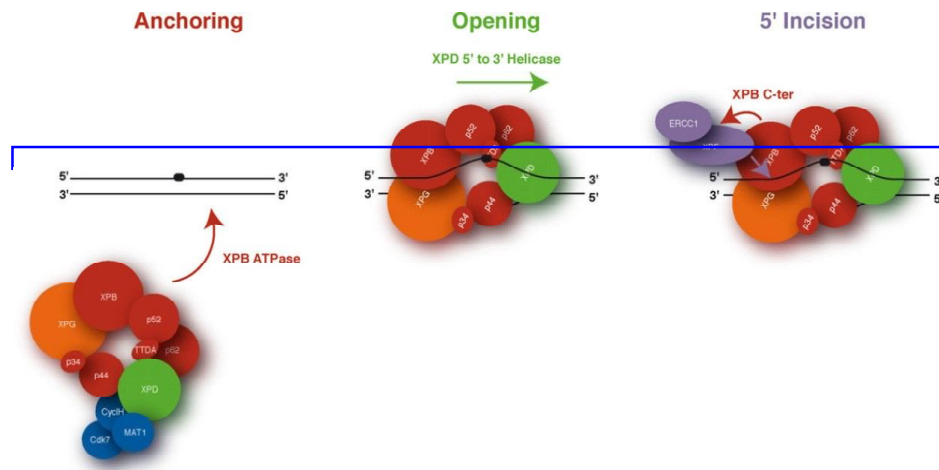


Figure 14: Etapes du NER assurées par TFHII [6]

Pendant la première étape, TTDA stabilise p52 dans le TFIIH et p52 stimule l'activité ATPase de XPB ce qui aura pour conséquence l'accrochage de TFIIH à l'ADN (Figure 15). Pendant la deuxième étape p34 stabilise p44 qui stabilisera l'activité hélicase pour ouvrir l'ADN (Figure 15).

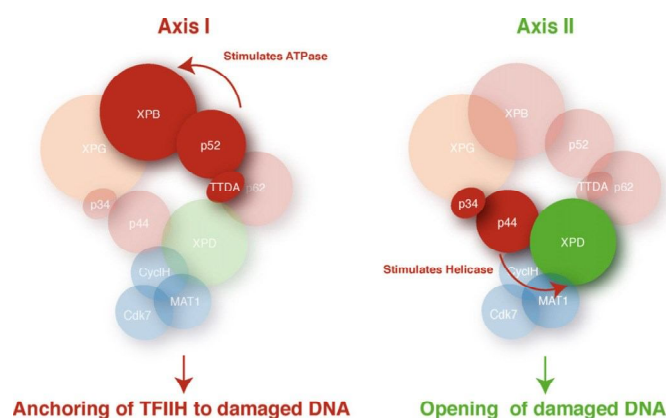


Figure 15 Etapes d'accrochage (« anchoring ») et d'ouverture (« opening ») assurées par TFIIH [6]

XPB. XPB comporte deux motifs hélicase en plus des 7 motifs conventionnels (Figure 16) ; un motif conservé spécifique (RED) retrouvé entre les domaines HD1 et HD2 et un domaine Thumb qui se détache du HD2 pour se lier à l'ADN indépendamment de la séquence. Le rôle proposé pour XPB dans le NER passe par de nombreux changements conformationnels impliquant une hydrolyse d'ATP pour conduire à un rapprochement stérique du RED et du Thumb permettant ainsi l'accrochage du TFIIH à l'ADN (Figure 15).

XPB est également impliqué dans l'étape d'incision en 5' par ERCC1-XPF qui par un mécanisme inconnu abouti à une déphosphorylation de l'acide aminé C-terminal de XPB (Figure 16).

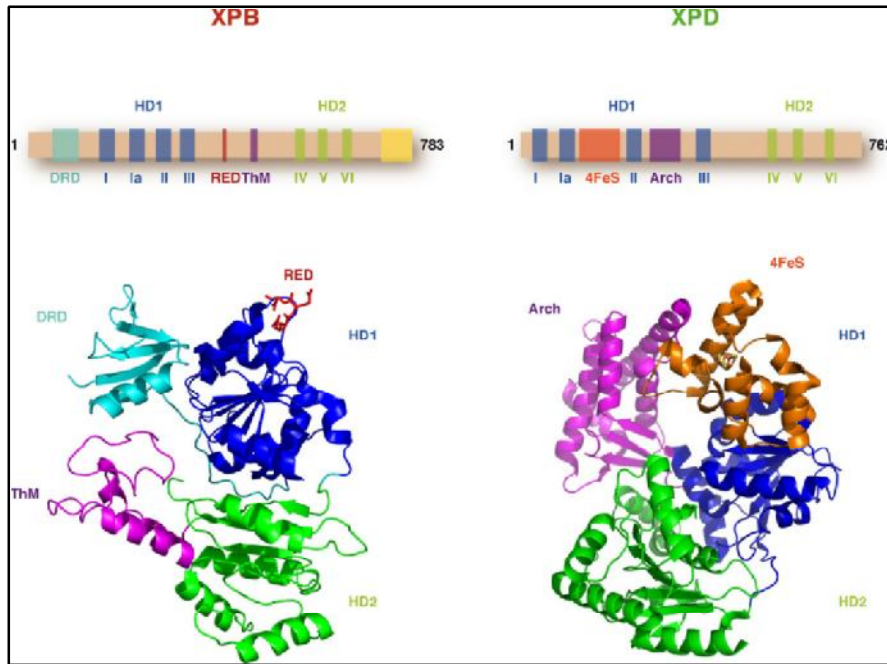


Figure 16 Représentation des facteurs XPB et XPD humain [6]

XPB. XPD est une 5'-3' hélicase. L'introduction d'une mutation au sein de ses motifs ATPase et/ou hélicase abolit l'activité de réparation de l'ADN du TFIIH et l'ouverture de l'ADN autour du dommage. XPD permet le déroulement de l'ADN autour de la lésion afin de générer une structure ouverte de l'ADN qui permet le recrutement des endonucléases XPG et XPF. L'analyse cristallographique de XPD (Figure 16) met en évidence deux nouveaux domaines au sein même du HD1; le domaine 4FeS dans la partie N-terminale de la protéine et le « Arch domain ». Ils confèrent à la protéine une nouvelle conformation dans l'espace.

2. Incision du fragment contenant la lésion

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

XPG. XPG est une endonucléase spécifique de la structure de l'ADN ayant une préférence pour la coupure d'ADN simples brins plutôt que des doubles. La présence de XPG est par ailleurs nécessaire au complexe XPF-ERCC1 pour l'incision de l'autre extrémité de la bulle de dénaturation. Dans ce cadre, XPG joue un rôle structural en plus de son activité endonucléase. Par ailleurs, il stabilise également le complexe TFIIH puisque son absence aboutit à une dissociation du complexe CAK et de la sous-unité XPD [7]

XPF. XPF joue le rôle d'endonucléase au sein du complexe XPF-ERCC1 [8]. Le rôle d'ERCC1 dans le complexe est encore mal connu. Il a une action de stabilisateur de XPF [9] et réciproquement XPF stabilise ERCC1 [10]. ERCC1 contient un domaine de liaison à l'ADN, il pourrait donc être responsable de la mise en place de XPF au bord de la bulle de dénaturation. XPF contient aussi un domaine de liaison à l'ADN, similaire à celui d'ERCC1 qui semble être inactif. De la même manière ERCC1 contient un domaine similaire à celui de XPF mais il est perturbé [11]. Il est à noter que le complexe ERCC1XPF est vraisemblablement impliqué dans plusieurs processus autre que le NER.

3. Resynthèse et ligation du nouveau fragment

Le fragment excisé lors du NER chez les mammifères est de l'ordre de 25 à 30 nucléotides selon la lésion [12] [13] [14]. En fonction des lésions, on observe généralement une légère variation dans la taille du fragment en raison de l'action de XPG et ERCC1-XPF qui ne coupent pas toujours exactement aux mêmes endroits.

La discontinuité est ensuite comblée par les ADN polymérases répliquatives δ ou ϵ [15], associées à la pince coulissante PCNA [16] [17].

Enfin, le fragment néo-synthétisé doit être lié au reste de la molécule. Cette ligation semblait être assurée par la ligase I [18], mais de plus récentes données indiquent qu'il s'agirait plutôt de la ligase III, avec son partenaire XRCC1, qui clôture le processus de NER.



Chapitre II

Xeroderma Pigmentosum



I. HISTORIQUE ^[19,20]

Hebra et Kaposi avaient décrit initialement dès 1870 les lésions cutanées de cette affection à Vienna dans le *text book of dermatology*. De Sanctis et Cacctione avaient rapporté en 1932 l'association de ces lésions avec une symptomatologie neurologique 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 défectives dans la réparation par excision resynthèse des nucléotides et que le XP est une maladie cancéreuse ce qui a démontré que les cancers humains 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 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 .

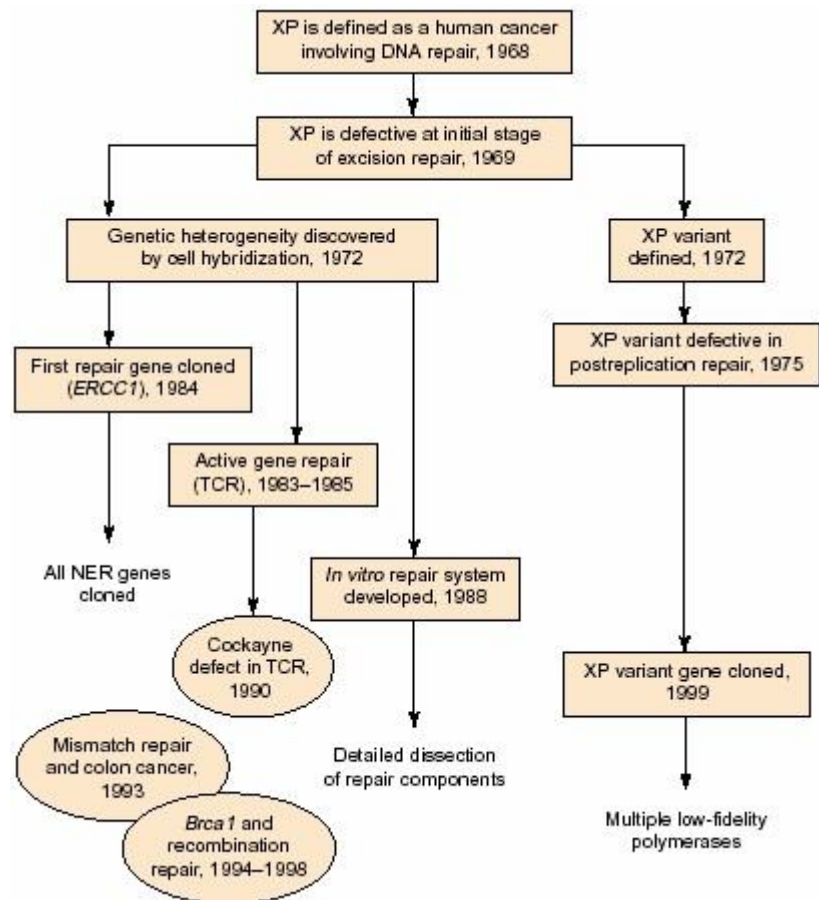


Figure 17: Les étapes importantes pour la découverte du NER dans le XP.[20]

II. EPIDEMIOLOGIE

Le xeroderma pigmentosum est une maladie cosmopolite [21], elle concerne toutes les races, certains auteurs disent qu'elle est rare dans la race noire, [22,23]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. [24]

1. La fréquence :

La répartition mondiale du XP est particulière, il est rare en Europe et aux Etats-Unis avec une prévalence estimée à 1/250.000, [25,26], elle est moins rare au Japon où la prévalence atteint 1/22.000 [25,27]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 [25, 28,29]; favorisée par les mariages consanguins et la grande taille des familles [25, 30, 28,27]

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 [31]. 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. [31]

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. [32]

2. L'âge :

L'âge d'apparition des premiers symptômes varie 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 ensoleillés 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 certains cas). Ainsi cette limite d'âge dépend non seulement du groupe de complémentarité mais aussi du type histologique tumoral ; en effet carcinome basocellulaire et épidermoïde sont les premiers à apparaître (le plus souvent avant 10 ans) suivis des mélanomes qui apparaissent plus tardivement (vers 17 ans). [33,34]

3. Le sexe :

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

Tableau 3: Comparaison du SR de XP dans différentes séries.

	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

4. Repartition des groupes de complémentations génétique et leur fréquence : [33]

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.

Tableau 4: Nombre des cas de personnes atteintes de XP, en fonction du type de gène muté et de la localisation géographique.

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 5: Fréquence des groupes de complémentations [33].

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

5. 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. [25, 30,21 ,24]

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 antisolaire 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. [28,35]

6. 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 ... [33]

Dans les séries Magrébines les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents suivis de carcinomes basocellulaires, les mélanomes étant moins fréquents. [34]

La fréquence des néoplasies internes est estimée 20 fois supérieure à celle de la population générale. [34]

7. Mortalité :

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 : [33, 34]

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

Inexpliquées.

III.SYMPATOMATOLOGIE

1. Symptomatologie générale

Xeroderma Pigmentosum est une maladie caractérisée par une sensibilité accrue aux UV et à la lumière du soleil. Un vieillissement accéléré de la peau est observé chez les patients ainsi que l'apparition de brûlures, de troubles de la pigmentation et le développement inévitable de lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers. Des tableaux cliniques variables sont observés en fonction du temps, des patients et des différents groupes de complémentation. Ainsi les patients atteints de la forme XPA présentent généralement une symptomatologie très sévère avec des anomalies neurologiques importantes alors que les patients souffrant de la forme XPE présentent des symptômes relativement légers et pas de trouble neurologique. Cette photosensibilité est variable, mais se produit généralement dans la plage 290-320nm [35] et la dose érythémateuse minimale est inférieure à la normale dans la plupart des longueurs d'onde.

L'évolution de la morphologie des éruptions dans le temps est étroitement liée à l'exposition au soleil. Les premiers signes de cette hypersensibilité se manifestent vers 1-2 ans par l'apparition de brûlures à la suite à d'une exposition au soleil même légère. Plus tard, apparaissent des lésions cutanées telles que sécheresse, tache de rousseurs et télangiectasies [36]. La survenue de cancer de la peau sur les zones exposées est fréquente chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum. L'âge médian pour l'apparition de ce type de lésion est 8 ans [36].

Par ailleurs, certains patients souffrent de troubles de la vision tels que photophobie, ectropion, injection conjonctivale, kératite, et tumeurs qui généralement affectent les zones exposées des yeux telles que la conjonctive, la cornée ou les paupières.

Enfin, un cinquième des patients présente en plus des troubles neurologiques tels que troubles de la marche, aréflexie, troubles de la déglutition, surdité, retard de croissance, et retard mental (36). Comme dans la plupart des maladies autosomiques récessives, le plus souvent aucun antécédent familial n'est retrouvé. Les parents hétérozygotes sont en bonne santé. Cependant, la découverte de consanguinité dans la généalogie du patient peut parfois expliquer la survenue de la pathologie chez le patient.

2. Evolution au cours du temps

a. Manifestations cutanées

La maladie passe généralement par 3 étapes [37]. La peau est saine à la naissance. En règle générale, la première étape apparaît après l'âge de 6 mois, généralement à l'âge de 1-2 ans, et se manifeste par une hypersensibilité au soleil et l'apparition de brûlure suite à une exposition au soleil même légère. Cette étape est caractérisée par un érythème diffus, une desquamation, des taches de rousseur et des zones de pigmentation accrue.



Figure 18 : Malade (service de P4)



Figure 19 : Malade (service de P4)

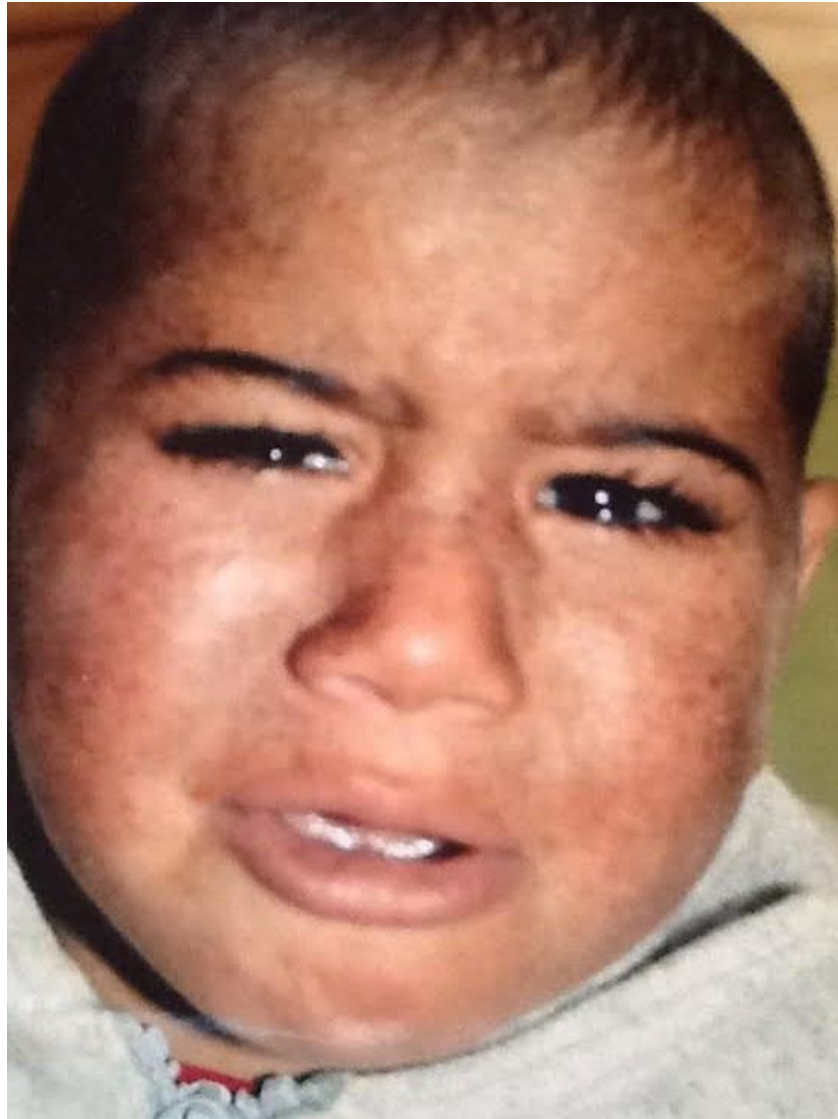


Figure 20 :Malade (service de P4)



Figure 21 : Malade (service de P4)

Ces lésions, comme peut le suggérer la physiopathologie de la maladie, sont observées sur les zones exposées à la lumière et apparaissant d'abord sur le visage. Puis, avec la progression de la maladie, les lésions de la peau apparaissent sur les jambes, le cou, et même le tronc dans les cas extrêmes. Dans un premier temps ces lésions ont tendance à diminuer pendant les mois d'hiver du fait de la diminution de l'exposition au soleil, mais, au fil du temps, elles deviennent permanentes.

Pendant la deuxième étape apparaît la poïkilodermie.

La poïkilodermie se caractérise par l'apparition de télangiectasies, d'atrophies cutanées, et de taches d'hyperpigmentation et hypopigmentation, donnant lieu à une apparence similaire à celle de radiodermite chronique (Figure 20). Les télangiectasies peuvent apparaître dans les zones exposées au soleil, mais elles sont plutôt observées dans les zones non exposées et même dans la muqueuse buccale.

La troisième étape est annoncée par l'apparition de tumeurs malignes, y compris de nombreux carcinomes spinocellulaires, mélanomes malins, carcinomes baso-cellulaire, et fibrosarcomes. Ces tumeurs malignes peuvent survenir dès l'âge de 4-5 ans et sont plus fréquentes dans les zones exposées au soleil.



Figure 22 : Malade (service de P4)



Figure 23 : Malade (service de P4)



Figure 24 : Malade (service de P4)



Figure 24 : Malade (service de P4)



Figure 26: Malade (service de P4)

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. [38, 39, 40]

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. [41, 42]

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 cornéolimbiques.[41]

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. [39]

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. [43]

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. [43]

IV. DIAGNOSTIC

Bien que l'affection soit rare, un diagnostic précis, dès le plus jeune âge, est essentiel. Il est basé sur des symptômes cliniques, l'examen des antécédents familiaux, des tests de diagnostic et l'analyse de l'ADN. En effet, dans un premier temps, le diagnostic est clinique. Il est établi sur la base d'une extrême sensibilité aux UV ou parfois suite à l'apparition de lentigines sur le visage à un âge très précoce [44]. Le diagnostic est ensuite confirmé par des tests cellulaires qui permettent de mettre en évidence la défaillance du système de réparation de l'ADN.

1. Stratégie diagnostique

Lorsque des signes cliniques évocateurs de XP, tels que brûlures sur les zones exposées aux UV ou troubles pigmentaires (type taches de rousseur) apparaissent chez un patient avant l'âge de deux ans, des mesures de protection anti-UV doivent être immédiatement mises en place. En effet, le diagnostic de XP est dans un premier temps clinique, la confirmation par biologie moléculaire peut ne pas être facilement disponible et être réalisée plus tardivement. Ensuite, les deux étapes consistant à obtenir un diagnostic de génétique moléculaire seront les suivants:

- Effectuer des tests fonctionnels de réparation de l'ADN.
- Réaliser un test de génétique moléculaire par l'analyse de séquences des gènes XPA, XPC, ERCC2, ERCC4, ERCC5, ERCC1, et ERCC3. Tester dans un premier temps les mutations les plus fréquentes en fonction de la zone géographique peut parfois être pertinent pour les patients de certaines parties du monde, comme le Japon [45] et l'Afrique du Nord [46].

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

2. Diagnostic clinique

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

a. La peau

Une étude à long terme décrit le cas de sur 106 patients XP examinés au NIH (National Institute of Health, institution gouvernementale américaine en charge de la recherche médicale et biomédicale) de 1971 à 2009. Cette étude montre que le diagnostic peut souvent être fait dans les premières années de vie [47].

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

b. Les yeux

Comme la peau, les yeux sont particulièrement affectés par cette maladie en raison de leur exposition à la lumière du soleil. De ce fait, les anomalies ophtalmologiques sont généralement limitées à la partie antérieure des yeux, zone exposée aux UV: conjonctive, cornée et paupières [48].

Par ailleurs, les patients souffrent souvent de photophobie qui peut être associée à un écoulement conjonctival important. L'exposition continue de l'œil aux UV peut provoquer des kératites sévères pouvant elles mêmes entraîner une opacification de la cornée. Les paupières développent une pigmentation accrue et perdent leurs cils. L'atrophie de la peau peut entraîner des ectropions, des entropions, ou dans les cas les plus graves, la perte complète de la paupière [49].

c. Le système nerveux

Lors de l'étude de 2011 menée sur 106 patients, 25% des individus présentaient des manifestations neurologiques [47]. Ces troubles sont en fait progressifs (aggravation lente) et peuvent se manifester bien après les troubles cutanés [50] [51]. Les troubles neurologiques pouvant être observés chez ces patients sont détaillés ci-dessous.

- Diminution ou absence des réflexes d'étirement des tendons profonds: L'EMG (Electro Myo Gramme); les tests de vitesse de conduction nerveuse peuvent montrer une neuropathie axonale (ou mixte).
- Perte auditive neurosensorielle progressive. L'audiométrie permet de révéler relativement tôt une perte auditive dans les formes aigues.

- Microcéphalie acquise. Scanners et IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) du cerveau peuvent montrer une dilatation des ventricules avec amincissement du cortex et un épaissement des os du crâne.
- Troubles cognitifs progressifs [49]

d.Cancers

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

- Cancer de la peau autre que mélanome (carcinomes basocellulaires et squameux) sur les zones exposées aux UV. Un risque 10.000 fois plus élevé avec un âge médian de survenue du cancer à neuf ans, soit près de 60 ans plus jeunes que l'âge médian de survenue dans la population générale américaine [49].
- Mélanome cutané. Là aussi, le risque est 2000 fois plus élevé chez les patients XP et l'âge médian de survenue est de 22 ans, soit plus de 30 ans plus tôt que dans la population générale américaine [49].

3. Tests biologiques

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

Il s'agit de test fonctionnel mesurant l'hypersensibilité aux UV sur des cellules vivantes, la synthèse d'ADN non programmée (UDS pour Unscheduled DNA Synthesis), ou la réactivation de la cellule hôte [52] [53] [54] (voir ci-dessous le paragraphe « tests fonctionnels »).

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

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

a. Tests fonctionnels

➤ **Synthèse d'ADN non programmée (UDS pour Unscheduled DNA synthesis).**

Le test cellulaire le plus répandu est la mesure de la synthèse d'ADN non programmée dans des cultures de fibroblastes. Cette synthèse est dite non-programmée, ou unscheduled DNA synthesis (UDS). Après chaque réparation d'une lésion de l'ADN, un patch d'ADN est néosynthétisé à la place de la lésion. La synthèse de ce nouveau fragment d'ADN présente des caractéristiques différentes de celles des synthèses classiques. La réalisation de ce diagnostic nécessite une biopsie prélevée sur une partie non exposée de la peau du patient. Les fibroblastes prélevés sont déposés dans une boîte de Petri et irradiés aux UV. L'UDS est évaluée par autoradiographie (55), scintigraphie liquide (56) ou essai de fluorescence (57), grâce à la mesure de l'ADN incorporé pour la synthèse des nouveaux fragments. Lorsque le système de réparation est défaillant, le taux de fragment néosynthétisé et donc l'UDS est diminué, ce qui confirme le diagnostic de XP.

A noter que ce test ne fonctionne pas sur des cellules de patients XPV. En effet, l'UDS est normale chez ces patients chez qui le mécanisme du NER est fonctionnel.

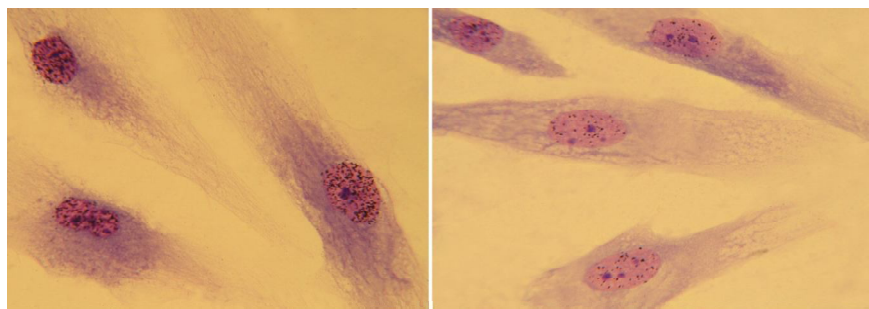


Figure 27: Test UDS (Unscheduled DNA synthesis, UDS) sur des préparations autoradiographiques [44]:fibroblastes irradiés aux UV et incubés avec de la 3H-Thymidine, précurseur radioactif de l'ADN. La coloration reflète la quantité de précurseurs incorporés lors de la synthèse d'ADN non programmée, pour la réparation des lésions provoquées par les UV. A gauche, une culture de fibroblastes d'un patient sain sur laquelle on observe une coloration plus intense qu'à droite, culture de fibroblastes d'un patient atteint de XP. Les fibroblastes XP ont moins incorporé de précurseur, ce qui met en évidence leur difficulté à effectuer l'UDS.

➤ **Mesure de l'hypersensibilité cellulaire aux rayons ultraviolets (UV)**

Des cellules vivantes extraites du patient sont mises en culture et exposées à une source de rayonnement UV afin de mesurer l'hypersensibilité cellulaire aux UV. Ce test peut être effectué à partir de fibroblastes de la peau [58] [59] [60]. Une courbe de survie cellulaire post-exposition aux UV reflète la capacité des protéines de réparation de l'ADN d'une cellule à réparer les dommages provoqués par les UV. Par comparaison aux cellules normales, les cellules XP, dont la réparation par excision de nucléotides (NER) est défectueuse, sont hypersensibles à la mort cellulaire induite par les UV.

Les cellules XPV, dont le mécanisme de réparation de l'ADN par NER est fonctionnel, présentent une courbe de survie cellulaire post-UV normale ou quasi-normale. Il est à noter cependant que la destruction des cellules XPV (et non pas des cellules normales) est potentialisée par l'ajout de caféine dans le milieu de culture. Ceci permet de différencier les cellules XPV des cellules normales.

➤ **Test de réactivation de la cellule hôte**

Les virus ou les plasmides n'ont pas la capacité de réparer les dommages sur leur L'ADN. Ils sont dépendant des systèmes de réparation de l'ADN présent chez leur hôte cellulaire [61]. Les virus à ADN ou plasmides à ADN endommagés présentent une réplication ou expression plus importante dans les cellules ayant une capacité de réparation de l'ADN normale. En revanche, lorsque les cellules hôtes présentent une capacité de réparation de l'ADN réduite, la réplication du virus ou du plasmide sera diminuée. Un test réparation d'ADN plasmidique se pratique sur un plasmide non réplcatif qui contient un gène rapporteur, telle que la luciférase. Le test deréactivation de la cellule hôte implique la transfection d'un plasmide endommagé par des rayons UV dans une cellule hôte humaine. Le plasmide est réparé par les enzymes de la cellule. L'activité du gène rapporteur dépend de la capacité des enzymes de la cellule à la réparation de l'ADN endommagé.

Chez les hôtes cellulaires XP, la réactivation est anormale (et ce pour toutes les formes de XP). Sous traitement UV, l'expression d'un gène marqueur tel que la luciférase dans les hôtes XP est par conséquent plus faible que chez les hôtes normaux.

Par ailleurs, ce test peut être également utilisé afin de déterminer le groupe de complémentation XP par co-transfection d'un plasmide traité aux UV et d'un plasmide exprimant un type sauvage de cDNA de différents groupes de complémentation [61].

➤ **Autres tests**

Taux d'ARNm. Le niveau d'ARNm est souvent réduit chez les patients XPA [62] et XPC [63] ce qui conduit à une terminaison prématurée de la transcription et in fine une absence de protéine issue de l'allèle mutant. A noter que de tels tests sont disponibles en recherche uniquement.

Western blot. La réalisation d'un western blot montre un faible taux de protéines XPC chez les patients présentant une mutation sur XPC [63] ou sur XPA [62]. De même, par western blot, on peut observer de faibles taux d'ADN polymérase eta (Pol η codée par le gène POLH) chez les patients porteurs de mutation sur le gène POLH (phénotype XPV). Des taux réduits de protéines XPC dans les tissus de personnes XPC ont également pu être détectés par immunohistochimie [64].

b. Tests de génétique moléculaire

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

Tableau 6: Groupe de complémentation XP [49]

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

2. Commun au Japon, rare aux USA et en Europe 3. Des mutations détectées par analyse de séquence peuvent inclure de petites délétions / insertions intragéniques et faux-sens, des mutations non-sens et des mutations du site d'épissage; généralement, les suppressions d'exon ou de gène complet par délétion ou duplications ne sont pas détectées. 4. Il n'existe pas de laboratoire répertorié dans l'annuaire des laboratoires GeneTests qui propose des tests cliniques pour ce gène; la confirmation clinique des mutations identifiées dans un laboratoire de recherche peut cependant être disponible. 5. Auparavant dénommée groupe H, cette désignation a été retirée. Voir la note 6. Seule une personne ayant une mutation dans ERCC1 a été rapportée [65].

Avant que les gènes responsables du XP ne soient identifiés, les groupes de complémentation étaient utilisés pour classer les défauts fonctionnels chez les personnes touchées. Lors d'un test de complémentation, des cellules issues de patients XP ont été fusionnées afin de déterminer si leur défaillance avait la même origine. La restauration d'un phénotype cellulaire normal traduit l'origine multiple des défauts de chaque cellule initiale, puisqu'elles ont pu, une fois fusionnées, compléter ces défaillances. La complémentation est donc un test fonctionnel permettant de regrouper l'ensemble des individus ayant les mêmes défauts. Plus tard, un gène a été identifié pour chaque groupe de complémentation [66]. A noter que le test de complémentation permettant d'attribuer un patient à un groupe n'est actuellement pas disponible dans le commerce.

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. [67]

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.

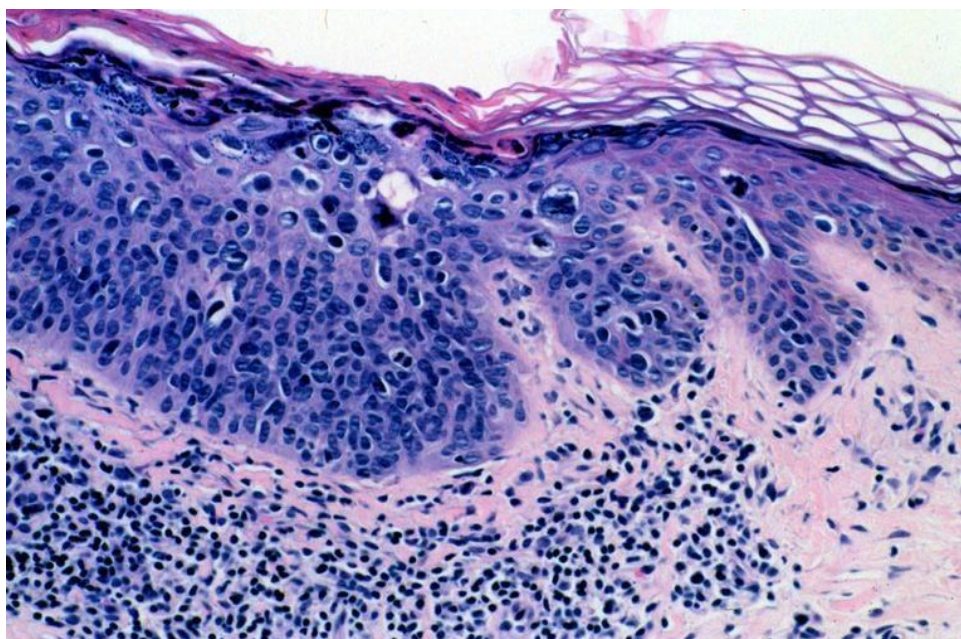


Figure 28:Aspect histologique d'une kératose actinique chez un individu XP.

Noter l'atypie des kératinocytes et la parakératose. [67]

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 sclérodermiiforme et métatypique des CB et un aspect acantholytique des CE. [68, 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

A. 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. [72]

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.

B. 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. [73]

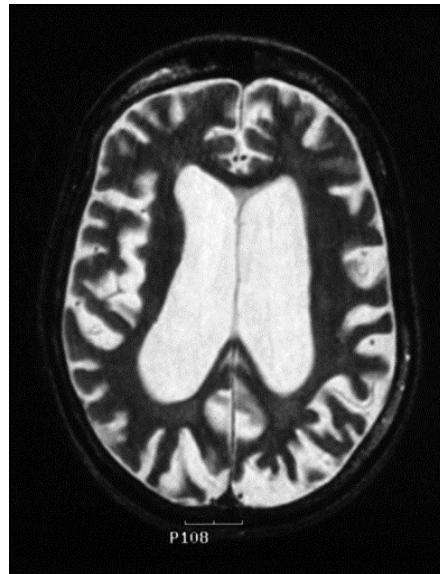


Figure 29: IRM chez un sujet XP: atrophie sévère du cortex avec élargissement des ventricules. Aspect normal de la substance blanche. [73]

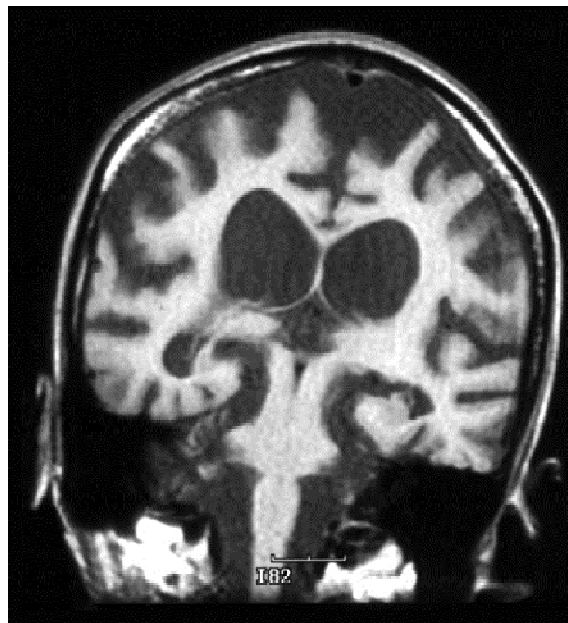


Figure 30:IRM chez un sujet:atrophie sévère et diffuse cérébrale et cérébelleuse.[73]

Au total :

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

Un examen ophtalmologique est indiqué avec examen du segment antérieur de l'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

V. DIAGNOSTIC DES PATIENTS XP-V :

Chez les patients du groupe de complémentation XP-V, le mécanisme du NER est fonctionnel. Par conséquent, ils ne montrent pas de défaut d'UDS, et le test de mesure de l'UDS, tests le plus couramment utilisé, n'est pas adapté. Les cellules XP-V sont par ailleurs insensibles à la destruction par la lumière UV. Il a cependant été observé que la caféine présente la propriété desensibiliser les cellules XP-V à la destruction par les UV [53].

Ainsi, pour diagnostiquer les patients XPV, les cellules sont exposées à la lumière UV en présence de caféine pendant quelques jours et leur viabilité est comparée à des cellules normales. Une sensibilité accrue aux UV en présence de caféine associée à un taux d'UDS normal confirme le diagnostic XP-V [54].

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Dans les cas sévères le diagnostic est souvent sans équivoque mais chez les patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum de sévérité moyenne, le diagnostic peut s'avérer beaucoup plus compliqué à réaliser notamment lorsque les troubles de la pigmentation n'apparaissent qu'à l'adolescence ou même plus tard. En effet, de nombreuses pathologies sont susceptibles d'interférer avec le diagnostic du Xeroderma Pigmentosum.

A.Pathologies causées par un défaut de la réparation de l'ADN

Le Xeroderma pigmentosum (XP) associé à des troubles neurologiques, le syndrome de Cockayne (CS), la trichothiodystrophie (TTD), le syndrome cerebro-oculo-facio-squelettique (COFS), le syndrome de sensibilité aux UV et les complexes XP/CS, XP/TTD, COFS/TTD, CS/TTD, représentent un ensemble de 10 maladies génétiques qui se caractérisent par une photosensibilité cutanée causée par un défaut de la réparation de l'ADN par excision de nucléotides [55] [56] [74] [57] [75] [76]. Elles sont causées par des mutations impliquant 13 gènes différents. La Figure 18 ci-après présente la répartition des maladies provoquées par des troubles de la réparation de l'ADN en fonction des gènes mutés (relations génotype-phénotype), le tableau 7 présente les corrélations génotypephénotype dans le XP et les pathologies associées Le syndrome de Cockayne

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

Le CS de type I est caractérisé par une croissance prénatale normale mais des troubles de la croissance et des anomalies du développement débutant dans les deux premières années de vie du patient. Au moment où la maladie se manifeste pleinement, la taille, le poids, et la circonférence de la tête sont bien en dessous de la moyenne. Des troubles progressifs de la vision, de l'audition et

des systèmes nerveux central et périphérique sont à l'origine d'handicaps sévères pour le patient. La mort survient généralement dans la première ou deuxième décennie.

Comme dans le XP, les cellules provenant d'individus CS sont hypersensibles à la destruction par UV; toutefois, la synthèse d'ADN non programmée (UDS) post-UV chez les cellules CS est normale. Les cellules CS présentent également un retard de la reprise de la synthèse d'ARN après exposition aux UV, ce qui reflète leur défaut de réparation par excision de nucléotides couplée à la transcription (TCNER). En effet, le CS est causé par des mutations dans les deux gènes ERCC6 ou ERCC8, associés respectivement aux groupes de complémentation CS-B ou CS-A [45] et impliqués dans le TC-NER.

Les manifestations cliniques du complexe XP/CS sont des taches de rousseur sur le visage, des cancers cutanés précoces typiques de XP, associés à certaines manifestations du CS telles que la déficience intellectuelle, la spasticité, une petite taille, et l'hypogonadisme, mais sans dysplasie squelettique. Dans les cas classiques, le CS est diagnostiqué sur des données cliniques et par la mise en évidence d'une hypersensibilité à la mort cellulaire et d'un retard de la reprise de la synthèse de l'ARN après exposition des cellules aux UV. Pour les cas «non classiques» le diagnostic se fait par des tests de réparation de l'ADN dans des fibroblastes de la peau ou des lymphoblastes. A noter que le complexe XP/CS est causé par des mutations dans les gènes ERCC3 (XPB), ERCC2 (XPD) ou XPG (voir Tableau 7 et Figure 24).

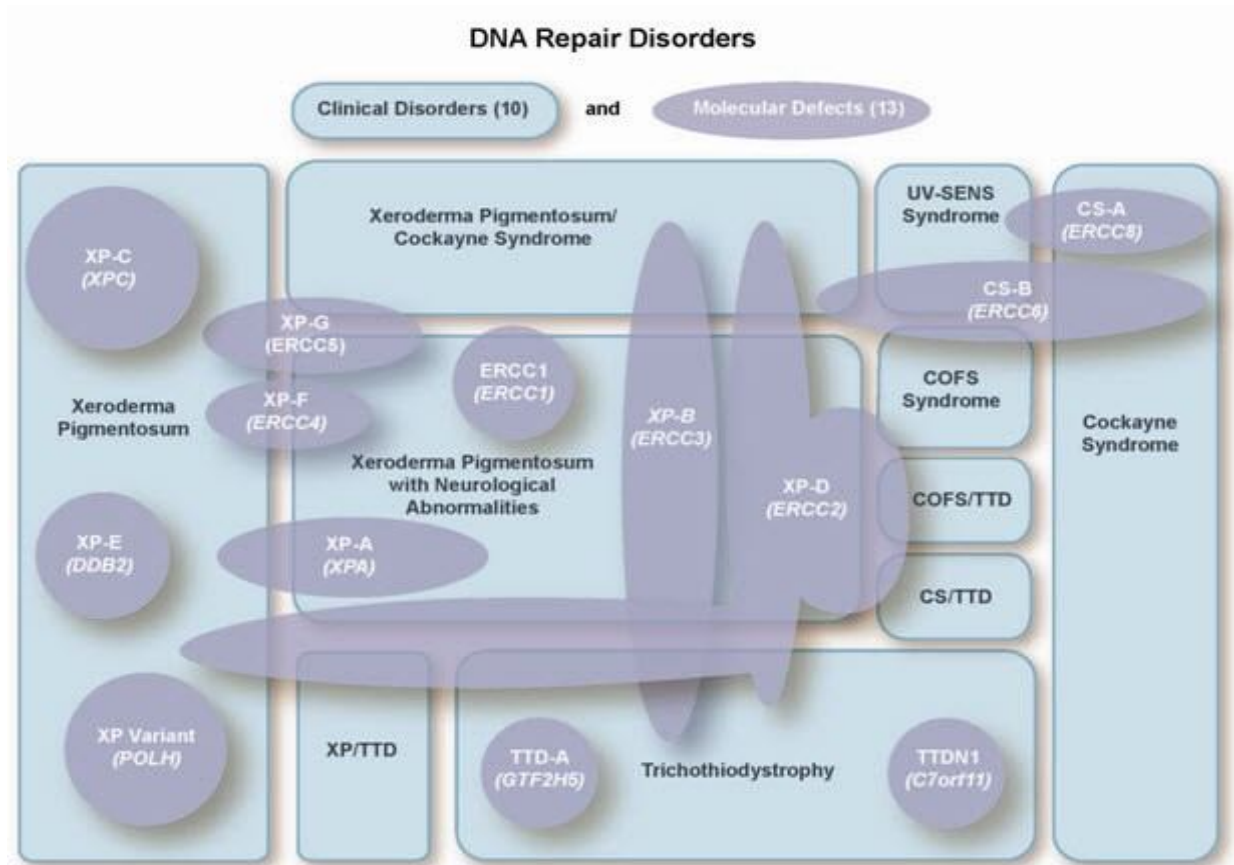


Figure 31: Troubles de la réparation de l'ADN :

Relation génotype-phénotype dans le Xeroderma Pigmentosum, le syndrome de Cockayne et la trichothiodystrophie [77]. Les gènes mutés sont matérialisés en violet, les phénotypes en bleu.

Tableau 7: Corrélation génotype-phénotype dans le XP et les pathologies associées

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

XP/CS = Complexe Xeroderma pigmentosum Syndrome de Cockayne,
 TTD = Trichothiodystrophie (sans XP), XP/TTD = Complexe
 Trichothiodystrophie/ Xeroderma pigmentosum, COFS syndrome = syndrome
 cerebro-oculo-facio-squelettique

1. Le phénotype XP-B a été observé chez cinq personnes dans quatre tribus avec le complexe XP / CS, deux germains atteints de XP, et deux germains avec TTD [Robbins et al 1974, Weeda et al 1997, Oh et al, 2006]. 2. «XP anomalies neurologiques» renvoie à la perte progressive de moteurs sensoriels, et la

fonction cognitive considérée comme le résultat de la perte neuronale. 3. La plupart des personnes atteintes de XP-C ont XP sans anomalies neurologiques XP [Cleaver et al 1999]. 4. Individus portant le XP-D ont XP, XP avec des anomalies neurologiques, le complexe XP / CS, TTD, ou XP / TTD [Broughton et al 2001, Lehmann 2001]. 5. Les adultes ayant un grand nombre de cancers de la peau ont été rapportés [Oh et al 2011]. 6. La plupart des individus sont en provenance du Japon. 7. Auparavant appelé le groupe H, une désignation qui a été retirée par la suite. Une seule personne a été signalé à avoir une mutation dans ERCC1 [Jaspers et al 2007]. 8. Les personnes ayant variante XP sont cliniquement identiques à d'autres personnes avec XP avec des symptômes cutanés sans anomalies neurologiques.

B. Autres pathologies

Dans les cas graves, le diagnostic est sans équivoque. Dans les cas bénins, cependant, le diagnostic peut être beaucoup moins net, avec des troubles de la pigmentation n'apparaissant qu'à l'adolescence ou même plus tard. L'urticaire solaire peut être exclu rapidement par le fait que l'éruption se résout en une heure après arrêt de l'exposition. La protoporphyririe érythropoïétique est également facilement identifiable grâce aux porphyrines normales et grâce au fait que toutes les zones non exposées de la peau ne sont pas affectées par la lucite polymorphe.

L'éruption cutanée, sensible à l'exposition au soleil, du syndrome de Rothmund-Thompson n'est pas associée à des changements de pigmentation comme dans le XP.

Les lésions pigmentées du complexe de Carney et du syndrome du Leopard ne sont pas liées à l'exposition au soleil et dans le syndrome de Peutz-Jeghers les lentigos sont péri-oraux et acraux. Une histoire de famille permet également d'exclure ces lentiginoses autosomiques dominantes.

Les pathologies suivantes sont également à écarter :

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

VII. DIAGNOSTIC PRENATALE

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 réalisé 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. [78, 79]

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 des cellules embryonnaires avant l'implantation intra-utérine. Après fécondation in vitro, l'ADN d'une ou deux cellules de l'embryon au stade de blastomère (6 à 10 cellules) est analysé. A ce stade, le prélèvement d'une cellule est sans conséquence sur le développement ultérieur de l'embryon et le déroulement de la grossesse. Les blastomères indemnes seront sélectionnés et implantés. Le diagnostic préimplantatoire pose de nombreux problèmes éthiques, techniques et financiers ; peu de laboratoires sont habilités à sa pratique. Il évite le recours à l'interruption de grossesse mais impose à des couples féconds l'épreuve d'une fécondation in vitro. [80]

VIII. LES 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.

A. Formes cliniques selon la gravité

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.

Tableau 8: Particularités cliniques selon la forme de XP. [81]

	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

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, 82]

Le groupe XPC est le plus fréquemment rapporté dans le bassin méditerranéen. [41] Ceci est affirmé par l'étude génétique réalisée en Tunisie sur 54 patients qui a montré une prédominance relative de ce groupe. [82]

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.

B. Les associations pathologiques

1. Néoplasies internes [83, 84, 23, 38, 40, 85]

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.

2.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.

a.Le complexe XP/SC :

Le syndrome de Cockayne se caractérise par une dysmorphie faciale, un retard staturo-pondéral, des anomalies rétinienne 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, poikilodermie, cancers cutanés) et les anomalies rétinienne et somatiques du SC (retard mental, spasticité, nanisme, hypogonadisme sans dysplasie du squelette). [23, 28, 86]



Figure 32: Patient de 6 ans atteint du XP/CS complexe : aspect cachectique typique du syndrome de Cockayne. [87]

b.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. [88, 86]

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). [86]

c.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. [90]
- Deux cas de XP associés à une leucémie myéloïde aigue. [90]
- Deux cas de XP associés à un syndrome myélodysplasique. [90]
- Un cas de XP associé à un lupus aigu érythémateux disséminé. [91]
- Un cas de XP associé à une lèpre. [92]
- Un cas de XP associé à un autisme et hypoglycémie idiopathique. [93]

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.

C. Formes cliniques selon le groupe de complémentation

[39, 94, 95, 96, 97]

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.

1. 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.

2. 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.

3.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.

4.Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation D

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

5.Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation E

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

6.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.

7.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.

8.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.

IX. COMPLICATIONS

A. 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 [83, 98, 42, 23, 99, 100, 101, 68, 39, 102, 103]

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. [68, 39]

❖ **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. [68, 39]

❖ **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. [68,39]

Tumeurs conjonctives :

❖ **Histiocytofibrome :**

Petite formation intradermique, dure, en pastille de 0,5 à 1 cm, légèrement en relief, de couleur brun foncé, parfois pigmentée. [68, 39]

❖ **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 élevure 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. [68,39]

❖ **Autres :**

Le xanthogranulome juvénile et les hémangiomes qui sont souvent multiples au cours du XP. [41]

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[41, 84, 98, 81, 99, 100, 104, 105, 106]

Les néoplasies cutanéomuqueuses rencontrées au cours du XP concernent les groupes de complémentation A, C, E et modérément le groupe F. [84]

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. [42]

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. [99]

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. [105, 106, 107]
- La fréquence à l'âge de 20 ans est 4800 fois plus importante que dans la population générale américaine. [83, 108]
- 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. [41] En effet, en Tunisie c'est la tumeur la plus fréquente au cours du XP ; [109]

- 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. [98]
- Leur multiplicité de manière successive ou simultanée, le nombre peut atteindre plusieurs dizaines. [41, 81]
- La coexistence sur le même prélèvement de carcinomes de nature histologique différente est possible. [41]
- Les métastases de carcinome épidermoïde sont rares compte tenue de la multiplicité de telles tumeurs chez un même malade : métastase de l'ordre de 4% (supérieur à la population générale <2%). [41, 28, 99]



Figure 33: Malade (service de P4)



Figure 34: Malade (service de P4)



Figure 35 : Malade (service de P4)

3.2 Les mélanomes :[41, 98, 99, 105, 112, 113, 114]

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). [99]

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. [99, 101]
- Ils sont de survenue tardive, par rapport aux carcinomes, vers l'âge 17-19 ans. [41]
- Il s'agit essentiellement de mélanome de Dubreuilh des zones photo exposées qui peut être considéré comme un mélanome intraépidermique, de croissance horizontale particulièrement prolongée, expliquant le pronostic plus favorable, mais des formes d'évolution rapide sont également rapportées au cours de cette maladie. [41]

- 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. [41, 98, 101, 113, 114]
- Le pronostic est indéterminé, une survie prolongée même après un mélanome métastasé a été rapportée. [41, 81, 42]

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. [115] 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. [112]



Figure 36: Xeroderma pigmentosum: patient du Zimbabwe avec le mélanome et le carcinome spinocellulaire. [116]



Figure 37 : Mélanome



Figure 38: Aspect de mélanome en intermammaire mais naevus atypique à l'histologie



Figure 39: Hémangiome du dosome nodulaire



Figure 40 : mélanome du dos.[117]

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. [39, 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. [68, 39, 70, 118]

B.Complications ophtalmologiques [119-120]

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. [41, 42,121]



Figure41: Atteinte oculaire chez le XP. [122]

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. [42, 123]



Figure 42: 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. [122]

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. [124, 125, 126,127]

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. [41, 42]

L'atteinte cornéenne est sous forme de : kératite, ulcération, opacité, dystrophie nodulaire, œdème ou néo vascularisation. [41,42, 100]

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. [123, 128]

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. [84]

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. [123]

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.



Figure 43 : Severes ulcérations des paupières et de la conjonctive[129]



Figure 44 : Xeroderma pigmentosum Carcinomes cutanés et oculaires.

Opacification de la cornée. Cécité.[129]

C.Complications neurologiques

Les manifestations neurologiques sont rapportées chez 14 à 40% des sujets affectés en particulier le groupe XPA, leur sévérité dépend du déficit en NER.

Albert Neisser est le premier à décrire les anomalies neurologiques associées au xeroderma pigmentosum. [41, 84, 81, 42, 107]

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 : [83, 84,100]

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. [41, 81, 42]

La TDM ou l'IRM cérébrale peut montrer une atrophie corticale cérébrale et cérébelleuse et un élargissement des ventricules secondaires à la dégénérescence neuronale. [107]

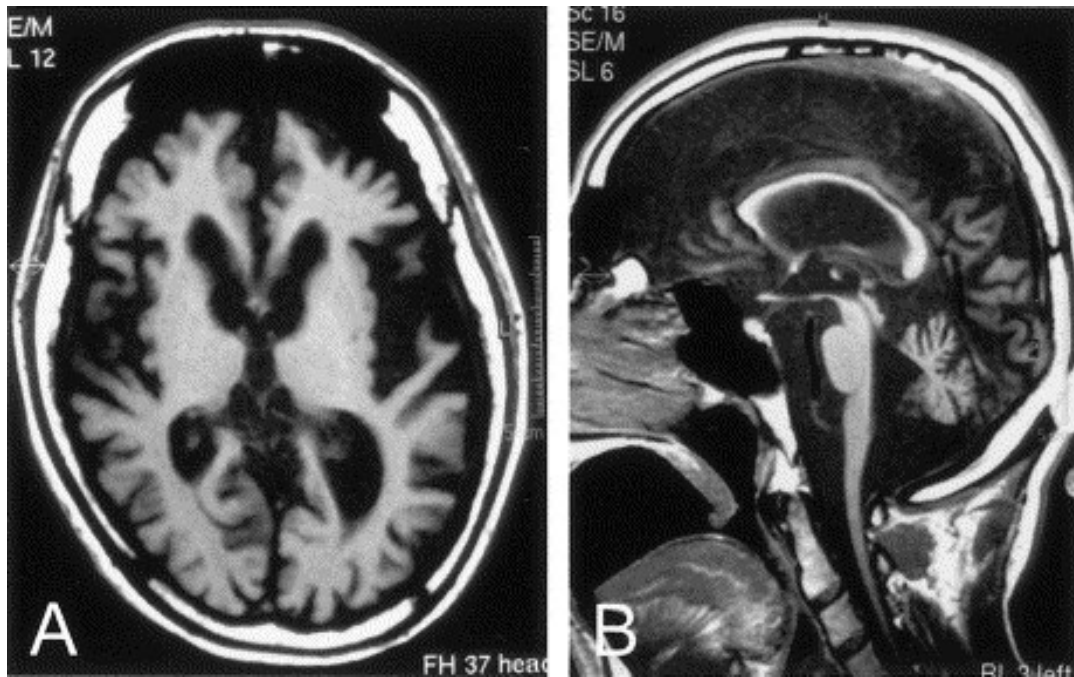


Figure 45: Photo (A) IRM cérébrale montrant l'atrophie du cortex cérébral et la dilatation des ventricules latéraux et le troisième ventricule. Photo (B) atrophie modérée du cortex cérébelleux et le tronc cérébral.[130]

2. Atteinte pyramidale :

Elle se manifeste par une spasticité, réflexes ostéo-tendineux vifs et un signe de Babinski. [131]

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. [41,42]

L'atteinte des nerfs crâniens n'est pas habituelle en dehors d'une surdité de perception rapportée dans 18% des cas avec atteinte neurologiques. [132, 133]

5. 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. [83, 98, 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. [84]

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. [94, 134, 135]

D.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. [42]

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. [41, 81, 42]

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. [42]



Figure 46: XP de forme grave : plusieurs kératoses et carcinomes.
Photophobie sévère. [41]

E. 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. [41, 83, 84, 81]

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...). [38, 40, 136]

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. [84]

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, [83] mais le déficit immunitaire rapporté chez certains sujets XP peut jouer un rôle dans l'augmentation de la progression tumorale, [83] 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. [84]

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 peuvent être atteints occasionnellement par des anomalies de la dentition. [137]



Figure 47: Chélilite actinique sévère des lèvres et des érosions supérieures et inférieures du tiers antérieur de la langue[129]

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. [40, 133, 138]

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. [139]

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 décrite. [140, 141, 142, 143]

6.Complications infectieuses et hémorragiques :

On doit cependant noter la fréquence des infections cutanée surtout chez les sujets négligés, et la possibilité d'hémorragies, parfois mortelle qui surviennent sur des ulcérations néoplasiques profonde. [144]



Chapitre III.

Prise en charge thérapeutique



I. INTRODUCTION

A l'heure actuelle, Il n'existe pas encore de traitement curatif permettant de soigner les malades souffrant de XP. En l'absence de traitement, la prise en charge repose essentiellement sur les mesures préventives représentées par la photoprotection, ainsi que sur la détection précoce et le traitement des tumeurs cutanées et ophtalmologiques.

En effet, même si aucun traitement n'est disponible pour XP, les problèmes de peau peuvent être considérablement améliorés par une protection appropriée. Ainsi après une fine évaluation de l'étendue des lésions lors du diagnostic, la prise en charge thérapeutique des patients souffrant de XP passe essentiellement par la prévention contre l'exposition aux UV. l'objectif est de retarder au maximum les complications.

Toutefois, malgré une protection solaire adéquate mise en place dès le diagnostic, certains effets de l'exposition au soleil avant le diagnostic peuvent n'apparaître que quelques années plus tard. Il est par ailleurs quasiment impossible de garantir une protection totale contre les UV. L'apparition de lésions cutanées au cours de la vie des patients demeure ainsi quasi incontournable. Des traitements symptomatiques destinés à la prise en charge de ces lésions sont disponibles. Ces traitements ne sont pas spécifiques du XP mais permettent malgré tout une amélioration de la qualité de vie de ces patients.

Enfin, même si le XP est une maladie rare, des traitements spécifiques sont en cours d'investigation à travers le monde. Ils visent à corriger le défaut de réparation de l'ADN, soit par l'apport exogène d'un système de réparation fonctionnel, soit par remplacement du gène défectueux par thérapie génique.

II. EVALUATION DES LESIONS

A l'issue du diagnostic initial, certaines investigations sont menées en vue de mesurer l'étendue des lésions ainsi que les traitements, curatifs ou préventifs, à mettre en place.

La peau est le premier élément examiné pour déterminer l'étendue de la maladie chez un individu diagnostiqué avec le xeroderma pigmentosum (XP).

Toutes les zones de la peau sont examinées (y compris les zones non exposées à la lumière du soleil) pour mettre en évidence tous les dommages induits par les UV tels que les troubles pigmentaires, les lésions précancéreuses et les cancers cutanés.

L'utilisation d'un sèche-cheveux (sur un réglage froid) permet l'examen du cuir chevelu en soufflant les cheveux sur le côté.

Les cancers des lèvres et de la langue sont souvent précédés de signes de dommages causés par le soleil, notamment chéilite actinique (type de kératose actinique ou leucoplasie se manifestant sur les lèvres) et télangiectasie [131].

L'examen des paupières et des parties antérieures du globe exposées aux UV permet la mise en évidence de lésions telles que ectropion, entropion, masses inflammatoires (ptérygion, pinguecula), opacification de la cornée, et cancer des paupières, de la conjonctive ou de la cornée. L'éversion des paupières peut parfois être nécessaire pour détecter les cancers de la surface de la muqueuse.

Le test de Schirmer permet par ailleurs de détecter les yeux secs. Ce test consiste à mesurer le degré d'absorption des larmes sur un papier filtre placé sous les paupières pendant quelques minutes.

Par ailleurs, des tests de reflexe tendineux et d'audiométrie de routine avec un suivi périodique des audiogrammes à l'écran permettent de contrôler la présence d'anomalies neurologiques associées au Xeroderma Pigmentosum.

La mesure de la circonférence frontale occipitale (OFC), permet de détecter la présence d'une microcéphalie. Si d'autres problèmes neurologiques sont détectés on mesurera les vitesses de conceptions nerveuses du cerveau et l'IRM permettra de préciser l'origine des troubles.

III.PROTECTION CONTRE LES LÉSIONS, TRAITEMENTS PREVENTIFS

1.Prévention des lésions primaires

a. Stratégie préventive

Le traitement de XP repose sur un diagnostic précoce et l'évitement maximum et immédiat, de toutes expositions au soleil et aux UV. Il s'agit d'éviter ou de minimiser au maximum l'exposition en plein air à des moments où le rayonnement UV est présent.

Toute suspicion clinique de XP devrait inciter immédiatement les mesures de protection solaire jusqu'à ce que le diagnostic soit confirmé ou qu'une autre explication soit déterminée.

L'éducation thérapeutique des patients joue un rôle important afin de protéger toutes les surfaces du corps du rayonnement UV. Le site Orphanet, portail de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins, pour tous publics, peut être utilisé à cette éducation thérapeutique (voir brochure Xeroderme Pigmentosum annexe 1). Le port de vêtements de protection (vêtements à manches longues, pantalon long et gants et chapeaux) est essentiel ainsi que des écrans solaires à large spectre et haut facteur de protection solaire (FPS), des lunettes absorbant les UV (avec écrans latéraux), et une coupe de cheveux plutôt longs. Certains patients portent des chapeaux faits sur mesure avec des écrans faciaux absorbant les UV pour permettre la visibilité en plein air tout en protégeant leur visage contre les rayons UV.

b. Photoprotection

➤ Généralités

Parce que les cellules des individus atteints de XP sont hypersensibles aux rayons UVA et UVB (qui se trouvent dans la lumière du soleil) et UVC (qui se trouvent dans certaines sources de lumière artificielle), il est utile de mesurer la lumière UV dans la maison du patient, à l'école ou dans l'environnement de travail. L'instrument permettant cette mesure est le dosimètre ou UV-mètre. Grâce à ces mesures, les niveaux élevés de rayons UV de l'environnement (comme les lampes halogènes) peuvent être identifiés et éliminés autant que possible. Bien qu'il n'existe aucune norme d'exposition aux UV parfaitement sécuritaire chez les individus atteints de XP, l'utilisation de ces compteurs UV permet d'alerter les patients en cas de sources inattendues de rayonnement provoquant des niveaux élevés de rayons UV dans l'environnement (voir annexe 2).

L'utilisation des écrans solaires en combinaison avec d'autres méthodes d'évitement du soleil (par exemple, des vêtements de protection, combinaison anti-UV, chapeau, lunettes) peut réduire au minimum les dommages UV-induits chez les patients atteints de xeroderma pigmentosum. Les écrans solaires doivent être appliqués sur toutes les surfaces exposées (y compris les mains, le dos de la nuque, les oreilles, les lèvres inférieures, et la partie antérieure de la poitrine) chaque fois que l'exposition aux UV est attendue.



Figure 48: Combinaisons anti-UV [137]

Les deux principaux types d'écrans solaires sont physiques et chimiques:

- Les écrans solaires physiques contiennent des particules de grande taille, tels que le dioxyde de titane, oxyde de zinc, oxyde de fer rouge, le talc ou le kaolin qui bloquent les rayons UV, les rayons infrarouges et la lumière visible. Leur principal inconvénient est que la plupart sont opaques, ce qui les rend moins cosmétiquement acceptables. De nouvelles avancées dans les écrans solaires physiques comprennent des particules microfines de dioxyde de titane ou l'oxyde de zinc, qui sont transparents.

- Les écrans solaires chimiques absorbent le rayonnement UV. L'acide para-amino-benzoïque (PABA) est le premier agent développé dans cette classe d'écran solaire, mais son potentiel allergène a limité son utilisation. Certains agents, comme les benzophénones, bloquent principalement les UV-A (et sont faibles photoprotecteurs UV-B). D'autres agents, tels que les esters PABA, les salicylates, et les cinnamates, bloquent principalement les UV-B. Les filtres solaires chimiques à large spectre comprennent une combinaison d'ingrédients conçue pour bloquer les UV-B et les UV-A. Beaucoup de nouvelles préparations sont également conçues pour résister à l'eau.

Quelle que soit la crème solaire utilisée, le degré de protection n'est que partiel. L'efficacité des crèmes solaires est exprimée comme un facteur de protection solaire (FPS). Le FPS est le rapport entre la plus petite quantité de rayonnement UV nécessaire pour produire une réaction minimale avec un érythème solaire et la quantité d'énergie nécessaire pour produire l'érythème même sans écran solaire. Habituellement, les écrans solaires avec un FPS de 15 ou plus sont recommandés.

➤ **Recommandation de la HAS en matière de photoprotection**

La photoprotection est la première mesure instaurée afin de prévenir les lésions précancéreuses et cancéreuses. La photoprotection horaire consiste à être particulièrement prudent lors des sorties des patients entre 8 et 18 heures, surtout pendant la période estivale. Cette photoprotection doit être optimale, comportant une photoprotection vestimentaire et des lieux de vie (habitat, voiture, école, travail, etc.) et de soins, complétée par des produits topiques de protection solaire. Les sources lumineuses artificielles émettant des UV comme les néons ordinaires ou les halogènes doivent être proscrits. Le contrôle de ces émissions à l'aide d'un dosimètre (recalibré une fois par an) est nécessaire. La pose de filtres anti-UV sur les vitres des véhicules, sur les fenêtres des habitations et des salles de classe dans les écoles est indispensable (à remplacer tous les 10 ans). Ces filtres doivent d'ailleurs exister dans toutes les salles de consultation et d'hospitalisation où ces patients sont pris en charge.

Le port de vêtements longs, couvrant toutes les parties du corps, de gants, de chaussures fermées, de chapeaux à bords larges et de lunettes de soleil avec des verres de taille suffisante filtrant les UV avec des montures latérales larges est indispensable. Les rayonnements UV stimulent la production de vitamine D, vitamine essentielle au développement et à la consolidation des os. La prise de vitamine D peut donc être conseillée en particulier chez l'enfant.

La photoprotection passe également par des produits topiques de protection solaire. Le choix portera sur des produits présentant un indice de photoprotection de 50 ou supérieur (classés 50+, c'est-à-dire de très haute protection selon la recommandation 2006/647/CE de la Commission des

Communautés européennes du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité). L'application devra être renouvelée toute les deux heures. Le produit doit être appliqué à la dose recommandée (2 mg / cm²), ce qui représente environ 50 ml pour recouvrir les zones exposées (visage et mains) pour une journée. Dans l'attente d'un équipement de l'environnement par filtre anti-UV aux fenêtres d'efficacité contrôlée ou en cas de doute de protection suffisante, l'application d'un photoprotecteur externe devra être pratiquée. (Voir aussi annexe 3)

2.Prévention des complications secondaires

La vitamine D, essentielle à la croissance et à la consolidation osseuse notamment, est produite dans la peau par une réaction impliquant une exposition aux rayonnements UV. Les adultes présentant un XP actif avec des cancers de la peau ont reçu suffisamment de vitamine D dans leur alimentation par le passé et présentent des concentrations sériques normales de la forme active de vitamine D (1,25-dihydroxy vitamine D)

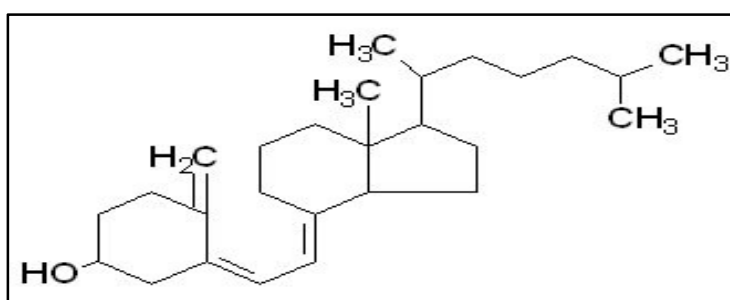


Figure 49: 1,25-dihydroxy vitamine D [132].

Cependant, les enfants protégés des rayons du soleil très précocement présentent de faibles concentrations sériques en 25-hydroxy-vitamine D. Ils deviennent alors plus sensibles aux fractures osseuses [133]. Une supplémentation alimentaire en vitamine D par voie orale est ainsi recommandée.

IV. PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS, TRAITEMENTS

SYMPTOMATIQUES

1. Prise en charge des lésions cutanées

Selon les recommandations de la HAS (Annexe 3), Le traitement chirurgical doit toujours être envisagé en première intention en cas de tumeur cutanée. La prescription des autres traitements doit être envisagée et/ou discutée au cas par cas, en fonction de la situation clinique.

➤ La chirurgie

Le traitement chirurgical est le principal traitement des tumeurs cutanées malignes. Il doit être aussi précoce que possible pour limiter au maximum le préjudice lié aux cicatrices. Il est de l'indication et du ressort du spécialiste.

Les néoplasmes cutanés sont traités de la même manière que chez les patients non XP. Cela implique une électrodessiccation/curetage ou une excision chirurgicale. Les cancers de la peau qui sont récurrents et qui surviennent parfois dans des endroits à risque élevé de récurrence sont mieux traités avec la chirurgie micrographique de Mohs. Étant donné que plusieurs interventions chirurgicales sont souvent nécessaires, l'enlèvement de peau intacte est au maximum minimisé. Les cas graves ont été traités par excision d'une grande partie de la surface du visage et d'une greffe de peau protégée du soleil.

➤ **La radiothérapie**

La radiothérapie est rarement indiquée, le plus souvent lorsque la chirurgie est impossible. Il est de l'indication et du ressort du spécialiste qui discutera avec le radiothérapeute de la dose à utiliser. Les individus atteints de XP sont généralement sensibles à la thérapeutique utilisant des rayons X. Lors d'une étude sur ce sujet, les individus atteints de XP traité par cette voie ont réagi normalement à pleine dose thérapeutique de rayonnement X pour le traitement de tumeurs inopérables [134]. Cependant, les cellules cultivées à partir de quelques individus atteints de XP ont montré une hypersensibilité aux rayons X [135]. De ce fait, lorsque la radiothérapie est indiquée, une dose initiale faible est conseillée afin de tester l'hypersensibilité clinique.



Figure 50: Xeroderma pigmentosum après radiothérapie.
Atrophie cutanée et amputation labiale.[129]

➤ **La chimiothérapie générale**

La chimiothérapie est principalement proposée dans les carcinomes spinocellulaires évolués impossibles à traiter par chirurgie ou radiothérapie, ou métastatiques inopérables ; elle est enfin exceptionnellement proposée pour diminuer le volume tumoral en préopératoire. La plupart des cellules XP présentent une hypersensibilité aux drogues antitumorales. La dose à administrer sera définie en concertation entre les oncologues et les dermatologues.

➤ **Les traitements topiques locaux**

Les plus grandes surfaces de peau endommagées par le soleil peuvent être traitées avec des traitements de terrain tels que préparations topiques de 5-fluoro-uracile (chimiothérapie anticancéreuse) ou d'imiquimod (molécule immunostimulante possédant une action antitumorale). Plus rarement, le rasoir à dermatome ou la dermabrasion ont été utilisés pour enlever les couches superficielles les plus endommagées de l'épiderme. Cette procédure permet le repeuplement par cellules issues des follicules et des glandes et donc relativement protégées des UV.

Le 5-Fluoro-uracile topique est utilisé en complément de la chirurgie sur les lésions pré-cancéreuses (kératoses). La cryothérapie, traitement par le froid avec de l'azote liquide, est utilisée dans le traitement des lésions préépithéliomateuses (kératoses). L'Imiquimod à 5 % est utilisé en complément pour la régression des carcinomes baso-cellulaires plans superficiels du tronc et de moins de 1 cm².

➤ **Autres traitements locaux**

D'autres traitements locaux peuvent être utilisés dans ce contexte spécialisé. La photothérapie dynamique et les rétinoïdes font partie de ces thérapeutiques.

La photothérapie dynamique fait appel à une substance photosensibilisante (provoquant une susceptibilité des tissus à certaines lumières) qui est appliquée sur la peau pendant quelques heures avant son exposition à une lumière spécifique (lumière bleue ou rouge). La substance est appliquée sur la peau sous forme d'un liquide ou d'une crème qui contient de l'acide aminolévulinique (5-ALAHCL) ou l'aminolévulinate de méthyle (MAL). Ces substances photosensibilisantes sont plus particulièrement absorbées par les tissus malades et les glandes sébacées. L'exposition à la lumière bleue ou rouge est réalisée avec une lampe spéciale qui active la substance qui a pénétré les tissus. L'activation de la substance photosensibilisante provoque la destruction spécifique des tissus qui l'ont absorbée. La photothérapie dynamique traite les kératoses actiniques et des cancers de la peau débutants en dehors du visage [136] [137].

Les rétinoïdes sont des molécules largement utilisées pour le traitement et la prévention des lésions des patients XP. Ces agents peuvent prévenir certains des néoplasmes observés chez les patients XP. Ils empêchent la cohésion anormale des kératinocytes hyperprolifératifs, réduisent le risque de dégénérescence maligne, et modulent la différenciation des kératinocytes. Il a également été montré qu'ils étaient capables de réduire le risque de formation de cancer de la peau chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Parmi ces composés, l'isotrétinoïne orale et l'acitrétine peuvent être efficace dans la prévention des cancers chez les personnes atteintes de cancers multiples de la peau [138]. En raison de leur toxicité (notamment toxicité hépatique, hyperlipidémies, effets tératogènes, calcification des ligaments et des tendons et fermeture prématurée des épiphyses),

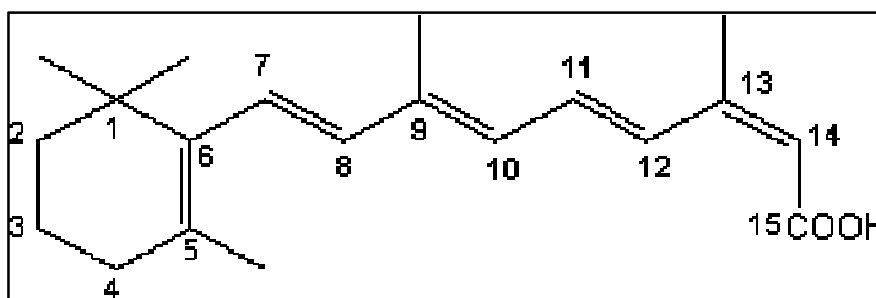


Figure51: Molécule d'Isotrétinoïne [158]

L'isotrétinoïne orale et l'acitrétine sont réservés à des personnes qui présentent un XP actif, c'est-à-dire développant un grand nombre de nouvelles tumeurs. Certaines personnes peuvent cependant répondre à des doses plus faibles de l'isotrétinoïne et l'acitrétine avec moins de toxicité. Il est à noter que les rétinoïdes oraux ne sont plus prescrits en pratique en France (avis du groupe de travail), du fait des posologies nécessaires élevées mais mal tolérées (2 mg/kg/j), et des phénomènes de rebond à l'arrêt avec développement de tumeur.

Enfin, la sécheresse cutanée, majeure chez un grand nombre de patients, nécessite l'application d'émollients cutanés.

➤ **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 pré malignes. Elle permet de traiter plusieurs tumeurs au cours de d'une même séance.



Figure52: A Multiples carcinomes basocellulaires du nez et de la paupière inférieure avant cryochirurgie. B. Seize mois après cryochirurgie. [



Figure 53: A. Carcinome basocellulaire rétroauriculaire avant cryochirurgie.
B. Quatre mois après cryochirurgie.

✓ 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.

2.Prise en charge des complications ophtalmologiques

➤ Traitement des complications oculaires non tumorales

Les troubles trophiques et irritatifs des conjonctives et de la cornée se traitent par l'utilisation de topiques cicatrisants et/ou vitaminiques, de larmes artificielles et de gels. Des collyres à base de méthylcellulose ou des lentilles de contact souples ont été utilisés pour maintenir l'humidité de la cornée et pour protéger contre les traumatismes mécaniques chez les personnes dont les paupières sont déformées.

➤ Traitement des tumeurs oculaires

Exérèse chirurgicale, kératoplasties, greffes, curiethérapie ou radiothérapie sont réalisées en fonction du type et du siège de la tumeur.

La greffe de cornée permet de restaurer la vision chez les personnes présentant une kératite sévère avec opacité cornéenne. Toutefois, le traitement immunosuppresseur nécessaire pour prévenir le rejet de la greffe peut augmenter le risque de cancer de la peau.

Les tumeurs des paupières, de la conjonctive et de la cornée, sont habituellement traitées chirurgicalement.

3. Prise en charge des complications auditives

Les appareils auditifs peuvent être d'une grande aide pour les personnes ayant une perte auditive neurosensorielle avec des difficultés d'apprentissage à l'école.

4. Prise en charge des complications neurologiques

Il n'existe pas de traitement préventif de l'atteinte neurologique au cours du XP. Les traitements seront symptomatiques des diverses atteintes neurologiques.

5. Tableau récapitulatif

Le Tableau 9 ci-dessous propose une vision globale des solutions disponibles pour la prise en charge et le traitement symptomatique des lésions observées sur les principaux organes touchés.

Tableau 9 Traitements symptomatiques disponibles en fonction des organes touchés

Lésions	Traitements disponibles
Lésions cutanées	• Chirurgie • Radiothérapie • Chimiothérapie générale • Traitements topiques locaux - 5-Fluoro-Uracile - Immunostimulant (imiquimod) • Autres traitements locaux -Photothérapie dynamique -Rétinoïdes (isotrétinoïne orale et acitrétine) -Emollients • Autres moyens - -L'électrocoagulation et le curetage - -Cryothérapie - -Le peeling; la dermabrasion et le resurfacing au laser CO2 - -La chirurgie réparatrice
Complications ophtalmologiques	• Traitement des complications oculaires non tumorales - Topiques cicatrisants et/ou vitaminiques, - Larmes artificielles gels - Collyres à base de méthylcellulose - Lentilles de contact souples • Traitement des tumeurs oculaires - Exérèse chirurgicale - Kératoplasties -Curiethérapie - Radiothérapie - Greffe de cornée
Complications auditives	• Appareils auditifs
Complications neurologiques	• Pas de traitement préventif (traitements symptomatiques des diverses atteintes neurologiques)

V.SURVEILLANCE

1. Suivi des lésions

Afin de garantir le dépistage le plus précoce possible de toute nouvelle lésion, un suivi dermatologique doit être effectué à intervalle régulier (tous les 3 à 12 mois, selon la gravité des maladies de la peau) pour chaque patient atteint de XP.

Pour une surveillance optimale, les patients et leurs parents doivent être éduqués le plus précisément possible au suivi de la maladie. Ils ont un rôle à jouer important dans la recherche de troubles pigmentaires anormaux, d'apparition de cellules basales ou d'un carcinome épidermoïde. Idéalement, les patients devraient être examinés fréquemment par un membre de la famille formé à la reconnaissance des tumeurs cutanées. Des photos couleur de la totalité de la surface de la peau avec gros plans des lésions (pris avec une règle pour mesurer l'évolution des lésions) sont souvent utiles pour le patient et pour le médecin dans la détection de nouvelles lésions.

Au-delà de la peau, les yeux doivent être examinés très régulièrement afin de détecter au plus tôt les dommages causés par l'exposition aux UV. De même, l'examen neurologique de routine et l'audiométrie sont indiqués en raison des anomalies neurologiques progressives, présentes chez une minorité de personnes atteintes de XP et pouvant ne pas être détectées chez les jeunes enfants. Les appareils auditifs peuvent être d'une grande aide pour les personnes ayant une perte auditive neurosensorielle avec des difficultés d'apprentissage à l'école.

2. Environnement

a. Exposition au soleil et sources artificielles d'UV

L'exposition au soleil et aux sources artificielles d'UV doit être évitée au maximum (voir Prévention des lésions primaires). En effet, certaines sources lumineuses (par exemple, à arc, au mercure, une lampe halogène, et certains feux) peuvent être des sources d'UV non connues. Bien que ces sources lumineuses soient souvent écartées de l'environnement des patients, certains espaces ouverts comme les gymnases, peuvent parfois être une source d'UV, par exemple lorsque le filtre est endommagé ou alors lorsque de grandes quantités de rayons peuvent pénétrer dans le bâtiment. Des UV-mètres sont facilement disponibles pour permettre la surveillance des zones et l'identification de sources inattendues de rayonnements UV.

b. Fumée de cigarette.

En plus d'être sensibles aux rayonnements UV, les cellules provenant d'individus atteints de XP sont hypersensibles aux agents mutagènes environnementaux tels que le benzo(a)pyrène dans la fumée de cigarette. Par précaution, les individus atteints de XP doivent être protégés contre ces agents. En effet, on trouve dans la littérature le cas d'un patient XP, fumeur pendant plus de dix ans décédé d'un carcinome broncho-pulmonaire à l'âge de 35 ans [85]. Les auteurs ont récemment décrit le cas d'un autre patient XP fumeur ayant développé un cancer du poumon aux alentours de 50 ans.

3.Évaluation des parents à risque

L'identification d'un autre membre de la famille affecté par la maladie par simple évaluation clinique peut parfois être très difficile, surtout chez un enfant ou un jeune enfant. Dans ce cas, la protection solaire peut être recommandée pour les frères et sœurs jusqu'à ce qu'un diagnostic définitif soit obtenu en laboratoire.

Si les mutations familiales spécifiques ont été identifiées, des tests de génétique moléculaire peuvent être disponibles pour une fratrie à risque afin de déterminer si les membres de la famille sont affectés.

VI.THERAPIES EN INVESTIGATION

Les huit gènes responsables des différentes formes de XP sont aujourd'hui bien connus et les chercheurs sont aujourd'hui capables de reconstituer une peau « XP » en laboratoire. Grâce à cette avancée, les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la maladie peuvent être analysés en détail. De nouvelles pistes thérapeutiques sont ainsi envisagées ou en cours d'évaluation. Selon la stratégie, le développement de ces thérapies est plus ou moins avancé.

1.Utilisation topique de la T4 endonucléase

Une étude de 1975 montre que le bactériophage T4 endonucléase V est capable de faire une incision en 5' d'une lésion CPD. Le fragment d'ADN résultant de cette coupure est ensuite reconnu et éliminé par une 5'-3' exonucléase laissant un espace comblé par une ADN polymérase. Cette polymérase utilise le simple brin non endommagé comme modèle et une ADN ligase vient ensuite relier le fragment d'ADN néosynthétisé au brin parental [139].

Dans les années 80, le laboratoire Yarosh découvrait que la T4 endonucléase V pourrait être amenée dans les cellules en utilisant des liposomes de 200 nm comme véhicules. Les liposomes anioniques permettent la protection de l'enzyme cationique, et favorisent la pénétration de l'enzyme dans les cellules. En clivant l'ADN au niveau du site de lésions induites par les UV, l'enzyme remplace le défaut de réparation d'ADN des cellules XP [140]. D'autres travaux du même groupe montrent que ces T4N5 liposomes, dans une lotion hydrogel 1%, lorsqu'ils sont appliqués sur des cultures de fibroblastes

humains, de cellules de peau de sein humain ou de cellules de dos de souris, est capable de délivrer l'enzyme dans les cellules en moins d'une heure, ceci étant presque exclusivement limité à l'épiderme [141]. Plus tard une corrélation inverse a été montrée par la suite entre la dose de T4N5 et le taux de CPD restant dans l'épiderme. Cette courbe a atteint un plateau (à 0,5 pg/ml), probablement en raison de saturation de la machinerie cellulaire de réparation des lésions après l'incision initiale par l'enzyme T4 [141]. Ces études ont également montré que la plus forte dose T4N5 de liposomes permet la réparation de seulement 50% des lésions CPD mais le taux de mutagenèse était réduit de 99% dans les fibroblastes transformés et de 30% dans les cultures de fibroblastes primaires.

Après deux essais cliniques de phase I et trois essais cliniques en phase II chez des patients souffrant de cancer de la peau, les T4N5 liposomes ont finalement été testés chez les patients XP en 2001. [142]. Dans le cadre de ce protocole, les patients appliquaient 4-5 ml de lotion contenant 1 mg/ml d'endonucléase, une fois par jour pendant un an. Hormis le retrait des lésions lorsque nécessaire, et l'utilisation quotidienne d'écran solaire de 15 SPF ou plus, aucun traitement concomitant n'était autorisé. Les résultats montrent que le traitement est efficace. Le taux de kératoses actiniques et de carcinomes basocellulaires a été diminué jusqu'à 30% dans le groupe traité contre 68% dans le groupe placebo, en réduisant la promotion et la progression tumorale. Le traitement était également capable de réduire le taux de certaines molécules immunosuppressives, telles que l'interleukine-10 (IL-10) et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α). En revanche, malheureusement, le traitement n'a été efficace que chez les patients de moins de 18 ans. Ceci est probablement du au

fait que les patients XP plus âgés ont déjà trop de dommages de l'ADN dans leurs cellules qui ne peuvent plus être inversées [142] [143]. Des essais cliniques sont toujours en cours pour analyser l'application de liposomes T4N5 dans d'autres pathologies et chez les patients immunodéprimés [141].

2. Thérapie génique

La thérapie génique pour le Xeroderma Pigmentosum est encore à un stade théorique et expérimental. Diverses méthodes de correction des défauts de Xeroderma Pigmentosum ont été tentées in vitro et chez l'animal. Ces méthodes utilisent des vecteurs viraux (adénovirus et rétrovirus) pour la modification génique des cellules du patient. La thérapie génique ex vivo de la peau, qui correspond à une greffe de peau génétiquement modifiée, pourrait dans l'avenir avoir sa place dans le traitement de Xeroderma Pigmentosum [144].

La première analyse génétique de patients XP a été réalisée par fusion de cellules somatiques suivie d'une analyse de la restauration de l'UDS. Si la fusion de cellules somatiques complémente la carence génétique des cellules XP, le test de l'UDS est positif. Ces expériences ont permis l'identification des sept groupes de complémentation XP classiques et du groupe variante. Cela implique que les carences en réparation de l'ADN peuvent être corrigées par l'introduction d'une copie normale du gène défectueux, ouvrant la voie de protocoles de thérapie génique pour les patients XP. Il a en effet été montré que l'introduction d'une copie normale du gène défectueux grâce à des vecteurs d'expression classiques, par précipitation de calcium ou par micro-injection dans les cellules XP peut permettre la complémentation de la capacité de réparation de l'ADN [141].

En 1995, les vecteurs viraux ont d'abord été utilisés comme outils de transfert de gènes dans les expériences de réparation de l'ADN. Cette année là une étude décrivait l'utilisation d'un vecteur rétroviral LXPDSN portant le gène de type sauvage XPD capable de compléter des fibroblastes primaires de patients XPD avec une expression à long terme [141]. Une étude ultérieure a montré que cette complémentation était spécifique du gène et qu'il y avait une expression à long terme du transgène [141]. L'utilisation de vecteurs rétroviraux pour la délivrance de gènes de réparation de l'ADN a ensuite été validée en 1996 et 1997, alors que les cellules XPA, XPB, XPC et TTD ont également été complémentées grâce à des vecteurs rétroviraux gène-spécifiques [141]. La compilation de ces résultats montre que la délivrance rétrovirale de plusieurs gènes de réparation de l'ADN a permis la complémentation/compensation de plusieurs caractéristiques présentées par les patients XP mais aussi CS (Syndrome de Cockayne) et TTD (Trichothiodystrophie) :

- Diminution de l'UDS
- Réduction de l'activité de catalase
- Sensibilité aux UV
- Diminution de la synthèse de l'ARN
- Augmentation de la fréquence des mutations

Les patients XP subissent souvent des greffes autologues de peau après retrait massif de tissus. La plupart des recherches dans le domaine de la thérapie génique pour XP ont ainsi été focalisées sur la reconstruction tridimensionnelle de la peau in vitro, en utilisant des cellules génétiquement corrigées ex vivo.

Dans cette technique, les fibroblastes et les kératinocytes des patients (biopsie de peau d'une zone non UV irradiée) sont cultivés in vitro. Ensuite, les vecteurs rétroviraux sont utilisés pour compléter de manière stable la déficience génétique de ces cellules. Enfin, les kératinocytes et les fibroblastes sont utilisés pour reconstruire les trois dimensions respectivement de l'épiderme et du derme. Cette construction peut ensuite être utilisée comme une greffe lorsqu'une partie de peau lésée est excisée. A l'aide d'un vecteur rétroviral transportant une copie normale du gène XPC Arnaudeau-Bégard et son équipe ont ainsi réussi à compléter des kératinocytes XPC, aboutissant à un phénotype de type sauvage et une résistance aux UV [141]

Par ailleurs, une autre équipe a développé en 2007 une méthode de sélection des kératinocytes génétiquement corrigés qui ne comporte pas de particules provenant de micro-organismes (qui présentent un risque de reconnaissance immunologique du transgène). Cette méthode utilise le CD24 comme marqueur ectopique [141].

En 2005, une autre équipe a pu reconstituer un modèle de peau tridimensionnel in vitro en utilisant des fibroblastes et des kératinocytes provenant d'un donneur XPC. Ce modèle a permis l'observation de caractéristiques spécifiques de la peau XP :

- Hypoplasie des couches cornées,
- Différenciation des kératinocytes diminuée et retardée
- Invaginations épidermiques
- Contrôle de la prolifération généralement altéré

- Morphologie et orientation des fibroblastes distinctes.

En outre, il a été démontré que les invaginations épidermiques étaient liées à une altération de la fonction des kératinocytes et des fibroblastes. Elles ont été caractérisées comme structures épidermoïdes « carcinome-like ». La biopsie de peau XP pourrait permettre l'accès à des connaissances plus précises de la physiologie de la peau XP, mais il s'agit d'une procédure délicate qui requiert l'accord des patients [141].

L'utilisation de vecteurs rétroviraux communs en thérapie génique peut cependant être dangereuse en raison de mutagenèse insertionnelle semi aléatoire (risque de cancérogénèse). Dans ce contexte, les chercheurs ont développé plusieurs vecteurs « auto-inactivatinglentiviral » portant les gènes de réparation d'ADN. Ces vecteurs ont permis une transduction efficace et une transformation de fibroblastes primaires, en complétant de manière spécifique les gènes de cellules XPA, XPC et XPD. Par ailleurs, les cellules transduites ont montré un niveau normal de résistance aux UV persistant pendant au moins 3 mois [141]. La reconstruction tridimensionnelle de peau XP génétiquement corrigée, suivie de l'implantation chez un patient de la greffe (figure 5) est toujours une action très délicate et difficile pour le patient. Cette étape doit être menée avec beaucoup de prudence, en priorisant le bien-être du patient [141].

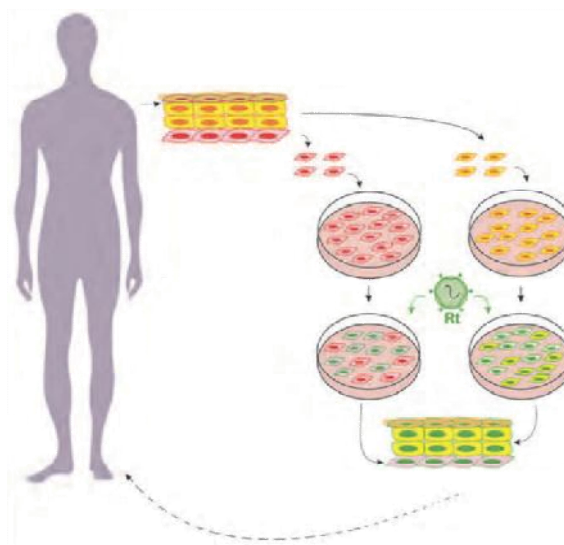


Figure 54: Greffe de peau génétiquement modifiée [141]

Représentation schématique de la thérapie génique ex vivo pour les patients XP à l'aide d'un rétrovirus recombinant. Les fibroblastes et kératinocytes issus de la peau d'un patient XP sont cultivés in vitro, et transduits avec le vecteur rétroviral transportant l'ADNc XP de type sauvage. Les cellules transduites sont ensuite utilisées pour reconstruire la peau humaine in vitro, avec un phénotype normal. La ligne en pointillée suggère la possibilité d'une greffe de la peau reconstruite directement sur les patients XP.

Il est également important de noter que ces greffes ne concernent pas les mélanocytes, responsables des mélanomes, très fréquents chez ces patients [141]. De plus, la peau n'est génétiquement corrigée que dans les régions qui reçoivent les greffes, toutes les autres zones du corps restent extrêmement photosensibles puisque aucun effet paracrine n'est connu pour les protéines de réparation de l'ADN et que le franchissement immunologique ou gene silencing par méthylation cellulaire peut toujours empêcher une expression du transgène à

long terme. De plus, certains groupes de complémentation XP présentent également d'autres symptômes caractéristiques, tels que les maladies neurodégénératives, qui ne seront pas améliorés par les greffes de peau. Pour ces patients, un autre type de thérapie génique pourrait être plus efficace, comme le développement de cellules souches génétiquement corrigées (ESs) ou des cellules pluripotentes induites (iPSCs) [141]. Malheureusement, il n'existe encore aucune référence sur ce genre de la recherche pour Xeroderma Pigmentosum.

3. Approches de thérapie génique ciblée: Utilisation des méganucléases pour la correction des cellules XPC

Il existe plusieurs techniques pour cibler, remplacer ou corriger un gène spécifiquement, ce qui diminue le risque de mutagenèse d'insertion : C'est l'utilisation de recombinaisons, de transposons, de nucléases doigts de Zinc, d'endonucléases et de méganucléases.

Les méganucléases peuvent fonctionner comme des ARN maturases, facilitant la maturation de leur propre intron, et comme des endonucléases spécifiques capables de reconnaître et de cliver la séquence de jonction exon-exon dans laquelle leur intron réside. Elles créent ainsi une rupture double brin spécifique (DSB pour double strand break), donnant naissance au moniker "Endonucléase homing».

Les méganucléases peuvent ainsi être utilisées comme outils de ciblage de gènes. Idéalement, elles peuvent fournir une réversion de la mutation, mais l'efficacité de la correction est inversement corrélée à la distance du premier DSB. Alternativement, il est possible d'insérer un gène fonctionnel en amont du gène muté dans un endroit où il ne risque pas de provoquer de mutagenèse insertionnelle.

Par ailleurs, les méganucléases peuvent être utilisées pour introduire des mutations spécifiques à des fins de recherche telles que la compréhension du rôle d'un gène ou d'une mutation ponctuelle particulière. Des méganucléases capables de cibler des séquences virales sont également à l'étude comme agents antiviraux.

Récemment, la conception d'une méganucléase I-Crel spécifique ciblant le gène XPC a permis de cibler spécifiquement deux séquences XPC. Pour la première fois, le redesign d'une endonucléase in vitro montrait une capacité de modification d'une région spécifique du chromosome sans perte de spécificité ou d'efficacité. Ces résultats sont très prometteurs pour le développement de futures stratégies de thérapie génique pour les patients XP.

4.Effets potentiels des adjuvants de la réparation de l'ADN

L'utilisation d'adjuvants de la réparation de l'ADN et d'antioxydants peut également contribuer à réduire l'incidence des cancers de la peau chez les patients XP. Certains adjuvants connus de la réparation de l'ADN sont le sélénium, l'extrait d'*Urcaria tomentosa* (griffe du chat) et l'interleukine12 (IL-12) [141].

Le sélénium semble interagir avec Ref-1, activant p53, induisant la réparation de l'ADN par la voie p53, d'une manière dépendante de BRCA1, portant principalement sur le stress oxydatif. D'autre part, il a été déjà signalé que des niveaux élevés de sélénium peuvent être mutagènes, cancérogènes et tératogènes éventuellement, probablement dus à la substitution non-spécifique du soufre sur les protéines et par conséquent une diminution de l'activité du TC-NER. Ainsi, une attention particulière doit être accordée en ce qui concerne la dose de sélénium en supplémentation alimentaire [141].

L'extrait d'*Urcaria tomentosa* semble augmenter l'élimination des lésions CPD et réduire les dommages oxydatifs, soit en favorisant la réparation par excision de base (BER) soit par une propriété antioxydante, réduisant ainsi les érythèmes et les cloques après exposition aux UV. Malgré plusieurs études in vitro et in vivo, les mécanismes précis sont encore inconnus [141].

Enfin, l'IL-12 est capable, en plus de ses propriétés immunomodulatrices, de prévenir l'immunosuppression induite par les UV (par inhibition d'IL-10), il est également capable d'augmenter la réparation de l'ADN en induisant le mécanisme du NER, comme le montre l'augmentation du niveau d'ARN dans certaines molécules du NER [141].

5.Utilisation de cellules pluripotentes induites (iPSC) comme agents de thérapie génique

Les cellules souches pluripotentes induites (en anglais iPS Cells pour Induced Pluripotent Stem Cell) sont des cellules souches pluripotentes fabriquées en laboratoire, depuis des cellules humaines adultes (voir Figure 46ci-dessous). L'induction de cellules pluripotentes (iPSC) par l'expression de Oct3/4, Sox2, c-Myc et Klf4 dans des fibroblastes a donné l'espoir d'une nouvelle thérapie génique pour Xeroderma Pigmentosum. En effet, l'utilisation de cellules pluripotentes dans cette indication ne provoquerait pas de réponse immunologique chez les patients, car leurs propres cellules seraient utilisées pour l'induction des iPSC. De plus, cette approche ne serait pas confrontée à des questions éthiques telles que l'utilisation de cellules souches embryonnaires. Depuis lors, cette technologie a été améliorée et des iPSC ont été induites pour une grande variété de types cellulaires provenant d'espèces différentes.

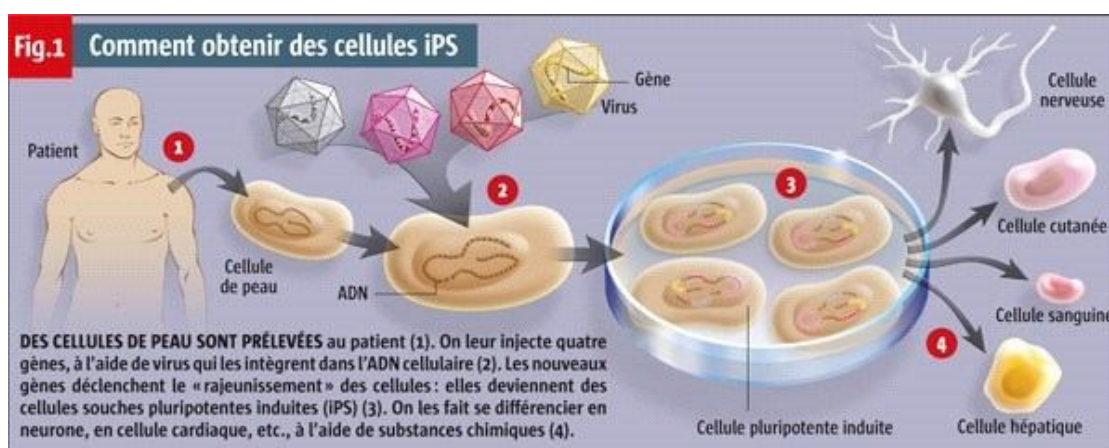


Figure 55: Comment obtenir les cellules iPS Les promesses des cellules iPS

Comme Xeroderma Pigmentosum, l'anémie de Fanconi (FA) est une maladie provoquée par un défaut de réparation de l'ADN. Les patients montrent une insuffisance médullaire progressive, des anomalies congénitales du développement et l'apparition précoce de cancers, leucémie myéloïde aiguë et carcinomes à cellules squameuses. La greffe de moelle osseuse est un traitement palliatif pour la leucémie secondaire, mais aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour les patients FA.

Dans une étude de 2009, des vecteurs lentiviraux ont été utilisés pour corriger génétiquement des fibroblastes et kératinocytes de patients atteints de l'anémie de Fanconi et induire leur dédifférenciation en cellules souches pluripotentes. Fait intéressant, les cellules FA non corrigées n'ont pas généré d'iPSC, indiquant l'implication des systèmes de réparation de l'ADN dans la reprogrammation nucléaire. Les iPSCs générés étaient ainsi porteuses du gène FA normal et étaient susceptibles d'être utilisées pour la thérapie génique des patients donneurs, et ce, sans risque de rejet immunologique.

Cette technologie ouvre la voie d'une approche de thérapie génique sûre pour le traitement des troubles de la réparation de l'ADN.

VII. PRISE EN CHARGE MEDICO-SOCIALE ET ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Les caractéristiques de la maladie, ainsi que les mesures préventives et thérapeutiques qu'elle entraîne se traduisent par de grandes difficultés d'intégration scolaire pour les plus jeunes, puis professionnelles pour les adultes, et par l'impossibilité de réaliser un grand nombre d'activités communes avec le reste de la société. Cela entraîne également de grands changements dans l'organisation familiale.

En France, la HAS recommande aux familles d'être suivies par un assistant socio-éducatif, afin de les aider au mieux dans leurs démarches sociales et administratives. Son rôle sera d'évaluer les conditions de vie des patients et de leur entourage, d'optimiser leurs aides sociales, de les aider dans l'aménagement de leur environnement familial, scolaire et professionnel. Une visite dans le cadre de vie des patients (domicile, école et sur le lieu de travail) est souhaitable pour vérifier la bonne adaptation de l'environnement aux mesures préventives essentielles (qualité des filtres solaires, adaptation ergonomique de l'habitation des malades avec handicap).

Dans ce cadre, il est utile d'informer le patient ou ses parents de l'utilité des associations de patients. En effet, le rôle des associations de patients n'est pas que social, financier ou politique, il est aussi médical. Si leur objectif est avant tout de sortir les malades de leur isolement, de les informer, de défendre leurs droits ou encore de les aider de façon pratique, elles jouent aussi un rôle de plus en plus important au niveau de la recherche médicale et sont devenues des

acteurs incontournables de la communauté scientifique, contribuant à la promotion de la recherche scientifique et clinique, au développement d'une expertise scientifique et médicale, à la transmission de l'information médicocientifique auprès des patients, et à l'analyse des protocoles de recherche (vigilance éthique, vérification de l'utilité des essais et de leurs enjeux, ...).

VIII.LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE EN BREF

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique des patients atteints sont ainsi les suivants:

- Prévention et/ou contrôle précoce des complications dermatologiques, et de leurs conséquences.
- Traitement des complications.
- Education thérapeutique pour le patient et/ou la famille.
- Prise en charge globale du patient et de sa famille.

En effet, le diagnostic précoce et l'éducation thérapeutique sont les éléments clé pour une prise en charge optimale. Une protection rigoureuse de la lumière du jour et un suivi rapproché des patients en plus des traitements symptomatiques disponibles, peuvent par ailleurs améliorer considérablement la qualité de vie et l'espérance de vie des personnes touchées.

Un défi majeur pour l'avenir est cependant la mise à disposition de traitement curatif. La compréhension de l'étiologie des troubles neurologiques associés à la maladie chez certains individus constitue également un enjeu majeur, cela pourrait permettre le développement de traitements pour soulager la dégénérescence neurologique.



Conclusion



Les enfants de la Lune sont atteints d'une maladie héréditaire rare, le Xeroderma Pigmentosum, caractérisée par une sensibilité accrue aux UV et à la lumière du soleil. Sans une protection totale et efficace, ces enfants subissent un vieillissement accéléré de la peau, des brûlures, des troubles de la pigmentation et développent des lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers. La sévérité de cette affection et le développement quasi inévitable de multiple cancer sont à l'origine de l'espérance de vie malheureusement très réduite de ces enfants.

Aucun traitement curatif n'est à ce jour disponible pour ces enfants dont le quotidien est dicté par une gestion de leur maladie très contraignante dont l'objectif est de ralentir au maximum l'apparition des complications. En effet l'hypersensibilité aux rayons UV, dont souffrent ces patients, leur interdit toute exposition à la lumière du soleil, et de manière générale à toutes sources de rayonnements UV, sous peine de développer des tumeurs cutanées. Pour cette raison, la maladie présente un retentissement majeur sur la vie des malades et de leur entourage.

Ainsi, afin d'offrir à ces malades une vie plus adaptée et ordinaire les associations de plus en plus présentes se développent afin de rompre l'isolement des familles, leur apporter un soutien moral, du matériel si nécessaire, et des informations dans la mise en œuvre de la photoprotection quotidienne.

Le seul véritable espoir pour lutter contre cette maladie réside dans la thérapie génique qui consiste à remplacer le gène défectueux par un gène sain. Cette opération se pratique in vitro sur des cellules de la peau qui sont ensuite greffées chez le malade. Cette approche est porteuse d'espoir mais présente

plusieurs limites directement liées à la technique qui requière l'utilisation de vecteurs rétroviraux et à la greffe de peau, qui n'est pas totale (les zones non greffées restent hypersensibles aux UV) et qui peut être rejetée par le système immunitaire du patient.

La recherche de traitements pour cette maladie rare doit donc se poursuivre ainsi que les recherches technologiques visant à protéger les personnes atteintes en améliorant la qualité de la protection quotidienne et en réduisant son coût en attendant la mise un point d'une thérapie curative.

Il s'agit là d'une problématique commune à l'ensemble des maladies rares que les équipes de recherche ont longtemps délaissé en raison de leur faible incidence dans la population générale.

Très souvent graves, chroniques et évolutives, elles peuvent induire une perte d'autonomie et des invalidités qui peuvent altérer la qualité de vie et donc être à l'origine d'handicap voire même mettre en jeu le pronostic vital.

Le contexte particulier de ces maladies, les difficultés du diagnostic, le sentiment d'exclusion, l'absence de traitement est par ailleurs à l'origine d'une souffrance morale propre à ces malades et à leur famille. S'il n'existe pas toujours de traitement curatif efficace pour toutes les maladies rares, et c'est le cas pour le Xeroderma Pigmentosum, des recherches actives sont désormais engagées, favorisées par une politique de promotion des médicaments orphelins ouvrant la voie d'un avenir meilleur pour « les Enfants de la Lune » comme pour tous les enfants atteints de maladie rares et leur familles.



Résumés



RESUME

Titre: Les actualités thérapeutiques du Xeroderma Pigmentosum

Rapporteur : Pr Fatima JABOUIRIK

Auteur : Meryame BOULARHLARH

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

le Xeroderma Pigmentosum est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée par une sensibilité accrue aux UV et à la lumière du soleil. Sans une protection totale et efficace, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau, des brûlures, des troubles de la pigmentation, des lésions des yeux et de la peau qui peuvent dégénérer en des tumeurs malignes .

Le diagnostic est basé sur des symptômes cliniques au niveau de trois grandes zones de l'organisme caractéristiques des patients XP : la peau, les yeux et le système nerveux. Les cancers, dont la fréquence est considérablement accrue chez ces patients, peuvent également être un indicateur lors du diagnostic.

Des tests spécifiques permettent de confirmer le diagnostic en dépistant les anomalies de la réparation de l'ADN ;Il s'agit du test fonctionnel mesurant l'hypersensibilité aux UV sur des cellules vivantes, la synthèse d'ADN non programmée (UDS pour Unscheduled DNA Synthesis), ou la réactivation de la cellule hôte.

Le seul véritable espoir pour lutter contre cette maladie réside dans la thérapie génique qui consiste à remplacer le gène défectueux par un gène sain. Cette opération se pratique in vitro sur des cellules de la peau qui sont ensuite greffées chez le malade. Cette approche reste notre perspective thérapeutique d'actualité .

SUMMARY

Title: Therapeutic news for xeroderma pigmentosum

Reporter : Pr Fatima JABOUIRIK

Author: Meryame Boularhlarh

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

Xeroderma pigmentosum is a rare autosomal recessive disease characterized by increased UV and sunlight sensitivity. Without full and effective protection , patients undergo accelerated aging of the skin, burns, pigmentation disorders , damage to eyes and skin wich can degenerate into malignant tumors.

The diagnosis is based on clinical symptoms in three major areas of the body features of XP patients: skin, eyes and nervous system. Cancers whose frequency is considerably higher in these patients may also be an indicator during the diagnosis.

Specific tests can confirm the diagnosis by detecting abnormal DNA repair ; This is the functional test measuring hypersensitivity to UV on living cells , the unscheduled DNA synthesis (UDS for Unscheddled DNA Synthesis) , or reactivation of the host cell.

The only real hope for the fight against this disease lies in gene therapy which involves replacing the defective gene with a healthy gene . This operation is performed in vitro on cells of the skin that are then transplanted in the patient. This approach remains our current therapeutic perspective.

ملخص

العنوان : المستجدات العلاجية للغزيروديرما بيغمونتوزوم عند الطفل

المشرف : الأستاذة فاطمة جابوريك.

المؤلف : مريم بولغلاغ

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

الغزيروديرما بيغمونتوزوم هو مرض صبغي لا جنسي متحي قليل الوجود يتصف بحساسية زائدة لأشعة الشمس والفوق بنفسجية. دون الحماية الكاملة والفعالة، يتعرض المرضى للشيخوخة المتسارعة في الجلد والحروق واضطرابات التصبغ والضرر للعيون والجلد قد تتحول إلى سرطانات خبيثة.

ويستند التشخيص على الأعراض السريرية في ثلاث مجالات رئيسية، الجلد، العينين، والجهاز العصبي. يعتبر السرطان مؤشرا خلال التشخيص.

اختبارات محددة تمكن من تأكيد التشخيص عن طريق الكشف عن إصلاح الحمض النووي غير الطبيعي، وهو اختبار وظيفي يعتمد على قياس الحساسية الزائدة للأشعة فوق البنفسجية على الخلايا الحية، تكوين الحمض النووي غير المجدول أو تنشيط الخلية المضيفة.

الأمل الوحيد لمكافحة هذا المرض يكمن في العلاج الجيني الذي يتمثل في استبدال الجينات الغير السليمة بالسليمة. يتم تنفيذ هذه العملية في المختبر على خلايا الجلد التي يتم زرعها للمريض. هذا الأخير يبقى وجهة نظر العلاجية الحالية.



Bibliographie



- [1] **Sacco, Laurent.** L'ADN sera-t-il le support de stockage ultime de l'humanité Futura-Sciences. 2012.
- [2] **Pourquier, Philippe.** La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie. Bull Cancer; hors série : 124-44. 2006 .
- [3] **Rochette, Patrick.** Cartographie des dimères cyclobutyliques de pyrimidines (DCP) induits par les UVA et étude des effets de certains gènes de réparation des mésappariements et du gène P53 muté sur la réparation par excision de nucléotides des DCP. Université Laval - Faculté de médecine. 2005.
- [4] **al, Lodish H and.** Molecular Biology of the Cell, 5th ed. (New York, Freeman, 2004)
- [5] **al., Masutani et,** 1994, Shivji et al. et 1996, Reardon et al. Molecular mechanism of nucleotide excision repair, 1994.
- [6] **Jean-Marc Egly, Frédéric Coin.** A history of TFIIH: Two decades of molecular biology on a pivotal transcription/repair factor. Elsevier DNA Repair 10 - 714– 721. 2011.
- [7] **Ito, S., Kuraoka, I., Chymkowitch, P., Compe, E., Takedachi,A., Ishigami, C., Coin, F., Egly, J. M. and Tanaka, K.** XPG stabilizes TFIIH, allowing transactivation of nuclear receptors: implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients. Mol. Cell 26, 231–243. 2007.

- [8] **Enzlin, J. H. and Scharer, O. D.** The active site of the DNA repair endonuclease XPF-ERCC1 forms a highly conserved nuclease motif. *EMBO J.* 21, 2045–2053. 2002.
- [9] **Houtsmuller, A. B., Rademakers, S., Nigg, A. L., Hoogstraten D., Hoeijmakers, J. H. and Vermeulen, W.** Action of DNA repair endonuclease ERCC1/XPF in living cells. *Science* 284, 958–961. 1999.
- [10] **Biggerstaff, M., Szymkowski, D. E. and Wood, R. D.** Co-correction of the ERCC1, ERCC4 and xeroderma pigmentosum group F DNA repair defects in vitro. *EMBO J.* 12, 3685–3692. 1993.
- [11] **Nishino, T., Komori, K., Ishino, Y. and Morikawa, K.** X-ray and biochemical anatomy of an archaeal XPF/Rad1/Mus81 family nuclease: similarity between its endonuclease domain and restriction enzymes. *Structure* 11, 445–457. 2003.
- [12] **Moggs, J. G., Yarema, K. J., Essigmann, J. M. and Wood, R. D.** Analysis of incision sites produced by human cell extracts and purified proteins during nucleotide excision repair of a 1,3-intrastrand d(GpTpG)-cisplatin adduct. *J. Biol. Chem.* 271, 7177–7186. 1996.
- [13] **Matsunaga, T., Mu, D., Park, C. H., Reardon, J. T. and Sancar, A.** Human DNA repair excision nuclease. Analysis of the roles of the subunits involved in dual incisions by using anti-XPG and anti-ERCC1 antibodies. *J. Biol. Chem.* 270, 20862–20869. 1995.

- [14] **Svoboda, D. L., Taylor, J. S., Hearst, J. E. and Sancar, A.** DNA repair by eukaryotic nucleotide excision nuclease Removal of thymine dimer and psoralen monoadduct by HeLa cell-free extract and of thymine dimer by *Xenopus laevis* oocytes. *J. Biol. Chem.* 268, 1931–1936. 1993.
- [15] **Popanda, O. and Thielmann, H.W.** The function of DNA polymerases in DNA repair synthesis of ultraviolet-irradiated human fibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta* 1129,155–160. 1992.
- [16] **Shivji, K. K., Kenny, M. K. and Wood, R. D.** (. Proliferating cell nuclear antigen is required forDNAexcision repair. *Cell* 69, 367–374. 1992.
- [17] **Nichols, A. F. and Sancar,A.** Purification ofPCNAas a nucleotide excision repair protein. *Nucleic Acids Res.* 20,2441– 2446. 1992.
- [18] **Nocentini, S.** Rejoining kinetics of DNA single- and double-strand breaks in normal and DNA ligase-deficient cells after exposure to ultraviolet C and gamma radiation: an evaluation of ligating activities involved in different DNA repair processes. *Radiat. Res.* 151, 423–432. 1999.
- [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 DNA Damage 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] **A Hafeez Diwan, MD, PhD et William D James, MD.** Xeroderma Pigmentosum. *Medscape Reference*. Nov 29, 2011.

- [36] **Webb, Sandra.** A patient's journey - Xeroderma Pigmentosum. BMJ. 336:444-6, 2008.
- [37] **Alan R. Lehmann, David McGibbon, Miria Stefanini.** Xeroderma Pigmentosum. Orphanet journal of rare diseases. 2011.
- [38] **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
- [39] **M. Zghal, B. Fazaa, M.-R. Kamoun :** Xeroderma Pigmentosum EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie EMC 98-660-A-10
- [40] **Kraemer KH, Lutzner MA, Festoff BW, Coon HG:** Xeroderma Pigmentosum : An inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair ; Ann Int Med 1974; 80: 221-48.
- [41] **Zghal M, Fazaa B, Kamoun M R.** Xéroderma pigmentosum. Elsevier Masson (2006): 1-20.
- [42] **B. FAZAA, M.R. KAMOUN.** Xéroderma pigmentosum. Ann dermatol venereol 2003; 130: 69-73.
- [43] **N. Boutaleb, H. Ouhabi, A. Bourazza, R. Mosseddaq ;** Les manifestations neurologiques du Xeroderma Pigmentosum Revneuro (Paris) 2000 ; 156: 8-9, p 790-793

- [44] **Van Steeg H, Kraemer KH.** Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. *Mol Med Today* . 5:86-94, 1999.
- [45] **Bootsma D, Kraemer KH, Cleaver JE, Hoeijmakers JHJ.** Nucleotide excision repair syndromes:xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. In: Vogelstein B, Kinzler KW,eds. *The Genetic Basis of Human Cancer*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 211-37, 2002.
- [46] **KH., Kraemer.** Cellular hypersensitivity and DNA repair. In: Freedberg IM, Fitzpatrick TB, et al, eds.*Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6 ed. New York: McGraw-Hill. 2003.
- [47] **Emmert S, Slor H, Busch DB, Batko S, Albert RB, Coleman D, Khan SG, Abu-Libdeh B, DiGiovanna JJ, Cunningham BB, Lee MM, Crollick J, Inui H, Ueda T, Hedayati M, Grossman L, Shahlavi T, Cleaver JE,Kraemer.** Relationship of neurologic degeneration to genotype patients. *J Invest Dermatol*. 118:972-82, 2002.
- [48] **Takahashi Y, Endo Y, Sugiyama Y, Inoue S, Iijima M, Tomita Y, Kuru S, Takigawa M, Moriwaki S.** XPA gene mutations resulting in subtle truncation of protein in xeroderma pigmentosum group A patients with mild skin symptoms. *J Invest Dermatol*. 130:2481-8, 2010.

- [49] **Khan SG, Oh KS, Shahlavi T, Ueda T, Busch DB, Inui H, Emmert S, Imoto K, Muniz Medina V, Baker CC, DiGiovanna JJ, Schmidt D, Khadavi A, Metin A, Gozukara E, Slor H, Sarasin A, Kraemer KH.** Reduced XPC mRNA levels in clinically normal parents of xeroderma pigmentosum patients. *Carcinogenesis*. 27:84-94., 2006.
- [50] **de Feraudy S, Boubakour-Azzouz I, Fraitag S, Berneburg M, Chan L, Chew K, Clericuzio CL, Cunningham B, Tope WD, Cleaver JE.** Diagnosing xeroderma pigmentosum group C by immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol*. 32:109-17, 2010.
- [51] **Jaspers NG, Raams A, Silengo MC, Wijgers N, Niedernhofer LJ, Robinson AR, Giglia-Mari G, Hoogstraten D, Kleijer WJ, Hoeijmakers JH, Vermeulen W.** First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. *Am J Hum Genet*. 80:457–66, 2007.
- [52] **KH., Kraemer.** Heritable diseases with increased sensitivity to cellular injury. In: Freedberg IM, Eisen AZ et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6 ed. . New York: McGraw-Hill; 2003.
- [53] **Arlett CF, Harcourt SA, Broughton BC.** The influence of caffeine on cell survival in excision-proficient and excisiondeficient xeroderma pigmentosum and normal human cell strains following ultraviolet-light irradiation. *Mutat Res*. 1975, Dec;33(2-3):341-6.

- [54] **al., Bernard C.** Broughton and. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase η in xeroderma pigmentosum variant patients. PNAS. 2002, January 22, vol. 99, no. 2, 815–820.
- [55] **Horibata K, Iwamoto Y, Kuraoka I, Jaspers NG, Kurimasa A, Oshimura M, Ichihashi M, Tanaka K.** Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 101:1541, 2004.
- [56] **Berneburg M, Kraemer KH.** Xeroderma pigmentosum and other DNA repair-deficient photodermatoses. In: Lim H, Hönigsmann H, Hawk JLM, eds. Photodermatology. New York, NY: Informa Healthcare. 2007.
- [57] **Kraemer KH, Ruenger TM.** Genome instability DNA repair and cancer In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill. 977-986, 2008.
- [58] **A Hafeez Diwan, MD, PhD et William D James, MD.** Xeroderma Pigmentosum. Medscape Reference. Nov 29, 2011.
- [59] **Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ.** Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. J Med Genet. 45:609–21, 2008.

- [60] **Moslehi R, Signore C, Tamura D, Mills JL, Digiovanna JJ, Tucker MA, Troendle J, Ueda T, Boyle J, Khan SG, Oh KS, Goldstein AM, Kraemer KH.** DNA repair and transcription gene disorder on human fetal development. *Cli. Adverse effects of trichothiodystrophy DNA repair and transcription gene disorder on human fetal development. Clin Genet.* 77:365–73, 2010.
- [61] **Tamura D, Merideth M, DiGiovanna JJ, Zhou X, Tucker MA, Goldstein AM, Brooks BP, Khan SG, Oh KS, Ueda T, Boyle J, Moslehi R, Kraemer KH.** High-risk pregnancy and neonatal complications in the DNA repair and transcription disorder trichothiodystrophy: report of 27 affected pregnancies. *Prenat Diagn.* 31:1046–53, 2011.
- [62] **Liang C, Kraemer KH, Morris A, Schiffmann R, Price VH, Menefee E, DiGiovanna JJ.** Characterization of tiger tail banding and hair shaft abnormalities in trichothiodystrophy. *J Am Acad Dermatol.* 52:224–32, 2005.
- [63] **Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ.** Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. *J Med Genet.* 45:609–21, 2008.

- [64] **Broughton BC, Berneburg M, Fawcett H, Taylor EM, Arlett CF, Nardo T, Stefanini M, Menefee E, Price VH, Queille S, Sarasin A, Bohnert E, Krutmann J, Davidson R, Kraemer KH, Lehmann AR.** Two individuals with features of both xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy highlight the complexity of the clinical outcomes of mutations in the XPD gene. *Hum Mol Genet.* 10:2539–47, 2001.
- [65] **Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR.** Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 44:891–920, 2001.
- [66] **Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, Jaspers NG, Raams A, Argentini M, Van der Spek PJ, Botta E, Stefanini M, Egly JM, Aebersold R, Hoeijmakers JH, Vermeulen W.** A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A. *Nat Genet.* 36:714–9, 2004.
- [67] **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)
- [68] **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

- [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] **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
- [73] **D. Adamec, J. Xie, A. Poisson, E. Broussolle, S. Thobois**: Xeroderma pigmentosum: A rare cause of chorea; Revue Neurologique Volume 167, Issue 11, November 2011, Pages 837–840

- [74] **Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ.** Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience*. 145:1388–96, 2007.
- [75] **Ruenger TM, DiGiovanna JJ, Kraemer KH.** Hereditary Diseases of genome instability and DNA repair. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill. 13, 2008.
- [76] **Stefanini M, Kraemer KHK.** Xeroderma pigmentosum. In: Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C, eds. *Neurocutaneous Diseases*. New York: Springer. 771-92, 2008.
- [77] **Kenneth H Kraemer, MD and John J DiGiovanna, MD.** Xeroderma Pigmentosum. *GeneReviews*. 2012.
- [78] **Ramsay Coltart** “Prenatal diagnosis of Xeroderma pigmentosum, Report of the 1st successful case” *Lancet* 1974 - pp1109-1112
- [79] **John M. Graham, Jr., Kwame Anyane-Yeboah, Anja Raams, 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

- [80] **.Mazereeuw-Hautier, f. durand, l. Martin, j. Cadet, P.Thomas ;**
Réparatoses et poïkilodermies congénitales avec photosensibilité : Ann.
Dermatol.Venereol. 2007; 134:4S65-4S72-4S65
- [81] **Fazaa B, Zghal M, Kamoun MR.** Xéroderma pigmentosum. EMC 98-
660-A-10
- [82] **ZghalM. et col.** Particularités u xeroderma pigmentosum en Tunisie.
Ann dermtolvenerol 2008 ; 135 :256-266.
- [83] **AnneStary, Alain Sarasin.** The genetics of the hereditary xeroderma
pigmentosum syndrome. Biochimie 2002;84: 49–60.
- [84] **Laura J. Niedernhofer.** Tissue specific accelerated aging in
deficiency. Mecanisms of ageing and development 2008; 129: 408-
415.
- [85] **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.
- [86] **K.H. Kraemer et col.** Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy
and Cockayne syndrome: A complex genotype–phenotyperelationship.
From basic science to clinical disease, neuroscience 2007; 145:
13881396.

- [87] **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.
- [88] **Alan R. Lehmann**. The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. *Genes&Dev*. 2001 15: 15-23.
- [89] **K.H. Kraemer et col.** Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: A complex genotype–phenotyperelationship.From basic science to clinical disease, *neuroscience* 2007; 145: 13881396.
- [90] **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
- [91] **Hananian, J.; Cleaver, J. E** : Xeroderma pigmentosum exhibiting neurological disorders and systemic lupus erythematosus. *Clin.Genet*. 17: 39-45, 1980.
- [92] **Kishore Yellumahanthi**, A case of xeroderma pigmentosum with Hansen’s disease ; *j am acad dermatol* march 2004 (posters382) ; P100

- [93] **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: 791796, 1998
- [94] **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.
- [95] **M. Zghal, B. Fazaa, A. Zghal, I.Mokhtar, A.Sarasin, M.-**
R.KamounXeroderma 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
- [96] **Bert Vogelstein, Kenneth W. Kinzler, chapitre 14;** The genetic basis
of human cancer, chapitre 14; nucleotide excision repair syndrome
pp.217-222
- [97] **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.

- [98] **Hebert JC, Lefait JF, Hebert O.** Le xéoderma pigmentosum chez l'enfant mahorais. *Médecine d'Afrique Noire*. 1992 ; 39 (12).
- [99] **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.
- [100] **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.
- [101] **Moussaid L. et col** Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc. *Ann DermatolVenereol*. 2004; 131 : 29-33.
- [102] **Zghal M. et col.** Xéoderma pigmentosum : particularités cliniques et **génétique** d'une famille dont tous les membres sont atteints. *Annales dedermatol-vénérol* 2003 ; 130 :31-36.
- [103] **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.
- [104] **Ahmet Kutluhan,** Mehmet Bekerecioglu, ErcihanGuney, Ahmet Metin. Otorhinolaryngological aspects of Xeroderma pigmentosum. *AurisNasus Larynx* 1999 ; 26 : 457–466.

- [105] **Moussaid L. et col** Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc. *Ann DermatolVenereol.* 2004; 131 : 29-33.
- [106] **Kraemer KH, Slor H.**Xeroderma pigmentosum. *ClinDermatol* 1984; 2: 33-69.
- [107] **K.H. Kraemer et col.** Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: A complex genotype–phenotyperelationship. *From basic science to clinical disease, neuroscience* 2007; 145: 13881396.
- [108] **Kraemer KH, Lee MM, Scotto J.** Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987; 123: 241-50.
- [109] **Zghal M. et col.** Particularités u xeroderma pigmentosum en Tunisie. *Ann dermtolvenerol* 2008 ; 135 :256-266.
- [110] **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

- [111] **Moussaid L. et col** Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc. *Ann DermatolVenereol.* 2004; 131 : 29-33.
- [112] **OyaKocabalkan et col.** Malignantmelanoma in xeroderma pigmentosum patients: report of five cases. *European JowvTal of Surgical Ontology* 1997; 23:43-47.
- [113] **Lynch HT, Fusaro RM, Johnson JA.** Xeroderma pigmentosum – complementation group C and malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1984; 120: 175-9.
- [114] **Bories N.** Dermoscopy of fully regressive cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1224-9.
- [115] **Bhatia S.** Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1999; 86: 2014-20.
- [116] **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*
- [117] **Ahmet Kutluhan,** Mehmet Bekerecioglu, ErcihanGuney, Ahmet Metin. Otorhinolaryngological aspects of Xeroderma pigmentosum. *AurisNasus Larynx* 1999 ; 26 : 457–466
- [118] **Dagmar Ludolph-Hauser, Eva Thoma-Greber,** Christian Sander, Christian P. Sommerhoff and Martin Röcken, Mast cells in an angiosarcoma complicatingXeroderma pigmentosum in a 13-year-old girl ; *J am acad dermatol* volume 43, number 5 Pp900-902

- [119] **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.
- [120] **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
- [121] **D.Sellami, Y.Elloumi, M.Mseddi, Y.Aloulou, Z.Ben Zina, J.Feki, A.Zahaf ;** Les manifestations ophtalmologiques du xeroderma pigmentosum ; *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2003 vol. 130, 2S44
- [122] **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 Vénéréologie* Volume 135, Issue 2, February 2008, Pages 99–104
- [123] **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.
- [124] **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

- [125] **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.
- [126] **Paridaens A, McCartney A, HungerfordJ.** Premalignant melanosis of the conjunctiva and the cornea in xeroderma pigmentosum. Br J Ophthalmol, 1992; 76 :120-2.
- [127] **Aoyagi M, Morishima N, Yoshino Y, Imagawa N, Kiyosawa M, Ito M et al.** Conjunctivalmalignantmelanomawith xeroderma pigmentosum.
Ophthalmologica, 1993; 206 : 162-7.
- [128] **Renard G, Lelievre A, Bient P :** xeroderma pigmentosum : à propos de 1 cas. J. Fr. Ophtalmol. Avril 2002 Vol.25 ; Num. 5, p.337-340
- [129] **Zghal M., Fazaa B., Kamoun M.- R.** Xeroderma pignentosum. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-660- A- 10, 2006new
- [130] **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

- [131] **Sikandar G. Khan et col.** XPC initiation codon mutation in xeroderma pigmentosum patients with and without neurological symptoms. DNA repair 2009; 8: 114–125.
- [132] **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
- [133] **N.S. Longridge :** Audiological assessment of deafness associated Xeroderma pigmentosum. J. Laryngol. Otol. 90 (1976), pp. 539–551.
- [134] **C Geoffrey Woods :** DNA repair disorders ; Arch Dis Child 1998;78:178- 184 (February)
- [135] **W Vermeulen, J Jaeken, N G Jaspers, D Bootsma, and J HHoeijmakers .**Xeroderma pigmentosum complementation group G associated with Cockayne syndrome.Am J Hum Genet. 1993 July; 53(1): 185–192
- [136] **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.
- [137] **Benkirane L, El Arabi S.** Xeroderma pigmentosum et cavité buccale à propos d’une fratrie. RFOP 2006 ; 1 :112-116.

- [138] **Ahmet Kutluhan** , Mehmet Bekereciog, Ercihan Gu'ney, Ahmet Metin: Oto-rhino-laryngological aspects of Xeroderma pigmentosum :Auris NasusLarynx 26 (1999) 457–466
- [139] **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
- [140] **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.
- [141] **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
- [142] **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
- [143] **O.BoudgheneStambouli, A.Belbachir** : Xeroderma pigmentosum et manifestations osseuses ; Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 vol. 130, 2S53-2S167
- [144] **Robert DEGOS;**Dermatologie: les complications de XP.720g Flammarion medecine-science

- [145] **ButtFM, Moshi JR, Owibingire S, Chindia ML.** Xeroderma pigmentosum: a review and case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 38:534–7, 2010.
- [146] **Sollitto RB, Kraemer KH, DiGiovanna JJ.** Normal vitamin D levels can be maintained despite rigorous photoprotection: Six years' experience with xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol.* . 37:942–7, 1997.
- [147] **Ali JT, Mukasa Y, Coulson IH.** Xeroderma pigmentosum: early diagnostic features and an adverse consequence of photoprotection. . *Clin Exp Dermatol.* 34:442–3., 2009.
- [148] **DiGiovanna JJ, Patronas N, Katz D, Abangan D, Kraemer KH.** . Xeroderma pigmentosum: spinal cord astrocytoma with 9-year survival after radiation and isotretinoin therapy. *J Cutan Med Surg.* 2:153–8, 1998.
- [149] **ArlettCF, Plowman PN, Rogers PB, Parris CN, Abbaszadeh F, Green MH, McMillan TJ, Bush C, Foray N, Lehmann AR.** Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Radiol.* 79:510–7., 2006.
- [150] **Larson DM, Cunningham BB.** Photodynamic therapy in a teenage girl with xeroderma pigmentosum type C. *Pediatr Dermatol.* May-Jun;29(3):373-4. , 2012 .

- [151] **Dermatologue**, Docteur Philippe Abimelec. Abimelec Dermatologues.
[En ligne] [Citation : 16 Février 2013.]
<http://www.abimelec.com/phototherapie-dynamique.html>.
- [152] **KraemerKH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, PeckGL.**
Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of
oral isotretinoin. *N Engl J Med.* . 318:1633–7., 1988.
- [153] **Tanaka, K., Sekiguchi, M., & Okada, Y.** Restoration of ultraviolet-
induced unscheduled DNA synthesis of xeroderma pigmentosum cells
by the concomitant treatment with bacteriophage T4 endonuclease V
and HJV (Sendai virus). *PNAS.* V.72, N. 10, pp. 4071-4075, 1975.
- [154] **Yarosh, D.B.** Enhanced DNA repair of cyclobutane pyrimidine dimers
changes the biological response to UV-B radiation. *Mutation research.*
V. 509, N. 1-2, pp. 221-226, 2002.
- [155] **Carolina Quayle, Carlos Frederico Martins Menck and Keronninn**
Moreno Lima-Bessa. Recombinant Viral Vectors for Investigating
DNA Damage Responses and Gene Therapy of Xeroderma
Pigmentosum. *DNA Repair and Human Health*, Dr. Sonya Vengrova
(Ed.). available from www.intechopen.com, 2011.
- [156] **Yarosh, D., Klein, J., O'Connor, A.O., Hawk, J., Rafal, E., & Wolf,**
P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin
cancer in xeroderma pigmentosum: a randomized study. *Lancet,* . V.
357, N. 9260, pp. 926-929, 2001.

- [157] **Yarosh, D.B.** Enhanced DNA repair of cyclobutane pyrimidine dimers changes the biological response to UV-B radiation. . Mutation research. V. 509, N. 1-2, pp. 221-226, 2002.
- [158] **Zahid S, Brownell I.** Repairing DNA damage in xeroderma pigmentosum: T4N5 lotion and gene therapy. J Drugs Dermatol. 7(4):405-8, 2008

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 الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجمعهم الذي يستحقونه .
 - وأبأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في أأعالصحة مريض هدي في الأول .
 - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأبأن 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 .

المستجدات العلاجية للغزيروديرما بيغمونتوزوم عند الطفل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : مريم بولغلاغ

المزودة في 01 يناير 1986 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الغزيروديرما بيغمونتوزوم - تشخيص - مضاعفات - علاج -
تطور وتخمين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: فاطمة منصوري

أعضاء

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيد: عمر شقييري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة