

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 321

DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES MUTATIONS RECURRENTES
DES GENES *XPC* ET *XPA* CHEZ LES PATIENTS MAROCAINS
ATTEINTS DE XERODERMA PIGMENTOSUM
(A PROPOS D'UNE SERIE DE 11 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Basma KARRAKCHOU

Née le 05 Octobre 1993

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : *xeroderma pigmentosum* – Diagnostic moléculaire – *XPA* – *XPC* –
Mutation récurrente.

JURY

Mr. A. SEFIANI

Professeur de Génétique Médicale

Mme. I. RATBI

Professeur de Génétique Médicale

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Mr. N. FEJJAL

Professeur de Chirurgie Plastique, Réparatrice et Esthétique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَلَّى
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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. Mohamed KARRA

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

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
--------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique



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. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 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. ESSAKALIHOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. ELALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **DirecteurCHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 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 -**DirecteurHMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

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



Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMARALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 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. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

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

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
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 OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
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 HAOURI Mohamed *

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
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
Dermatologie

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 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 HANCHIZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 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
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie



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. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*

Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

PrZOUBIR 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*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie



Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 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. 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 *

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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHD Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



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
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ 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*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
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 GUERROUJ Hasnae
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. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie



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. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 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*

Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 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**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

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 OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootéchnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A tous les enfants de la lune
Je dédie cette thèse



A tous les Enfants de la Lune

A mes très chers parents

Chère mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et l'affection que j'ai toujours porté pour toi.

Tes conseils, ta bienveillance et tes encouragements m'ont permis de dépasser toutes les difficultés.

Ce travail est le fruit des efforts et sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et ma formation.

Que dieu te prête longue vie et bonne santé.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand soutien

Je te dédie ce travail en gage de mon amour et de mon estime les plus profonds.

Cher père

Pour ton courage et ton dévouement pour nos études et notre succès

Je n'ai été guidée que par le désir de t'honorer.

J'espère qu'aujourd'hui tu es fier de moi.

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de toute mon affection.

Que Dieu vous garde et vous procure, maman et toi, longue vie, santé et bonheur, afin que vous demeuriez le soleil qui illumine notre vie.

A vous, je dois ce que je suis.

Je suis fière de réaliser une partie de ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.

A mon très cher frère Ouassim

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je te porte et de l'attachement qui nous unit.

Je te souhaite du bonheur et du succès dans ta vie entière.

A mon très cher Souhail

Aucune dédicace ne saurait exprimer les sentiments profonds que je te porte...

Je ne saurais te remercier assez pour ta présence et tes encouragements à chaque fois, pour ton dévouement et ton implication toujours...

Puisse Dieu nous réunir et nous garder sous son œil bienveillant, qu'il nous livre une longue vie de bonheur et de bonne santé...

A ma grand-mère maternelle

Ce travail est le résultat de tes prières incessantes et de ton amour inconditionnel

Puisse Dieu te prêter longue vie et bonne santé.

A mon oncle Taoufiq, son épouse Mounia et leurs enfants

Yasmina et Yassine

Pour votre soutien et votre présence à chaque fois, pour votre amour et votre encouragement toujours, pour l'amour et la gratitude que je vous porte.

A mes très chers beaux-parents

En témoignage de tout l'amour et l'estime que je vous porte, et de la gratitude que j'ai envers Dieu de m'avoir donné des beaux-parents au si grand cœur.

Votre amour, votre bienveillance, vos encouragements et vos prières m'ont été d'un grand soutien.

Que Dieu vous garde et vous procure longue vie et bonheur.

A mon cher beau-frère Aniss, son épouse Rim, leur adorable fille Misk, et ma si tendre belle-sœur Hind

Pour votre gentillesse, votre générosité et votre si grand cœur. J'ai trouvé en vous une seconde famille, si aimable et si chaleureuse.

Que Dieu vous destine une vie pleine de bonheur.

A la mémoire de mes grands-pères et de ma grand-mère paternelle

J'aurais aimé que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.

Que la clémence de Dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

A mes familles maternelle, paternelle et belle famille

Mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines, et à ma belle-famille. Puisse ce travail être la preuve de mon estime.

A ma très chère amie Sarah

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi une sœur et une amie sur qui je peux toujours compter.

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

A mes très chers amis et collègues

Que notre amitié demeure pour toujours.

*A tous les membres de l'AMIR et en particulier
à mes collègues de la promotion 2016.*



Remerciements

A notre Maître, Président de thèse,

Monsieur Sefiani Abdelaziz,

Professeur en Génétique Médicale au CHU de Rabat-Salé

Vous m'avez honoré d'accepter avec grande sympathie de présider mon jury de thèse. Vous m'avez éclairé par vos conseils, et facilité la réalisation de ce modeste travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mon estime et ma considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

À notre Maître, Rapporteur de thèse,

Madame Ratbi Ilham,

Professeur en Génétique Médicale au CHU de Rabat-Salé

Vous m'avez accordé un grand honneur en me confiant la réalisation de ce travail.

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

À notre maître et juge de thèse,

Monsieur Fejjal Nawfal,

*Professeur en Chirurgie Plastique Réparatrice et Esthétique au
CHU de Rabat-Salé*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail*

Nous tenons à vous rendre hommage pour la qualité de votre enseignement.

*Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement
professionnel soient pour nous un exemple à suivre.*

*Veuillez accepter, cher maître l'expression de notre sincère respect et notre
profonde reconnaissance.*

A notre Maître et juge de thèse,

Madame Jabouirik Fatima,

Professeur en Pédiatrie au CHU de Rabat-Salé

*Nous avons été très sensibles à l'amabilité de votre accueil et l'intérêt que vous
avez accordé à ce travail en acceptant de le juger.*

*Que votre bonté, votre amour pour les enfants du service, et votre dévouement
professionnel soient pour nous l'idéal à atteindre.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre reconnaissance et de
notre grande estime.*

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur

*A tous les membres du Département de Génétique Médicale du
CHU Rabat-Salé*

*Pour votre aimable et chaleureux accueil, votre aide si précieuse et votre grand
professionnalisme tout au long de l'élaboration de ce travail.*

*Nous portons une estime particulière à Dr Doubaj Yassamine pour son
amabilité, ses pertinents conseils, son dévouement professionnel, et pour ses
travaux considérables pour les enfants de la lune.*

*Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond
respect.*

*A Monsieur Ghazaoui El Habib, Président de l'Association de
solidarité pour les enfants de la lune, et à sa très chère fille
Fatima-Zahra Ghazaoui*

*Nous avons été infiniment sensibles à votre chaleureux accueil, à votre générosité
et votre grand cœur, ouvert à tous les enfants de la lune.*

*Que votre grande foi, votre courage et bravoure, et votre si grand dévouement
pour cette cause soit un exemple à suivre pour tous.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder prospérité et bonheur, et éclairer votre
chemin.*

Veillez trouver ici le témoignage de notre plus profonde estime.

Abréviations

6-4 PP	: Photoproduits 6-4 ou pyrimidine(6-4)-pyrimidone
A	: Adénine
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AGT	: Alkyl Guanine alkyl Transférase
ARN	: Acide ribonucléique
ATM	: Ataxia Telangiectasia Mutated pour « Ataxie Télangiectasie »
BER	: Base Excision Repair pour « Réparation par excision de bases »
BIDS syndrome	: Brittle hair, Intellectual impairment, Decreased fertility, Short stature pour « Trichothiodystrophie avec retard mental, hypofertilité et nanisme »
C	: Cytosine
CBC	: Carcinome basocellulaire
Cdk	: Cyclin Dependent Kinases pour « Protéines kinases dépendantes des cyclines »
CE	: Carcinome épidermoïde dit spinocellulaire
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CPD	: dimères cyclobutane de pyrimidine
CRISPR Cas9	: Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats pour « Courtes répétitions en palindrome regroupées et régulièrement espacées »
CSA CSB	: Cockayne Syndrome A and B pour « Syndrome de Cockayne A et B »
CUL4A	: Protéine cullin4a
DDB	: Damaged DNA-binding protein pour « Protéine de liaison à l'ADN endommagé »
DR	: Direct Repair pour « Réparation par réversion directe »
EDTA	: solution d'Ethylène Diamine Tétra Acétique
EEG	: Electroencéphalogramme
EMG	: Electromyogramme
G	: Guanine

GG-NER	: Global Genome NER pour « Système NER de réparation de la totalité du génome »
HAS	: Haute Autorité de Santé
HCR	: Hot Cell Reactivation pour « Test de mesure de la réactivation de la cellule hôte »
HMGN1	: High mobility group nucleosome binding domain 1
HR	: Homologous Repair pour « Réparation homologue »
IBIDS syndrome	: Ichtyosis, Brittle hair, Intellectual impairment, Decreased fertility, Short stature pour « Trichothiodystrophie avec ichtyose, retard mental, hypofertilité, nanisme »
iPSC	: Induced Pluripotent Stem Cell pour « Cellules souches pluripotentes induites »
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
MLPA	: Multiplex ligation-dependent probe amplification pour « amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation »
MMR	: Mismatch Repair pour « Réparation des mésappariements de bases »
NER	: Nucleotide Excision Repair pour « Réparation par excision de nucléotides »
NGS	: Next Generation Sequencing pour « Séquençage de nouvelle génération »
NHEJ	: Non Homologous End-Joining pour « Réparation non homologue »
PCR	: Polymerase chain reaction pour « Amplification en chaîne par polymérase »
PEA	: Potentiel évoqué auditif
PIBIDS syndrome	: Photosensitivity, Ichtyosis, Brittle hair, Intellectual impairment, Decreased fertility, Short stature pour « Trichothiodystrophie avec photosensibilité, ichtyose, retard mental, hypofertilité, nanisme »
ROS	: reactive oxygen species pour « espèces réactives de l'oxygène »
RPA	: Replicative protein A1 pour « Protéine de réplication A1 »

RT-PCR	: Real time polymerase chain reaction pour « Amplification en chaîne par polymérase en temps réel »
SPF	: Sun protection factor pour « Facteur de protection solaire »
T	: Thymine
TC-NER	: Transcription Coupled NER pour « Système NER de réparation des régions activement transcrites de l'ADN »
TDD	: Trichothiodystrophie
TDM	: Tomodensitométrie
TFIIH	: Transcription factor II humain pour « Facteur de transcription humain II »
TFIIS	: Transcription elongation factor II S pour « Facteur IIS de transcription-élongation »
UDS	: Unscheddled DNA Synthesis pour « Etude des capacités de resynthèse de l'ADN »
UV	: Ultraviolets
XAB2	: XPA binding protein 2 pour « Protéine 2 de liaison au XPA »
XP	: <i>xeroderma pigmentosum</i>
XPA	: <i>xeroderma pigmentosum</i> de groupe de complémentation A
XPB	: <i>xeroderma pigmentosum</i> de groupe de complémentation B
XPC	: <i>xeroderma pigmentosum</i> de groupe de complémentation C
XPD	: <i>xeroderma pigmentosum</i> de groupe de complémentation D
XPE	: <i>xeroderma pigmentosum</i> de groupe de complémentation E
XPF	: <i>xeroderma pigmentosum</i> de groupe de complémentation F
XPG	: <i>xeroderma pigmentosum</i> de groupe de complémentation G
XPV	: <i>xeroderma pigmentosum</i> variant

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Patients XP colligés au Département de Génétique Médicale de l'INH à Rabat.....	13
Figure 2: Moyenne d'âge des patients au diagnostic et au moment de l'apparition des premiers symptômes.....	16
Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.....	17
Figure 4: Pourcentage des différentes atteintes chez les patients de la série.....	18
Figure 5: Electrophorégrammes de : sujet sain (a), de parent de XP (père du patient 2XP) (b) et de malade XP homozygote pour la mutation c.1643_1644delTG de l'exon 9 du gène XPC (patient 1XP).....	20
Figure 6: Electrophorégrammes du patient 7XP homozygote pour la mutation c.1644_1645insCATG de l'exon 9 du gène XPC, et de son parent.	21
Figure 7: Principales lésions de l'ADN	26
Figure 8: Les modifications de bases par oxydation et alkylation	27
Figure 9: Une lésion abasique ne laissant plus que le sucre et la liaison phosphate	28
Figure 10: Désamination d'une Cytosine en Uracile et d'une 5-méthylcytosine en Thymine	28
Figure 11: Formation de dimères de pyrimidines sous l'action des UV	29
Figure 12: Les adduits de platine	30
Figure 13: Les points de contrôle du cycle cellulaire	31
Figure 14: Les conséquences des lésions de l'ADN dans la cellule humaine	32
Figure 15: Les deux voies de la NER: TC-NER et GG-NER.....	34
Figure 16: Le processus de cancérisation	38
Figure 17: Patient japonais de 6 mois atteint de XP.....	46
Figure 18: Patients XP au stade poïkilodermie.....	47
Figure 19: Patients XP au stade d'apparition de tumeurs malignes.....	48
Figure 20: Patient XP présentant une kératite, une conjonctivite et un entropion secondaire à l'atteinte ophtalmique du XP	50
Figure 21: Photo (A) IRM cérébrale en coupe transversale montrant l'atrophie du cortex cérébral et la dilatation des ventricules latéraux et du 3 ^e ventricule. Photo (B) IRM cérébrale en coupe frontale montrant une atrophie du cortex cérébelleux et du tronc cérébral	51
Figure 22: Aspect histologique de la peau <i>xeroderma pigmentosum</i>	55

Figure 23: IRM cérébrale en coupe coronale d'un sujet XP montrant une atrophie corticale diffuse avec dilatation des ventricules latéraux.	56
Figure 24: Evaluation de la survie cellulaire après irradiation aux UV	58
Figure 25: Test UDS sur des préparations autoradiographiques	59
Figure 26: Schéma simplifié du principe de HCR	61
Figure 27: Les 3 maladies principales résultant d'une déficience de la NER, et leurs formes combinées.	75
Figure 28: Prédisposition des cancers chez la population XP	81
Figure 29: Patiente 9XP présentant un carcinome épidermoïde infiltrant de l'hémiface gauche.	84
Figure 30: Patiente 8XP avec un carcinome épidermoïde de la langue.	84
Figure 31: Mélanome malin au niveau dorsal : lésion nodulaire de pigmentation irrégulière	88
Figure 32: Patient XP présentant un carcinome épidermoïde du limbe gauche et de la paupière inférieure gauche	89
Figure 33: Arbre généalogique d'un couple à risque de 1/4.	92
Figure 34: Arbre généalogique d'un couple à risque de 1/2	93
Figure 35: Photoprotection physique vestimentaire	99
Figure 36: Patiente 9XP avant (a), en per opératoire (b) et après en post opératoire immédiat (c) d'une chirurgie d'exérèse tumorale d'un carcinome spinocellulaire de la joue, du globe oculaire gauche et de la lèvre supérieure, avec greffe de peau.	104
Figure 37: Patient XP avant exérèse tumorale (a) en post opératoire immédiat d'une greffe de lambeau dorsal (b), et 3mois après radiothérapie (c).	104
Figure 38: Les deux voies de la thérapie génique	110
Figure 39: Induction de cellules souches pluripotentes par thérapie génique	111
Figure 40: Mode d'action du CRISPR CAS9 pour le découpage et la réparation de l'ADN	112

Liste des tableaux :

Tableau 1: Données identitaires et généalogiques des patients.	9
Tableau 2: Manifestations cliniques chez les patients de la série	11
Tableau 3: Les protéines du NER, leurs rôles et les phénotypes associés à une déficience ..	37
Tableau 4: Pourcentage des différents groupes de complémentation XP dans le monde.	40
Tableau 5: Hérité autosomique récessive	41
Tableau 6: Comparaison du sexe ratio du <i>xeroderma pigmentosum</i> dans différentes séries ..	43
Tableau 7: Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes XP	60
Tableau 8: Caractéristiques moléculaires des 8 gènes <i>XP</i>	64
Tableau 9: Relation génotype-phénotype pour la maladie xeroderma pigmentosum.....	67
Tableau 10: Particularités clinique selon la gravité de la forme clinique	72
Tableau 11: Maladies de réparation de l'ADN déficientes en NER.....	77

Liste des annexes

- Annexe 1 :** Protocole national français de diagnostic et de soins pour le *xeroderma pigmentosum* selon la Haute Autorité de Santé (juillet 2009)
- Annexe 2 :** Brochure délivrée au patient XP par l'Association de solidarité avec les enfants de la lune du Maroc (2018)



Sommaire



Introduction	1
Objectifs du travail	4
Patients et Méthodes	6
I. Cadre d'étude	7
II. Patients	7
III. Méthodes	14
A. Stratégie diagnostique	14
B. Prélèvement et analyse moléculaire	14
Résultats	15
I. Résultats épidémiologiques	16
II. Résultats cliniques	18
III. Résultats moléculaires	20
Discussion	22
I. Historique	23
II. Bases génétiques et étiopathogénie	25
A. Lésions de l'ADN UV induites	25
B. Mécanismes de réparation de l'ADN	31
1. Réparation par excision de nucléotides (Nucleotid excision repair, NER)	33
2. Mécanismes de synthèse translésionnelle de l'ADN	36
C. Carcinogénèse	38
III. Epidémiologie	39
A. Prévalence et répartition géographique	39
B. Mode de transmission	41
C. Age et sexe	42
D. Facteurs favorisants	44
IV. Diagnostic positif :	45
A. Manifestations cliniques	45
1. Manifestations cutanéomuqueuses	45
2. Manifestations ophtalmologiques	49
3. Manifestations neurologiques	50

4. Autres manifestations	52
B. Examens complémentaires	53
1. Examens non spécifiques	54
2. Examens spécifiques	57
C. Diagnostic moléculaire	62
1. Gènes et pathologie moléculaire	62
2. Stratégies du diagnostic moléculaire	65
3. Corrélation génotype-phénotype	66
V. Formes cliniques	72
A. Formes cliniques selon la gravité, corrélée au groupe de complémentation.....	72
B. Formes cliniques selon les associations pathologiques	73
1. XP et maladies de réparation de l'ADN	73
2. XP et néoplasies internes	75
VI. Diagnostics différentiels	76
A. Maladies de réparation de l'ADN déficientes en NER.....	76
B. Autres génodermatoses	79
VII. Complications	81
A. Complications dermatologiques	81
1. Tumeurs bénignes	82
2. Lésions précancéreuses du carcinome épidermoïde: la kératose actinique	83
3. Tumeurs malignes	83
B. Complications ophtalmologiques	88
C. Complications neurologiques	89
D. Autres complications	90
E. Décès	91
VIII. Conseil génétique et diagnostics prédictifs	92
A. Conseil génétique	92
1. Prise en charge des couples à risque de 1/4	92
2. Prise en charge des couples à risque de 1/2	93

B. Détection des porteurs sains et diagnostic présymptomatique des porteurs malades.	94
1. Détection des porteurs sains	94
2. Détection des porteurs malades en présymptomatique (diagnostic néonatal)	94
C. Diagnostic anténatal	95
D. Diagnostic préimplantatoire	96
IX. Traitement	97
A. Traitement préventif : prévention de l'apparition des lésions.....	97
1. Diagnostic précoce et suivi rapproché	97
2. Photoprotection	98
3. Education thérapeutique	100
B. Traitement symptomatique : prise en charge des complications.....	100
1. Prise en charge des complications dermatologiques	100
2. Prise en charge des complications ophtalmologiques	105
3. Prise en charge des complications neurologiques et neurosensorielles	105
4. Prise en charge psycho-sociale	106
5. Traitements adjuvants	107
C. Thérapies en investigation pour le traitement étiologique	108
1. Thérapies ciblant les lésions d'ADN photoinduites (dimères cyclobutane de pyrimidine)	108
2. Thérapie génique	109
Conclusion	113
Résumés	117
Annexes	121
Références	130



Décrit pour la première fois en 1874 par le dermatologue hongrois Moritz KAPOSI, le *xeroderma pigmentosum* (XP), en latin "derme sec et pigmenté", est une affection génétique rare, caractérisée par une sensibilité accrue aux rayons ultraviolets (UV) [1]. Sa transmission sur le mode autosomique récessif explique sa fréquence très probablement plus haute dans les pays du Maghreb dont fait partie le Maroc, du fait du fort taux de consanguinité (15,25%) et de la grande taille des familles [2].

En l'absence d'une protection totale et efficace contre les rayons UV de la lumière du soleil et de certaines sources lumineuses artificielles, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau, des érythèmes, des troubles de la pigmentation, et le développement inévitable de lésions ophtalmologiques et cutanées conduisant à l'apparition de multiples néoplasmes [3-7].

En effet, parce que les rayons UV endommagent l'acide désoxyribonucléique (ADN) de toutes les cellules qui y sont exposées, l'existence de systèmes de réparation de ces lésions est indispensable à la survie cellulaire. Parmi ces systèmes le mécanisme de réparation par excision-resynthèse des nucléotides (NER), dont la déficience dans les cellules XP a été découverte en 1968 par CLEAVER [8]. Plusieurs protéines et donc plusieurs gènes sont impliqués dans le système NER [9]. En fonction du gène muté, et ainsi de la protéine défectueuse, sept groupes de complémentation classiques ont été identifiés (de XPA à XPG), et un groupe XP variant (XPV) doté d'une activité normale du système NER, mais défectueux en système de réparation post-réplication de l'ADN [10]. De ce fait, les dégâts causés dans l'ADN non réparé s'accumulent et entraînent des modifications dans les 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, entraînant la destruction des cellules neuronales [11, 12].

En conséquence, de cette hétérogénéité génétique découle une hétérogénéité clinique de cette maladie dont les groupes de complémentations se distinguent par certaines particularités symptomatiques et évolutives.

Et même si le diagnostic de XP est souvent évident à établir cliniquement, les tests génétiques pour la caractérisation de la mutation causale chez les patients restent très utiles pour la confirmation du diagnostic, les corrélations génotype-phénotype lorsqu'elles sont possibles, et surtout le conseil génétique des apparentés à risque afin de diagnostiquer précocement de nouveaux cas pour une prise en charge précoce. Au Maroc, des études d'épidémiologie moléculaire ont montré que deux mutations sont majoritaires dans notre population. Ce sont les mutations récurrentes c.1643_1644delTG du gène *XPC*, suivie par la mutation c.682C>T du gène *XPA* [65].

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif permettant de soigner les malades souffrant de XP. Les dommages cumulés de l'ADN étant irréversibles, le diagnostic précoce de la maladie est capital pour mettre en route, sans délai, les mesures de photoprotection, seul moyen disponible pour prévenir, ou tout au moins retarder l'apparition de néoplasies cutanées et oculaires [13].

Nonobstant, même avec la plus stricte protection, l'apparition de lésions cutanées au cours de la vie des patients demeure 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 dont l'évolution reste dramatique [7, 14, 15].

Enfin, même si le XP est une maladie rare, des traitements spécifiques sont en cours d'investigation. Ils offrent la perspective d'une mise au point de nouvelles thérapeutiques dans les années à venir, dans l'espoir d'un traitement curatif définitif et d'une vie meilleure pour les 3000 à 4000 « enfants de la lune » à travers le monde [16-24].

Dans cette étude rétrospective réalisée au sein du Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène de Rabat, nous présentons une analyse épidémiologique, clinique évolutive, et surtout moléculaire des cas de XP colligés dans ce département. Nous tenterons de mettre en lumière l'intérêt du diagnostic moléculaire afin de proposer un conseil génétique aux familles de patients. Ceci dans l'optique de diagnostiquer précocement les nouveaux cas XP et d'instaurer très tôt les moyens stricts de photoprotection et de suivi des patients en vue de garantir une meilleure qualité de vie à ces « enfants de la lune ».



Objectifs du travail

En raison de la gravité du *xeroderma pigmentosum*, de sa fréquence relative dans notre contexte, des conditions d'ensoleillement de notre pays, et de la méconnaissance de cette photodermatose prénéoplasique, nous avons estimé nécessaire de rapporter notre expérience personnelle au sein du Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène de Rabat par une étude rétrospective à propos de 11 cas issus de 9 familles non apparentées durant la période s'étalant de 2008 à 2018.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au diagnostic moléculaire des mutations récurrentes des gènes *XPC* et *XPA* qui sont les plus fréquemment retrouvées dans la région nord-africaine et dans le pourtour méditerranéen. Nos résultats sont comparés à ceux de la littérature pour permettre une approche épidémiologique, clinique et évolutive de cette pathologie sous ses différents aspects. L'intérêt du diagnostic moléculaire est surtout de proposer un conseil génétique aux familles de patients pour un diagnostic précoce des nouveaux cas XP. Ceci dans l'optique d'instaurer très tôt les mesures drastiques de photoprotection qui constituent la pierre angulaire de la prise en charge de ces « enfants de la lune », afin de retarder au mieux l'évolution inéluctable de la maladie.



Patients et Méthodes

I. Cadre d'étude:

Notre travail est une étude rétrospective colligeant les cas de *xeroderma pigmentosum* au niveau du Département de Génétique Médicale (DGM) de l'Institut National d'Hygiène (INH) de Rabat. Cette étude s'étale sur une période de 10 ans, allant de janvier 2008 à juin 2018. Elle porte sur une population de onze (11) patients marocains issus de huit (9) familles non apparentées. Les patients de notre cohorte ont tous été adressés en consultation de génétique médicale depuis : les services de Chirurgie plastique et réparatrice pédiatrique (Chirurgie C) et de Dermatologie pédiatrique (P4) de l'Hôpital d'enfants de Rabat, le service de Génétique médicale de Marrakech, et le secteur médical privé à Tanger. Les dossiers des 11 patients atteints de XP confirmés génétiquement ont été exploités avec l'accord du médecin responsable.

L'objectif de l'étude est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et surtout génétiques des patients marocains atteints de *xeroderma pigmentosum*.

II. Patients :

L'ensemble des sujets inclus dans cette étude sont des patients d'origine marocaine, issus des différentes régions du royaume, d'âge compris entre 18 mois et 21 ans, et représentatifs des deux sexes (tableau 1). Ces patients présentaient tous des lésions cutanées caractéristiques du XP, et une symptomatologie neurologique rapportée dans un cas. Ils ont été adressés à la consultation de génétique médicale pour établir un diagnostic moléculaire de XP (tableau 2, figure 1).

Une fiche d'exploitation a été dûment remplie pour chaque patient avant l'analyse moléculaire (voir ci-dessous). Cette fiche renseigne en particulier sur les origines ethniques, l'arbre généalogique de la famille recherchant une consanguinité et des cas similaires familiaux, et la symptomatologie clinique.

Notons que dans la présente étude, les patients ont été désignés par la mention « XP » précédée d'un numéro d'identification correspondant.

Fiche d'exploitation :

1. Identité :

Identité du patient	
Date du diagnostic	
Age au moment du diagnostic	
Age du début des symptômes	
Sexe	

2. Contexte familial :

Origine géographique des parents	
Consanguinité	
Cas similaires dans la famille	
Rang de naissance au sein de la fratrie	
Arbre généalogique	

3. Symptomatologie clinique :

Etat d'avancement de la maladie	Modérée ☐ Intermédiaire ☐ Sévère ☐
Atteinte cutanée	Face ☐ Cou ☐ Tronc ☐ Autres ☐
Atteinte ophtalmologique	
Atteinte neurologique	
Cancers cutanés	
Autres atteintes	

4. Analyse moléculaire :

Recherche ciblée de la mutation c.1643_1644delTG du gène <i>XPC</i> par PCR-séquençage Sanger	
Recherche ciblée de la mutation c.682C>T du gène <i>XPA</i> par PCR- séquençage Sanger	

Tableau 1: Données identitaires et généalogiques des patients.

Identité	Age de début	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique des parents	Consanguinité	Cas similaires familiaux	Rang de naissance	Arbre généalogique (pour les formes familiales)
Patient 1 XP	6mois	18mois	F	Père : Marrakech-Safi Mère : Marrakech-Safi	Non	Non	2° d'une fratrie de 2	Cas sporadique
Patient 2 XP	6mois	8ans	M	Père : Marrakech-Safi Mère : Marrakech-Safi	Oui : parents cousins issus de germains	Non	1 ^{er} d'une fratrie de 3	Cas sporadique
Patient 3 XP	18mois	5ans	F	Père : Casablanca-Settat Mère : Tanger-Tetouan-AlHoceïma	Oui : parents cousins issus de germains	Oui : sœur (2ans)	1° d'une fratrie de 2 (sœur de la patiente 4XP)	3XP 4XP
Patient 4 XP	6mois	2ans	F	Père : Casablanca-Settat Mère : Tanger- Tetouan-AlHoceïma	Oui : parents cousins issus de germains	Oui : sœur (5ans)	2° d'une fratrie de 2 (sœur de la patiente 3XP)	
Patient 5 XP	6mois	9ans	M	Père : Marrakech-Safi Mère : Marrakech-Safi	Oui : parents cousins germains	Oui : sœur (5ans)	3° d'une fratrie de 5 (frère de la patiente 6XP)	5XP 6XP
Patient 6 XP	6mois	5ans	F	Père : Marrakech-Safi Mère : Marrakech-Safi	Oui : parents cousins germains	Oui : frère (9ans)	5° d'une fratrie de 5 (sœur du patient 5XP)	

Patient 7 XP	9mois	21ans	M	Père : Marrakech-Safi Mère : Marrakech-Safi	Oui	Non	6 ^e d'une fratrie de 6	Cas sporadique
Patient 8 XP	2ans	10ans	F	Père : Rabat- Salé- Kénitra Mère : Rabat- Salé- Kénitra	Oui : parents cousins germaines	Non	3 ^e d'une fratrie de 4	Cas sporadique
Patient 9 XP	8mois	8ans	F	Père: Tanger- Tetouan- AlHoceïma Mère: Tanger- Tetouan- AlHoceïma	Oui : parents cousins germaines	Non	2 ^e d'une fratrie de 2	Cas sporadique
Patient10 XP	9mois	8ans	M	Père : Tanger- Tetouan- AlHoceïma Mère : Tanger- Tetouan- AlHoceïma	Oui : parents cousins issus de germaines	Non	1 ^e d'une fratrie de 2	Cas sporadique
Patient 11XP	18mois	3ans	M	Père : Rabat- Salé- Kénitra Mère : Rabat- Salé- Kénitra	Oui : parents cousins germaines	Non	2 ^e d'une fratrie de 2	Cas sporadique

M=Masculin F=Féminin

- Sexe Féminin
- Sexe masculin
- ◇ Sexe indéterminé
- ◊ Grossesse
- ● Sujet malade
- ▣ Sujet hétérozygote
- ☒ ☒ Sujets décédés

- Fausse couche
- ↗ Le proposant
- Mariage
- =○ Mariage consanguin
- ② ③ En chiffres arabes le nombre des enfants
- I - II En chiffres romains les générations
- ⊖ ⊖ Jumeaux dizygotes
- ⊖ ⊖ Jumeaux monozygotes

Tableau 2: Manifestations cliniques chez les patients de la série

Patients	Etat d'avancement de la maladie	Atteinte cutanéomuqueuse	Atteinte ophtalmologique	Atteinte neurologique	Cancers cutanés	Autres atteintes
Patient 1 XP						
Patient 2 XP	Sévère	Visage, cou, membres	Photophobie	-	+ (CE)	-
Patient 3 XP	Intermédiaire	Visage, cou, membres	Photophobie	-	-	-
Patient 4 XP	Modérée	Visage, cou, membres	-	-	-	-
Patient 5 XP	Sévère	Visage, cou, tronc, membres	Tumeurs Photophobie	-	++ (CE- CBC)	-
Patient 6 XP	Intermédiaire	Visage, cou, membres	-	-	-	-
Patient 7 XP	Sévère	Visage, cou, membres	Tumeurs Inflammation conjonctivale Atteinte de la cornée Photophobie	-	++ (CE)	-
Patient 8 XP	Sévère	Visage, cou, membres Langue	Photophobie	-	++ (CE)	-
Patient 9 XP	Sévère	Visage, cou, tronc, membres	Tumeurs Inflammation conjonctivale Atteinte de la cornée Photophobie	Trouble de la coordination des membres Hypotonie Trouble de la marche	+++ (CE)	Retard de croissance

Patient 10 XP	Sévère	Visage, cou, membres	Photophobie	-	+ (CE)	-
Patient 11 XP	Modérée	Visage, cou, membres	Photophobie	-	-	-

NB : Nous ne disposons pas des données cliniques du patient 1XP, le prélèvement de sang ayant été envoyé au DGM uniquement avec les renseignements familiaux, et la famille étant injoignable.

CE : Carcinome épidermoïde CBC : Carcinome basocellulaire

+ : présents faiblement

++ : nombreux

+++ : très nombreux

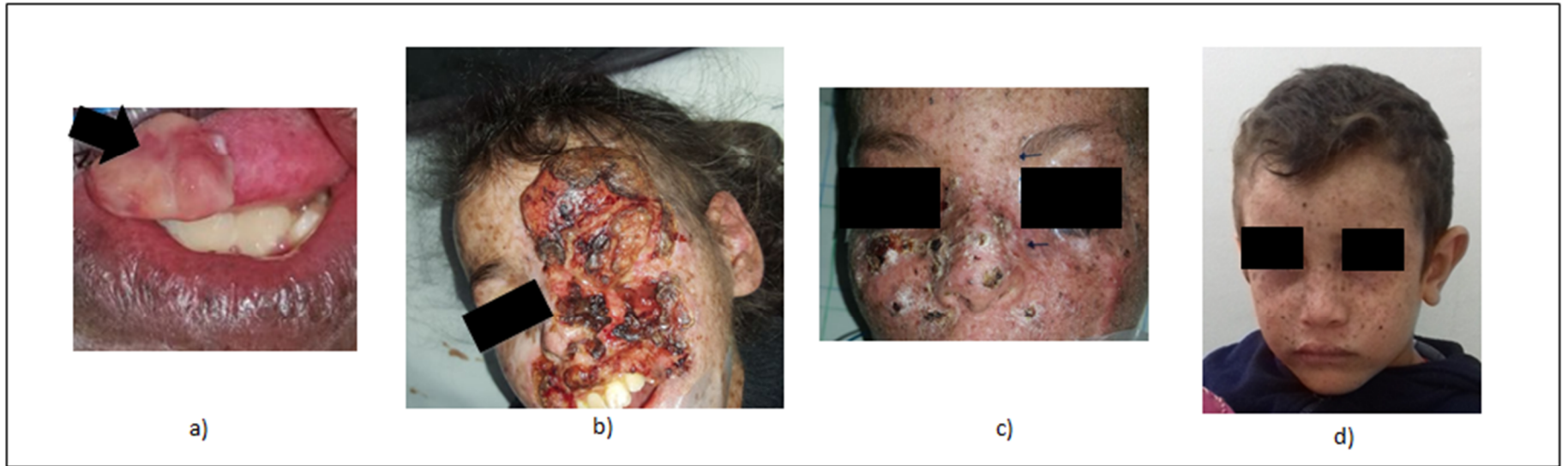


Figure 1: Patients XP colligés au Département de Génétique Médicale de l'INH à Rabat

- a) Patiente 8XP présentant un carcinome épidermoïde de la langue
- b) Patiente 9XP présentant un carcinome épidermoïde de l'hémiface gauche envahissant le globe oculaire gauche et la lèvre supérieure
- c) Patient 10XP présentant de multiples carcinomes épidermoïdes de la face
- d) Patient 11XP présentant un état de poïkilodermie à un stade précoce

NB : Nous ne disposons pas des photographies des patients de 1XP à 7XP car le contact médical a été perdu avec ces patients et les familles restent injoignables.

III. Méthodes :

A. Stratégie diagnostique :

Au niveau du Département de Génétique Médicale de Rabat, le diagnostic moléculaire du XP fait l'objet d'une stratégie diagnostique consistant à rechercher les 2 mutations récurrentes les plus fréquemment retrouvées dans notre contexte maghrébin. Il s'agit des mutations des gènes :

- *XPC* au niveau de l'exon 9 : c.1643_1644delTG, que l'on recherche en premier lieu
- *XPA* au niveau de l'exon 6 : c.682C>T, qui n'est recherchée que lorsque la mutation précédente n'est pas retrouvée
- Si les deux mutations sont absentes (situation qui ne s'est présentée pour aucun des patients de notre série), un panel comprenant tous les gènes impliqués dans le XP, ou un exome clinique utilisant un panel virtuel des gènes XP, seraient envisagés par séquençage à haut débit.

B. Prélèvement et analyse moléculaire:

Le consentement éclairé de chaque patient ou de son tuteur légal s'il est mineur, a été obtenu pour réaliser le prélèvement et l'étude moléculaire.

Le prélèvement est fait à partir du sang périphérique des patients de notre cohorte. Un volume de 5ml de sang par sujet a été prélevé sur une solution d'Ethylène Diamine Tétra Acétique (tube EDTA).

Selon les protocoles suivis dans le DGM, l'ADN est d'abord extrait par kit Qiagen ou par précipitation aux sels. Un contrôle de la quantité et de la qualité de chaque échantillon d'ADN est vérifié au nanodrope. Ensuite une amplification ciblée de l'exon 9 du gène *XPC* en utilisant des primers spécifiques par la technique de PCR (amplification en chaîne par polymérase) est réalisée. Le contrôle de l'amplification est effectué par migration électrophorétique sur gel d'agarose. Enfin, un séquençage par la méthode de Sanger est entrepris. Ce dernier permet d'identifier la mutation récurrente c.1643_1644delTG du gène *XPC* sur un électrophoregramme, si elle est présente, en comparant la séquence du patient à une séquence normale de référence.

Le même procédé est mis en route pour la recherche de la mutation récurrente c.682C>T du gène *XPA* au niveau de l'exon 6, si l'analyse moléculaire précédente revient négative.



Résultats



I. Résultats épidémiologiques :

Dans cette étude, les 11 cas répertoriés au niveau du Département de Génétique Médicale sont rapportés.

L'âge d'apparition des premiers symptômes de la maladie est compris entre 6 et 24 mois, avec un âge moyen de 10,5 mois. Tandis que l'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 7,3 ans avec des extrêmes d'âge entre 18 mois et 21 ans (figure 2).

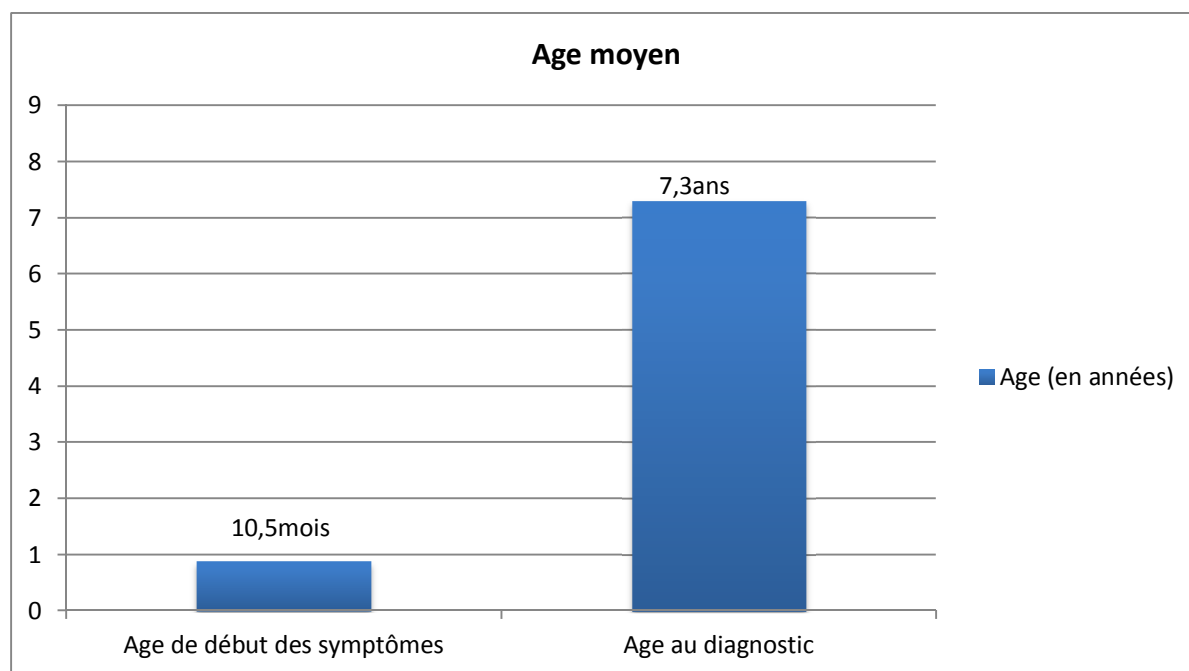


Figure 2: Moyenne d'âge des patients au diagnostic et au moment de l'apparition des premiers symptômes

Dans notre série, on note une légère prédominance féminine à raison de 6 filles (55%) pour 5 garçons (45%), soit un sexe ratio de 0,83 (figure 3).

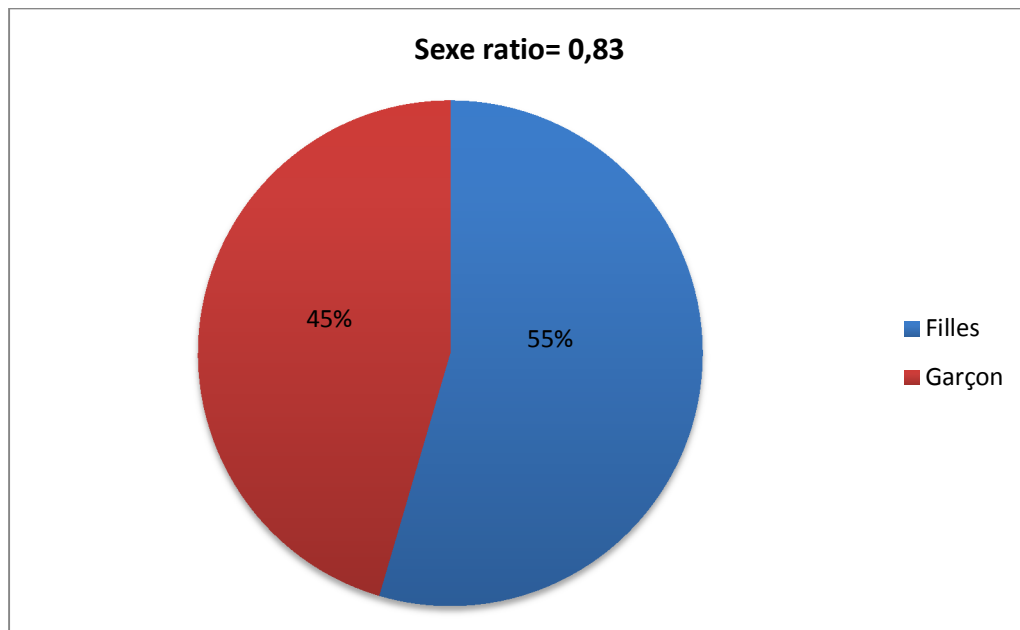


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe

La consanguinité est retrouvée dans 8 familles sur 9, soit dans 10 cas sur 11 (91% des cas). On note toutefois que dans le seul cas issu de mariage non consanguin, les parents présentent la même origine ethnique et géographique (patient 1XP).

Des cas similaires familiaux sont retrouvés dans 22% des cas, soit 2 cas familiaux retrouvés dans les 9 familles de notre série, les patients 3XP-4XP et 5XP-6XP étant de la même fratrie.

Pour les patients 2XP, 8XP et 9XP, leur rang de naissance renseigne sur la présence de fratrie d'âge plus jeune potentiellement homozygote malade mais encore asymptomatique.

II. Résultats cliniques :

La photosensibilité cutanée est un signe constant retrouvé chez tous les malades de notre série. De plus, tous les malades ont une atteinte cutanée faite d'un état de poikilodermie au niveau des zones cutanées photoexposées (11 patients/11).

L'atteinte ophtalmologique est quasi constante, faite d'une photophobie dans 73% des cas (8 patients/11), et de tumeurs oculaires chez 27% des patients (3 cas/11).

Le cancer cutané est décrit chez 55% des patients (6 malades/11) et le cancer oculaire est rapporté dans 27% des cas (3 malades/11). Le siège de ces tumeurs est facial dans 100% des cas (6 patients sur les 6 présentant des cancers), parmi lesquels un cas de cancer de l'extrémité de la langue (patient 8XP) soit 16% des cas (1 patient/6). Concernant le type histologique, il s'agit dans carcinome épidermoïde chez l'ensemble des 6 malades avec cancers (100% des cas), avec 1 seul cas de carcinome basocellulaire associé au CE.

Les symptômes neurologiques ont été observés chez 1 seul patient sur les 11 de notre série, soit dans 9% (patient 9XP). Ils sont faits d'une hypotonie et de troubles de la marche. Toutefois, aucun cas de retard mental n'a été rapporté (figure 4).

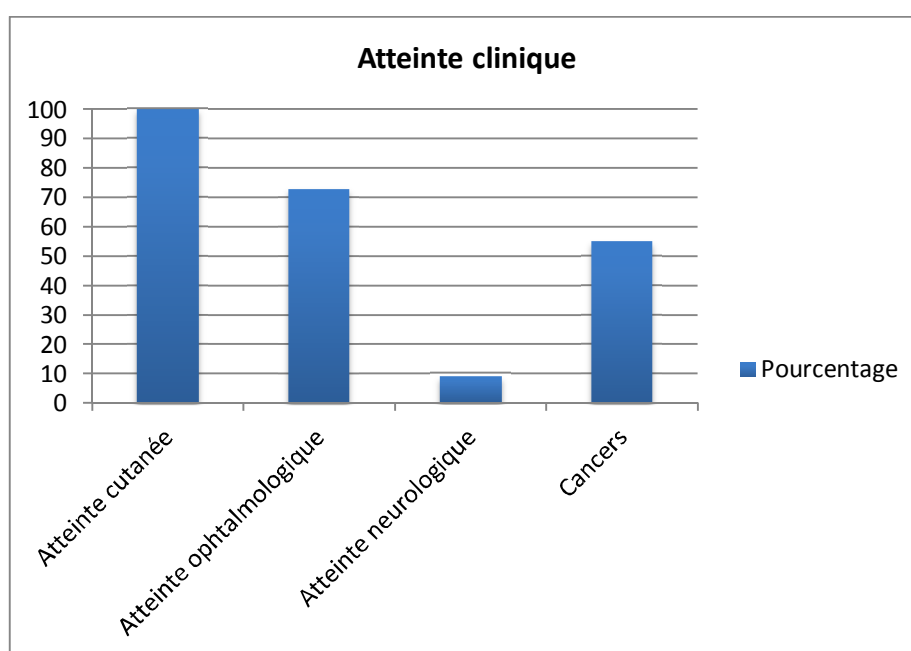


Figure 4: Pourcentage des différentes atteintes chez les patients de la série.

La photoprotection topique et vestimentaire a été recommandée chez tous les patients. Le seul traitement préconisé pour les tumeurs était chirurgical, au service de Chirurgie pédiatrique de l'Hôpital d'enfants de Rabat. Il consistait en l'exérèse la plus complète possible de la masse tumorale avec respect des marges de sécurité lorsque cela était possible.

Concernant l'évolution des patients, nous ne disposons pas de suffisamment de recul de temps pour évaluer l'évolution des lésions, et le contact médical a été perdu avec les plus anciens patients dont les familles sont devenues injoignables.

III. Résultats moléculaires :

Les électrophorégrammes représentant les séquences normale, hétérozygote et homozygote muté pour la mutation c.1643_1644delTG de l'exon 9 du gène *XPC*. Ils sont représentés par les figures (5 et 6).

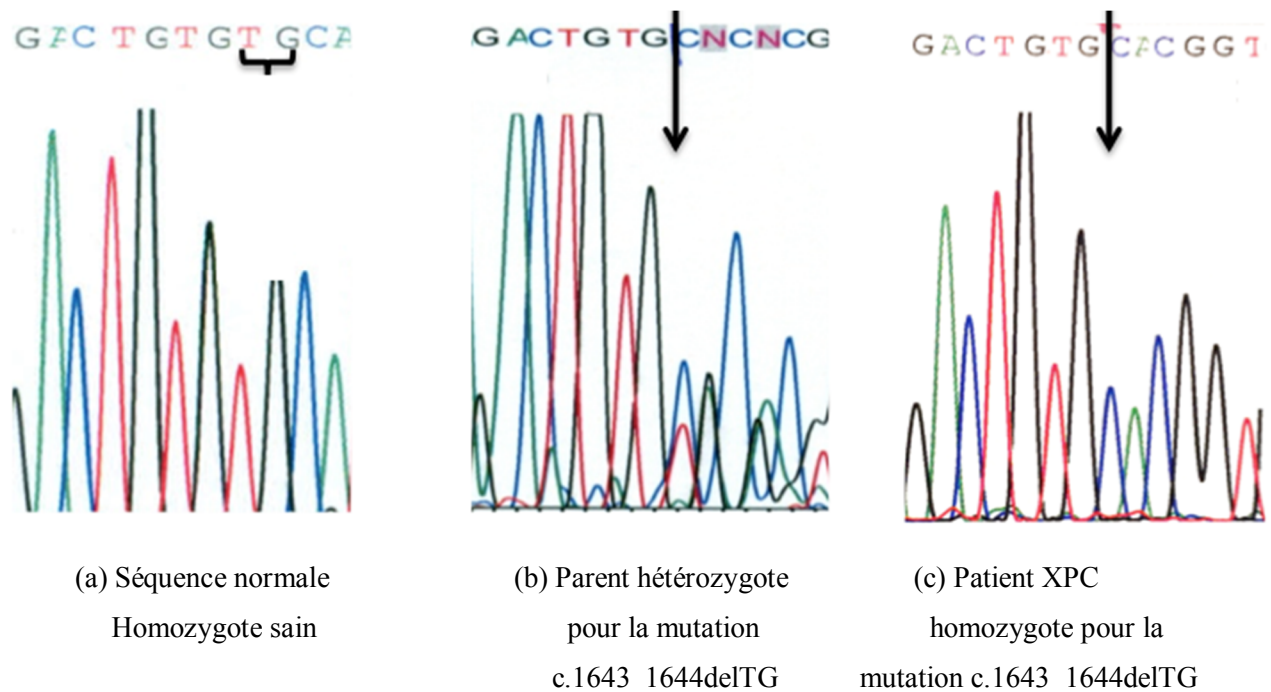


Figure 5: Electrophorégrammes de : sujet sain (a), de parent de XP (père du patient 2XP) (b) et de malade XP homozygote pour la mutation c.1643_1644delTG de l'exon 9 du gène XPC (patient 1XP)

Dans notre étude, tous les patients sont revenus homozygotes pour la délétion des nucléotides TG en position 1643_1644 au niveau de l'exon 9 du gène *XPC*, sauf le patient 7XP. Cette délétion survient sur un stretch TG, c'est à dire sur une répétition de trois fois des nucléotides TG, ce qui constitue un point chaud de mutation dit « hotspot ».

Pour le patient 7XP, une nouvelle mutation a été découverte fortuitement au cours de l'analyse moléculaire de la même région du gène *XPC* [25]. Celle-ci correspond à l'insertion de 4 paires de bases CATG au niveau de l'exon 9 du gène *XPC* correspondant à la mutation c.1644_1645insCATG (figure 6).

De ce fait, tous les patients de notre série sont homozygotes malades appartenant au groupe de complémentation XPC (10 patients/11, soit 91%, portent la délétion c.1643_1644delTG, et 1 malade sur 11, soit 9% sont homozygotes pour l'insertion c.1644_1645insCATG). Par conséquent, aucun de nos patients n'a bénéficié du séquençage du gène *XPA*, le diagnostic moléculaire étant déjà posé.

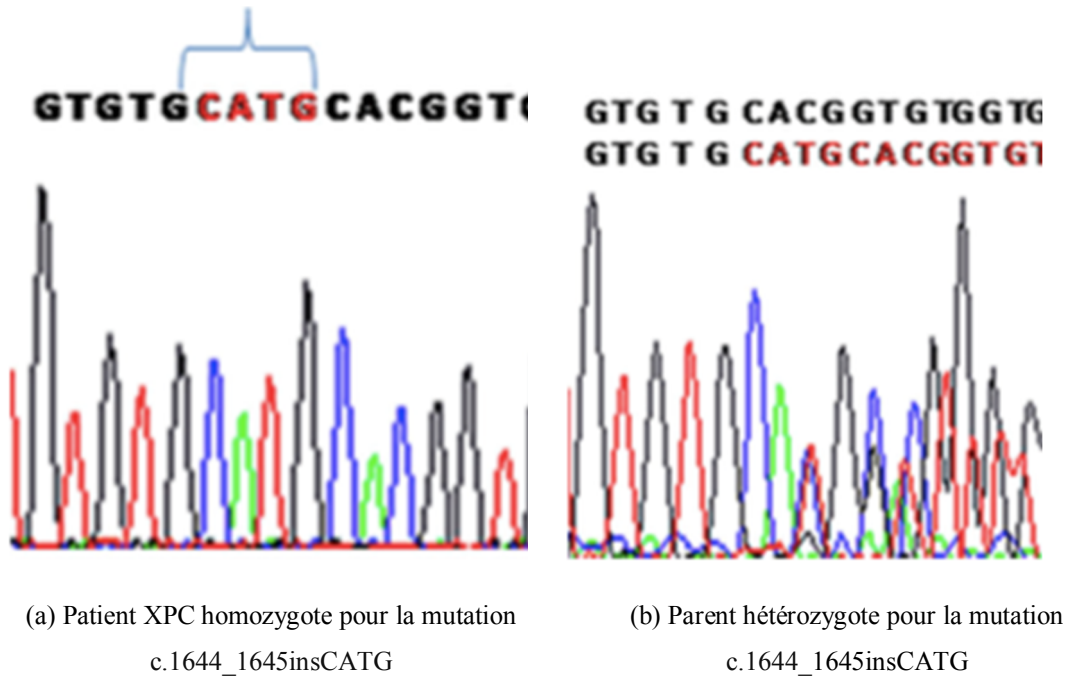


Figure 6: Electrophorégrammes du patient 7XP homozygote pour la mutation c.1644_1645insCATG de l'exon 9 du gène XPC (a), et de son parent (b).



Discussion

I. Historique :

Xeroderma pigmentosum ou « derme sec pimenté » en latin, est une maladie génétique rare autosomique récessive décrite pour la première fois en 1863 par le Docteur Moritz KAPOSI, dermatologue hongrois qui lui donna son nom. En effet, il fait par cette dénomination référence à la peau en parchemin et à la pigmentation hétérogène des parties exposées au soleil. Par la suite dans les années qui suivent (1874), KAPOSI et Ferdinand RITTER VON HEBRA, son mentor et beau-père, vont décrire les lésions cutanées de cette affection à Vienne dans le « *text book of dermatology* » [1].

Après cela en 1883, Albert NEISSER décrit de nouveaux cas, mais ceux-ci ont une particularité clinique : ils associent des symptômes neurologiques. Et ce n'est qu'en 1932 que l'atteinte neurologique est définitivement incluse dans le cadre de la maladie XP par DE SANCTIS et CACCIONE. En effet, ces derniers décrivent 3 frères atteints de XP présentant un retard mental, un nanisme et une hypoplasie gonadique. Ce syndrome correspond en réalité au XP de type A, forme la plus fréquente au Japon [8, 26].

Plus tard en 1933, Edward Alfred COCKAYNE décrit le syndrome qui porte son nom, associant un nanisme, une microcéphalie, un retard mental, une rétinopathie et/ou une cataracte, une perte de l'audition, et un vieillissement prématuré. En 1982, LEHMAN décrit un cas associant les caractéristiques cliniques et cytobiologiques du XP et du syndrome de Cockayne, identifié par la suite comme XP de type B [26].

Vers 1979, 7 types de XP (de A à G, par ordre de découverte) sont identifiés suite aux travaux de CLEAVER de 1968. En effet, ce dernier élabore l'hypothèse étiopathogénique de lésions des séquences d'acides nucléiques, avec comme particularité chez les cellules XP, une déficience dans la réparation par excision-resynthèse des nucléotides (dit système NER). Le XP est alors définitivement répertorié comme pathologie due à un défaut de réparation de l'ADN [8].

Notons cependant que le dernier groupe de complémentation découvert, XPV dit XP type variant, défini en 1972, présente une intégrité du système NER. En réalité, le XPV est défectueux en système de réparation en post- réplication, dont la découverte s'est faite par LEHMAN. Ceci a mené à la découverte de plusieurs types de polymérases notamment la polymérase ϵ défaillante dans le XPV en 1999.

Ainsi, l'image clinique est devenue plus compliquée par la découverte des multiples groupes génétiques de complémentation dans le XP, en plus des similitudes cliniques avec deux autres maladies affectant les mécanismes de réparation de l'ADN: le syndrome de Cockayne et la Trichothiodystrophie. De 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.

II. Bases génétiques et étiopathogénie :

A. Lésions de l'ADN UV induites:

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est un acide nucléique support de l'information génétique. C'est aussi une molécule exposée en permanence à de multiples agressions de diverses origines. En effet, les agents génotoxiques peuvent avoir des sources endogènes ou exogènes. L'origine endogène correspond aux réactions d'oxydation et d'hydrolyse internes à l'organisme vivant (secondaires aux espèces réactives de l'oxygène, induites en partie par les UVA). L'origine exogène inclut des agents physiques (rayonnement ultra-violet UVB et UVC, radiations ionisantes), les agents chimiques (polluants, produits chimiques, médicaments) et ceux biologiques (virus comme le papillomavirus).

L'apparition de lésions dans le génome est un phénomène continu engendrant environ 10 000 lésions par cellule et par jour [27]. Ces mutations peuvent être silencieuses et avoir peu ou pas d'impact ; elles peuvent aussi entraîner des modifications phénotypiques à l'origine de l'évolution, mais elles peuvent engendrer également la survenue de pathologies plus ou moins sévères, voire de néoplasmes, comme au cours des cancers induits dans le *xeroderma pigmentosum* suite à l'exposition aux UV.

Si l'on s'intéresse de plus près aux lésions induites par les rayonnements ultra-violet, celles-ci peuvent être regroupées en deux catégories : d'une part les lésions de petites taille, et d'autre part celles plus volumineuses. Ces principales lésions figurent sur le schéma ci-dessous et sont décrites dans la suite de ce chapitre (figure 7).

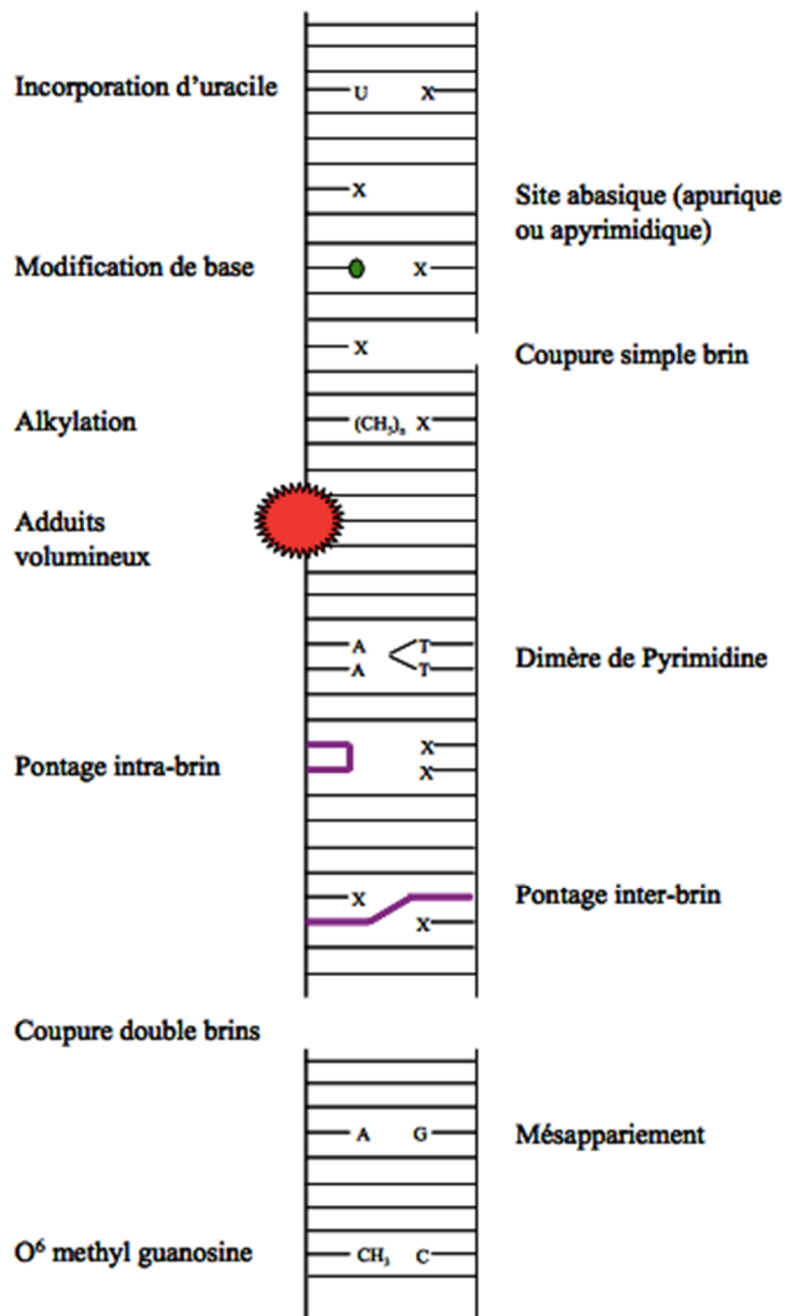


Figure 7: Principales lésions de l'ADN [28]

1. Microlésions de l'ADN:

Cette classe de lésions regroupe les lésions de l'ADN modifiant uniquement la structure chimique des composants de l'ADN, elles n'altèrent pas la structure de la double hélice au-delà du nucléotide concerné (lésion non déformante). On compte parmi elles :

1.1. Les modifications de bases :

- L'oxydation des bases : les espèces réactives oxygénées (O_2^- , H_2O_2 et $OH\cdot$), qui peuvent être exogènes (UVA) ou endogènes (métabolisme cellulaire oxydatif), sont susceptibles de provoquer des oxydations de bases [29]. Parmi celles-ci (figure 8):
 - la 8-oxoguanine (oxydation de la guanine) est majoritairement formée dans l'ADN
 - la thymine glycol (oxydation des diols de thymine) est également fréquente.
- Alkylation des bases : c'est l'ajout d'un groupement alkyle ($-CH_3$, $-C_xH_{2x+1}$) à la place d'un atome d'hydrogène au niveau de l'une des bases de l'ADN. On cite :
 - la O^6 méthylguanine secondaire à la méthylation de la guanine, souvent retrouvée.
 - la 3-méthyladénine est également possible

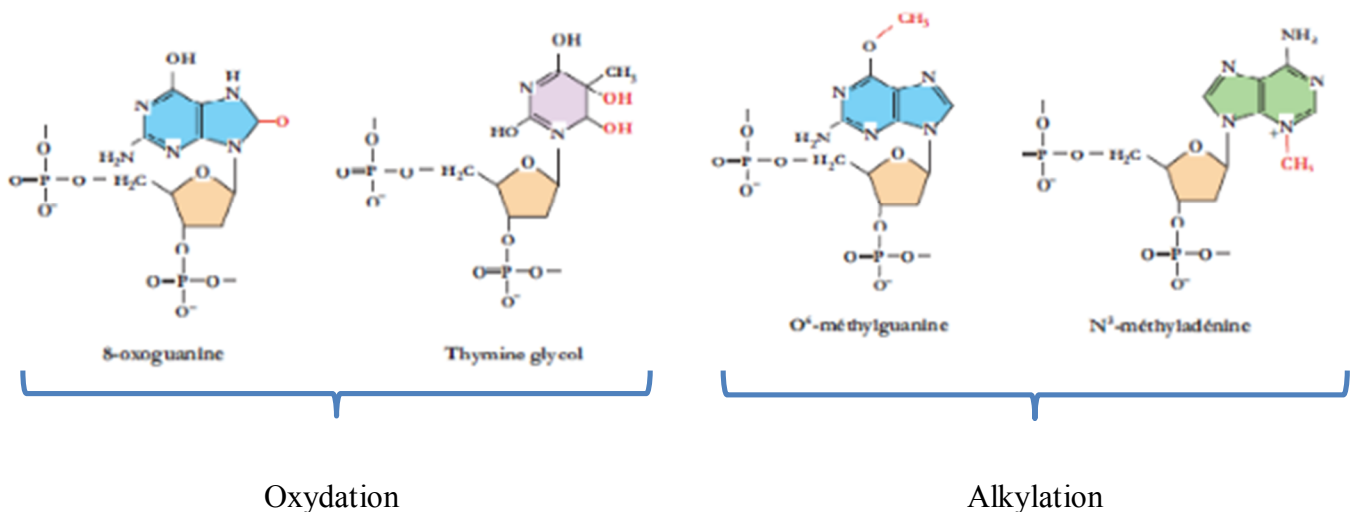


Figure 8: Les modifications de bases par oxydation et alkylation [30]

1.2. Les sites abasiques :

Cette catégorie de lésions concerne la perte d'une base azotée, il ne reste plus que le sucre et la liaison phosphate (figure 9). L'ADN peut perdre une base par un processus hydrolytique spontané, ou par l'oxydation du désoxyribose.

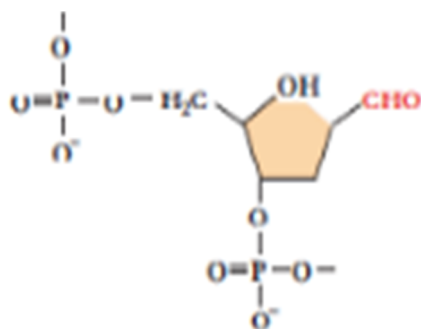


Figure 9: Une lésion abasique ne laissant plus que le sucre et la liaison phosphate [31]

1.3. Les désaminations :

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 ; la cytosine en uracile ; et la 5-méthylcytosine est transformée en thymine (figure 10).

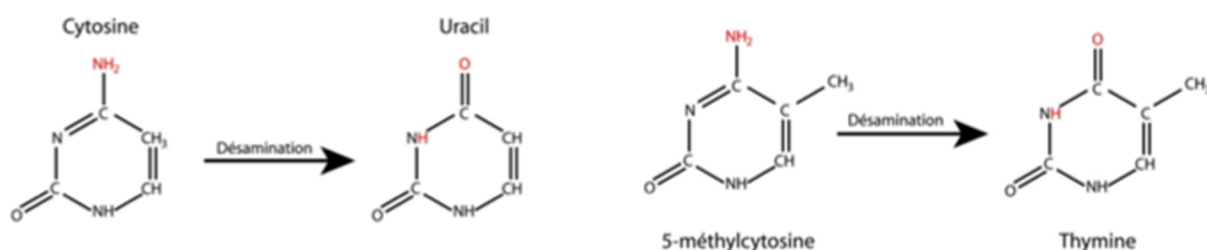


Figure 10: Désamination d'une Cytosine en Uracile et d'une 5-méthylcytosine en Thymine [30]

2. Macrolésions de l'ADN :

Ces lésions sont dites volumineuses car elles ont un impact sur l'organisation tridimensionnelle de l'ADN (dénaturation locale ou courbure de la double hélice).

2.1. Les dimères de pyrimidine :

La formation de dimères de pyrimidines (T-T, T-C ou C-C) correspond à la formation de liaisons covalentes entre deux bases pyrimidiques adjacentes suite à une exposition aux rayons UV (UVB-UVC) (figure 11) [32, 33]. On trouve dans cette catégorie :

- les dimères cyclobutane de pyrimidine (CPD) : les dimères de thymine étant les plus fréquents (environ 40% après une irradiation aux UVB) [34]
- les photoproduits (6-4) appelés aussi adduits pyrimidine(6-4)-pyrimidone. Ils apparaissent le plus souvent entre T et C [35]

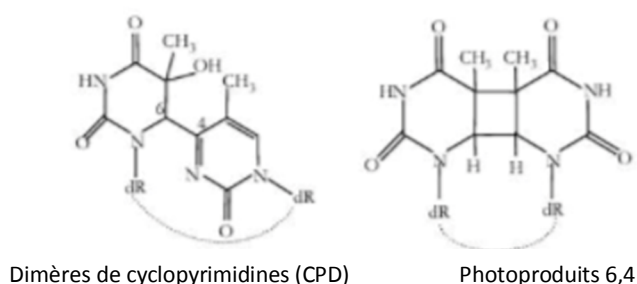


Figure 11: Formation de dimères de pyrimidines par liaison covalente sous l'action des UV [36]

2.2. Les adduits :

Les adduits correspondent à l'addition de molécules exogènes. Ces lésions sont dues à des mutagènes exogènes qui peuvent conduire à des distorsions et cassures de l'ADN (figure 12). Parmi les agents incriminés on trouve notamment :

- les agents intercalants, qui sont photoactivés par les UVA et forment des adduits sur les pyrimidines ; les agents alkylants ; les sels de platines (cisplatine)
- les mycotoxines ; les benzantracènes (hydrocarbures aromatiques polycycliques)

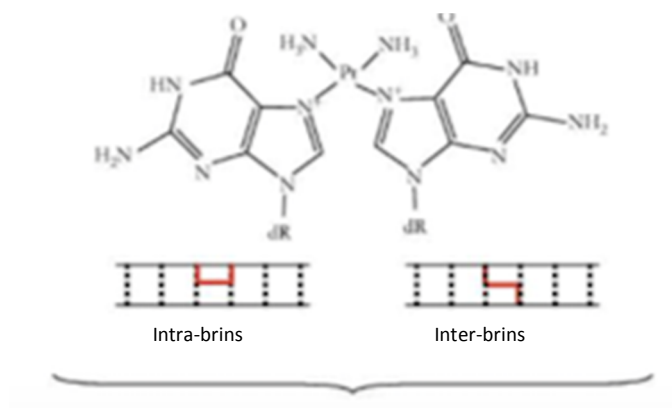


Figure 12: Les adduits de platine [36]

3. Les cassures de chaîne

L'enchaînement des nucléotides peut être rompu conduisant à des cassures de la double hélice. Celles-ci peuvent survenir sur un seul brin (cassure simple brin) ou peuvent concerner les deux brins (cassures doubles brins). L'origine de ces cassures est diverse :

- les espèces réactives oxygénées, produites en partie par les UVA
- les radiations ionisantes par effet direct et indirect [37]
- les agents chimiques anti-tumoraux comme la bléomycine.

4. Les mésappariements de base

Cette dernière catégorie de lésions concerne les erreurs d'appariement des bases de l'ADN (exemple : une adénine en face d'une cytosine). Les mésappariements peuvent être la conséquence:

- d'erreurs lors de la réplication par les ADN polymérases réplcatives (par exemple une adénine en face d'une cytosine).
- de délétions ou d'insertions de nucléotides conduisant à un décalage dans l'appariement des bases.
- de désamination spontanée de la cytosine conduisant à la formation d'uracile.

En résumé : Les rayons UV sont à l'origine d'un grand nombre de lésions qui peuvent être isolées ou regroupées dans une même partie du polymère [38]. Les UVB et les UVC entraînent surtout la formation des dimères de pyrimidines, à savoir les dimères cyclobutane

de pyrimidine (CPD), et les pyrimidines (6-4) pyrimidone (6-4 PP). Les UVA, quant à eux, induisent des dommages sur l'ADN de façon indirecte en excitant des chromophores cellulaires. Ceux-ci entraînent la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), à l'origine des lésions (la modification de bases, la création de sites abasiques, la formation d'adduits lipidiques, les pontages ADN-protéines, et les cassures de l'hélice d'ADN simple ou double brins).

B. Mécanismes de réparation de l'ADN:

Face aux différents dommages de l'ADN décrits précédemment, des points de contrôle (*check point*) sont activés tout au long du cycle cellulaire, lorsqu'une lésion provoque un blocage de la réplication ou de la transcription. Les protéines Cdk (Cycline Dependent Kinases) sont les actrices de ces points de contrôle : elles vont ralentir ou arrêter la progression de la cellule dans le cycle cellulaire pour pouvoir répondre à l'agression subie par le génome (figure 13). Les protéines Cdk activent ensuite des cascades de réactions (qui ne seront pas détaillées ici), avec plusieurs issues à ces réactions: tout d'abord, l'ADN peut être réparé par élimination du dommage. Cependant, il peut être mal réparé, et l'accumulation des mutations peut entraîner des phénomènes de cancérisation. Enfin, si les dommages sont trop importants, la cellule choisira la voie de l'apoptose, processus définitif la conduisant vers la mort cellulaire programmée (figure 14).

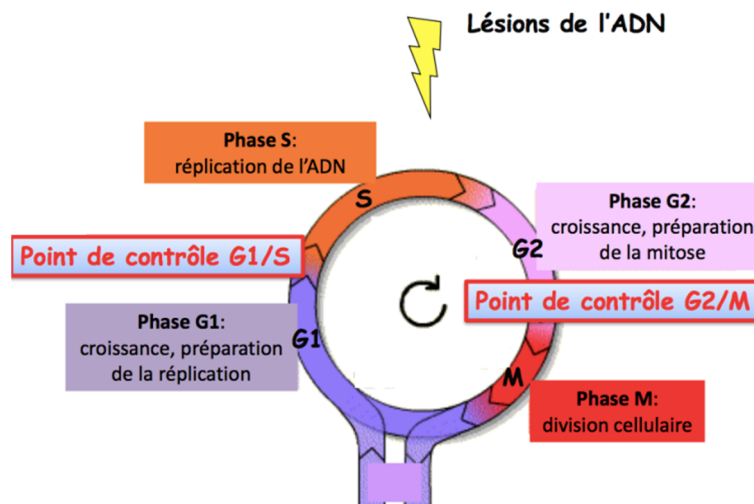


Figure 13: Les points de contrôle du cycle cellulaire [39]

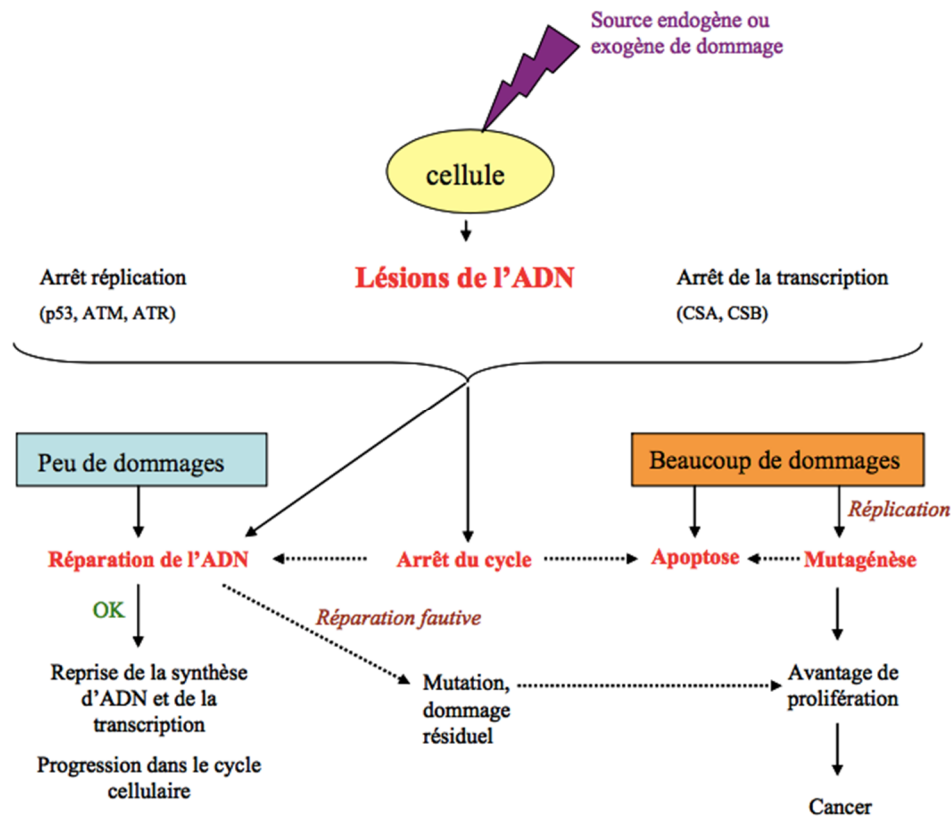


Figure 14: Les conséquences des lésions de l'ADN dans la cellule humaine [28]

Intéressons-nous de plus près aux mécanismes dont dispose la cellule pour entamer la réparation de l'ADN. Ceux-ci peuvent être regroupés en trois catégories :

- tout d'abord les mécanismes de réparation directe de l'ADN « Direct Repair DR »,
- mais aussi ceux par recombinaison de l'ADN : « Homologous Repair » (HR) et « Non Homologous End Joining » (NHEJ),
- et enfin les mécanismes de réparation par excision-resynthèse « Mismatch Repair » (MMR), « Nucleotide Excision Repair » (NER) et « Base Excision Repair » (BER).

Nous ne détaillerons ici que le système de réparation par excision-resynthèse de nucléotides (NER), dont la déficience est à l'origine des lésions observées au sein des groupes de complémentation A à G du *xeroderma pigmentosum*.

1. Réparation par excision de nucléotides (Nucleotid excision repair, NER):

Le NER est mis en jeu pour la réparation des lésions de l'ADN induites par les rayons UV. Il fait intervenir plusieurs protéines incluant les protéines XP, ainsi nommées car leurs mutations invalidantes dans la lignée germinale provoquent le *xeroderma pigmentosum* [40-42].

Le système NER cible plusieurs types de lésions dont la caractéristique commune est la génération d'une distorsion de la double hélice d'ADN. Et c'est cette distorsion qui est reconnue par le NER [43]. Intéressons-nous de plus près au système NER : celui-ci comporte 2 voies de réparation :

- d'une part, la GG-NER (global genome NER) qui agit sur la totalité du génome ;
- et d'autre part le TC-NER (transcription coupled NER) qui répare uniquement les lésions apparaissant sur les régions activement transcrites.

Ces deux voies se différencient par l'étape de reconnaissance de la lésion sur l'ADN, et se rejoignent ensuite en un mécanisme commun incluant : l'ouverture de l'ADN autour de la lésion, la double incision du brin endommagé, la resynthèse, puis la ligation (figure 15).

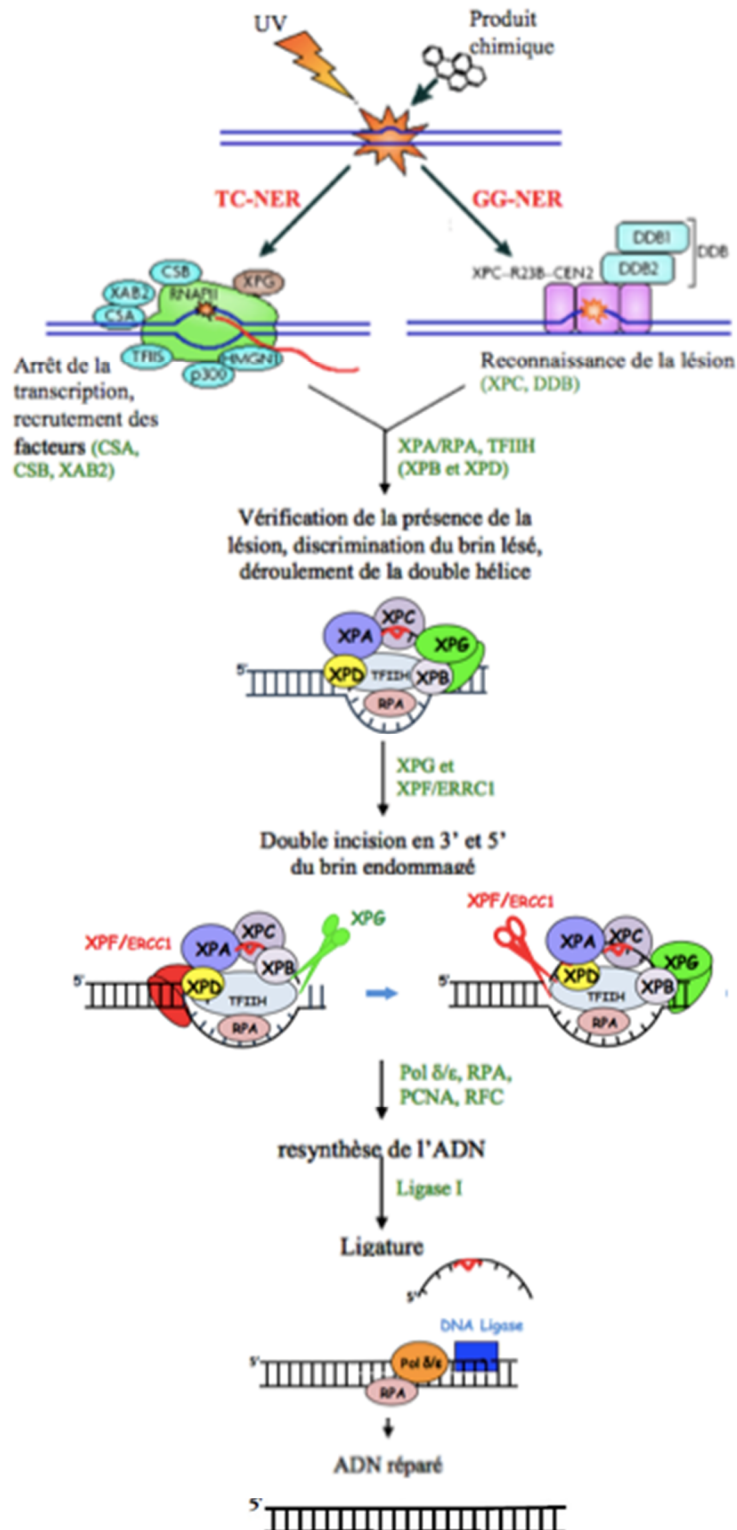


Figure 15: Les deux voies de la NER: TC-NER et GG-NER[28]

1.1. La voie GG-NER (Global genome NER):

La reconnaissance de la lésion : c'est l'hétérodimère XPC-Rad23b (*xeroderma pigmentosum* C) qui reconnaît la distorsion de l'ADN induite par la lésion partout dans le génome [44]. Ce dernier recrutera le complexe de protéines DDB-Cul4A (contenant les protéines DDB1, DDB2 (Damaged DNA-binding protein DDB) et Cul4A (Culin 4A protein)), ce qui favorisera la dissociation entre Rad23b et XPC. Cette dissociation permet l'ouverture de l'hélice d'ADN et rend la lésion visible pour les complexes de réparation par NER [45]. Et c'est la liaison des protéines XPA et RPA (replicative protein A) qui agira comme vérificateur final de la présence d'une lésion [46].

Suite à la liaison de ces facteurs, les étapes successives sont identiques pour les deux mécanismes GG-NER et TC-NER.

L'ouverture de l'ADN autour de la lésion : elle se fait par les deux hélicases XPB et XPD qui sont des sous unités du facteur de transcription TFIIH (Transcription factor II humain) [47]

La double incision : elle est réalisée par les endonucléases XPG et XPF-ERCC1 qui viendront exciser l'ADN de chaque côté de la lésion [48]

La resynthèse et la ligation d'un nouveau brin d'ADN à l'aide des polymérases δ et ϵ , puis la ligation grâce à la ligase I [49].

1.2. La voie TC-NER (Transcription coupled NER):

La reconnaissance de la lésion survient lors de la transcription pour la TC-NER. Elle se fait par l'arrêt de l'ARN polymérase II (ARNpII) en cours d'élongation, lorsque celle-ci arrive à une base endommagée modifiant la structure de l'ADN [50, 51]. L'arrêt de la transcription favorisera la mise en marche d'une cascade de signalisation via l'activation des protéines effectrices humaines Cockayne Syndrome A et B (CSA, CSB) [51, 52]. Ces protéines vont recruter une panoplie d'autres protéines dont : le facteur d'épissage XAB2 (XPA binding protein 2), le facteur de remodelage de la chromatine p300, le facteur de transcription-élongation TFIIS (Transcription elongation factor II S) et une protéine d'interaction nucléosomale HMGN1 (High mobility group nucleosome binding domain 1).

Ces protéines forment le complexe de pré-incision. Elles facilitent la translocation de l'ARNpII, puis vient le relargage de CSB, TFIIS et XAB2 pour permettre la réparation de la lésion.

Les étapes suivantes se dérouleront ensuite de la même manière que dans la voie GG-NER.

Ainsi, le NER est le seul mécanisme connu chez l'Homme pour éliminer les lésions causées par les rayons UV [9]. Dans le cas du *xeroderma pigmentosum*, c'est la mutation de l'un des 7 gènes *XPA* à *XPG* qui est à l'origine de la déficience en l'une des 7 protéines *XPA* à *XPG* requises dans les voies du NER. Cela a pour conséquence le blocage de tout le mécanisme de réparation par excision de nucléotides, et ainsi l'accumulation des lésions d'ADN UV-induites. Ceci se manifeste cliniquement par la présence d'une sensibilité accrue aux UV et l'augmentation de la fréquence de survenue de cancers cutanés, caractéristiques du XP.

2. Mécanismes de synthèse translésionnelle de l'ADN

L'Homme a développé des mécanismes de tolérance des lésions de l'ADN, moins coûteux en énergie que leur réparation. Ils consistent en une série d'ADN polymérases qui opèrent par un mécanisme de synthèse d'ADN en translésionnel, chaque polymérase étant spécialisée dans le franchissement d'un type de liaison [53]: l'ADN polymérase η (POLH) pour les dimères de thymine créés par les UV, l'ADN polymérase ι (POLI) pour les dommages oxydatifs etc...Cependant, ces polymérases sont fortement mutagènes, et leur expression est souvent altérée dans les cancers, tantôt diminuée (altérant en conséquence la synthèse réparatrice de l'ADN) et tantôt augmentée (favorisant alors l'accumulation de mutations).

Au cours du *xeroderma pigmentosum* de type variant XPV présentant un système NER fonctionnel, c'est la déficience de l'ADN polymérase η (POLH) qui, cette fois-ci, entraîne la survenue des lésions.

En résumé : on dénombre 8 groupes de complémentation *XPA* à *XPG* et XPV en fonction du gène *XP* muté, et donc de la protéine XP défectueuse. Le tableau 3 représente ces groupes de complémentation au sein desquels se répartissent les patients XP, la localisation des gènes mutés, le rôle des protéines codés par ces gènes, ainsi que les phénotypes associés.

Tableau 3: Les protéines du NER, leurs rôles et les phénotypes associés à une déficience [28]

Nom de la protéine de la NER	Autre nom	Locus	Nb résidu	Poids moléculaire (kDa)	Rôle dans GG-NER	Rôle dans TC-NER	Protéine couplée	Fonction de la protéine	Phénotype XP associé à une déficience pour la protéine
XPA		9p34.1	273	31	X	X	RPA (RFA1 chez la levure)	Protéine à doigt de zinc. Reconnaissance et vérification du dommage. Recrute XPF et active XPG	Possibilité de troubles neurologiques.
XPB	ERCC3, p89 TFIIH	2q21	782	89	X	X		Hélicase 3' - 5'	Très peu de malade. Possibilité combinaison XP/TTD (rare) et XP/CS.
XPC		3p25.1	940	125	X		HHR23B (RAD 23 chez la levure) et Centrine 2	Reconnaissance de la lésion. 1ère prot du GG-NER. Recrute les autres facteurs	Groupe de patient le plus important en nombre.
XPB	ERCC2, p80 TFIIH	19q13.2	760	87	X	X		Hélicase 5' - 3'	Groupe le plus complexe: patients XPD, patients XP/TTD et patients XP/CS
XPE	DDB2	11p11-12	427	127+48	X			Protéine dimérique. Reconnaissance de la lésion (CPD). Expression dépendante de p53	Patients peu affectés.
XPF	ERCC4	16p13.3	916	103	X	X	ERCC1 (RAD10 chez la levure)	Endonucléase en 5' de la lésion. Coupe après XPG	Très peu de malade. Essentiellement patients japonais
XPG	ERCC5	13q32-33	1186	133	X	X		Endonucléase en 3' de la lésion. Appartient à la famille FEN-1. Interagit avec PCNA	Très peu de malade (essentiellement patients européens). Patients sévèrement atteints. Combinaison XP/CS.
XPV		6p21	713	78				Synthèse translésionnelle. ADN polymérase groupe Y: PolH (hRad30A). Faible fidélité	Après irradiation UV, effet toxique de la caféine

- Pour les gènes du *xeroderma pigmentosum*, le C final pour « Complémentation » est omis alors qu'il est maintenu pour les gènes de l'Excision Repair Cross Complementing (*ERCC*).
- Lorsqu'un gène *ERCC* est identifié comme étant strictement identique à un gène de *xeroderma pigmentosum* (XP), du syndrome de Cockayne (CS) ou de la Trichothiodystrophie (TTD), le nom est éventuellement remplacé par le nom de gène *XP*, *CS* ou *TTD*. C'est le cas par exemple des gènes *ERCC2*, *ERCC3* et *ERCC6* qui sont respectivement devenus *XPD*, *XPB* et *CSB*.

C. Carcinogénèse:

La carcinogénèse se met en route lorsqu'une mutation modifie la séquence d'un gène codant pour un facteur jouant un rôle dans le contrôle de la multiplication cellulaire (oncogène ou gène suppresseur de tumeur type p53). Dans ce cas, la cellule acquiert un avantage sélectif lui permettant de donner naissance à un premier clone de cellules anormales (lésion précancéreuse), puis un deuxième clone, etc... [1] (figure 16). La progression tumorale correspond donc à un processus dynamique qui, à chaque étape, sélectionne une nouvelle cellule ayant subi une ou plusieurs altérations.

Un autre modèle pour expliquer le phénomène de cancérisation est l'apparition d'une mutation primaire dans un gène associé à la réparation de l'ADN ou dans celui d'une polymérase de synthèse translesionnelle [8]. C'est le cas des cancers cutanés se développant au cours du *xeroderma pigmentosum*. La cellule est alors capable d'engendrer un grand nombre de mutations. Elle devient cancéreuse et voit sa prolifération activée, elle ne régule plus son cycle cellulaire et échappe à l'apoptose (mort cellulaire programmée).

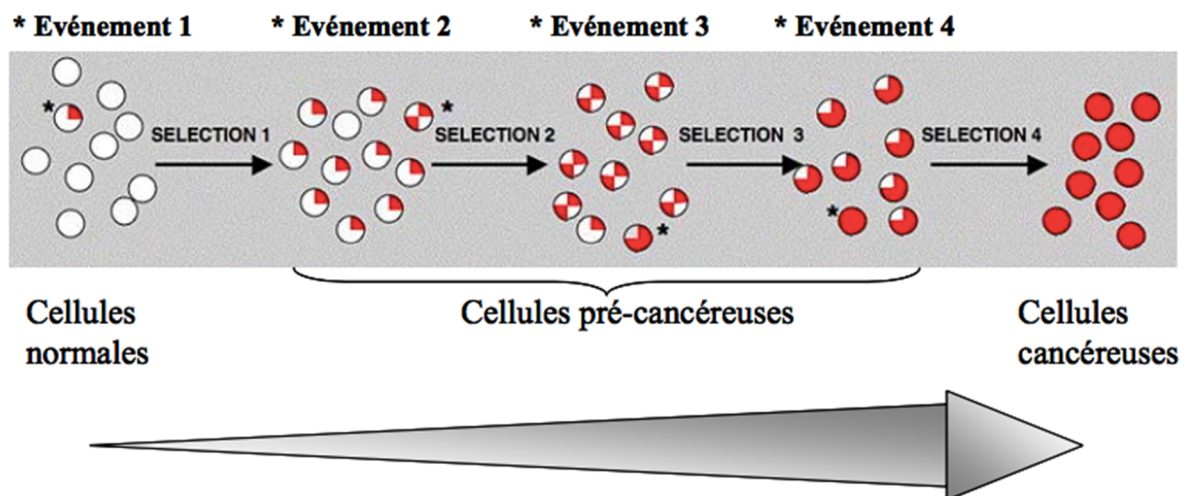


Figure 16: Le processus de cancérisation [28]

III. Epidémiologie :

A. Prévalence et répartition géographique :

1. Prévalence du XP dans le monde:

Le *xeroderma pigmentosum* est une maladie génétique rare classée orpheline, où moins de 4000 cas sont recensés dans le Monde avec plus de 300 cas au Maroc en 2018 (selon l'Association de solidarité avec les enfants de la lune à Casablanca) [55, 56]. C'est une maladie cosmopolite qui est décrite dans toutes les ethnies, mais elle présente une répartition mondiale variable.

En effet, la fréquence de la maladie varie suivant les régions géographiques dans le monde : la prévalence du XP est estimée à 1/1 000 000 aux Etats Unis et en Europe [13, 57], alors que certaines populations présentent une prévalence plus élevée comme au Japon où elle est estimée entre 1/20 000 et 1/100 000 [7, 58, 59]. Dans les pays du Maghreb et au Moyen-Orient, la fréquence de la maladie est également plus haute et peut atteindre jusqu'à 1/10 000 en Tunisie [60-62]. Plus particulièrement dans notre contexte marocain, une étude a permis d'évaluer la prévalence du XP en l'estimant à 1/80 504 [63]. Ce fort taux est expliqué par le pourcentage élevé de mariages consanguins dans notre pays (15,25%) et la grande taille des familles [2].

Cependant, nous remarquons que face à un nombre élevé de cas marocains (environ 300 cas en 2018), seuls 11 cas (jusqu'en 2018) ont bénéficiés d'un diagnostic moléculaire au DGM. Ceci témoigne d'une part de la disponibilité de ce test moléculaire en routine depuis 2010 au DGM, et d'autre part d'une méconnaissance de l'intérêt du génotypage du XP dans le diagnostic présymptomatique de la maladie chez les apparentés. Ce dernier permet en effet une prise en charge précoce des malades pour une diminution de la prévalence des complications du XP.

Enfin, nous constatons une répartition géographique de nos cas sur l'ensemble du territoire marocain, sans prédominance régionale particulière (4 familles de Marrakech-Safi, 3 de Tanger-Tétouan-AlHousseima, et 2 de Rabat-Salé-Kénitra), ce qui vient appuyer le caractère cosmopolite de la maladie à l'échelle du Maroc.

2. Prévalence des groupes de complémentation dans le monde:

D'autre part, en plus de la variabilité géographique, la fréquence des différents groupes de complémentation est aussi inégale [64]. En effet, 80% des patients sont des XP classiques dont 90% sont XP A, C et D, et 10% B, E, F et G. Et 20% des patients XP sont XP variant.

Leur répartition mondiale est hétérogène (tableau 4) avec toutefois une prédominance de certaines formes selon les régions : le groupe C est le plus fréquemment rapporté dans les pays méditerranéens (86%) et en Europe (31%). Il est d'ailleurs retrouvé chez l'ensemble des patients de notre cohorte. Les groupes A et F sévissent surtout au Japon (XPA représente 55% de l'ensemble des cas au Japon), et les groupes C et D représentent respectivement 43% et 28% aux Etats-Unis [64, 65]. Le tableau 4 représente la répartition mondiale des différents groupes de complémentation XP.

Tableau 4: Pourcentage des différents groupes de complémentation XP dans le monde.

Groupe XP	Monde [7]	Etats Unis [66]	Royaume Unis [67]	Japon [68]	Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie) [65]
A	25%	9%	20%	55%	12%
B	Rare	1%	2%	0%	-
C	25%	43%	31%	3%	86% 100% dans notre série
D	15%	28%	16%	5%	-
E	Rare	3%	-	3%	-
F	6%	0%	3%	7%	-
G	6%	3%	9%	1%	-
V	21%	7%	13%	25%	-

B. Mode de transmission : [55]

Xeroderma pigmentosum est une maladie autosomique récessive à pénétrance complète. C'est à dire qu'elle est d'une part portée par un gène situé sur un autosome (chromosomes non sexuels), de ce fait elle touche aussi bien les hommes que les femmes. D'autre part, elle est récessive et ne se manifeste donc qu'à l'état homozygote (les deux allèles du gène portent la mutation).

Le tableau 5 résume le mode de transmission du XP. Un individu malade porte deux allèles « m=malade » hérités de chacun de ses deux parents. Les deux parents sont donc obligatoirement porteurs sains de cet allèle récessif sur l'un de leurs chromosomes, et sont donc hétérozygote Sm ou mS. Chez un couple d'hétérozygotes sains, chacun des deux individus peut transmettre l'un ou l'autre des allèles avec la même probabilité (1/2). Et à chaque naissance, le risque pour le couple de porteurs sains d'avoir un enfant malade est donc de 25% (1/4), contre 50% que l'enfant à naître soit porteur asymptomatique Sm ou mS, et 25% d'être totalement sain et non porteur de la mutation (homozygote SS). En d'autres termes, si l'enfant est sain, la probabilité pour qu'il soit porteur de la mutation est de 2/3 (hétérozygote sain).

Tableau 5: Hérité autosomique récessive[55]

Père Mère	S	m
S	SS	Sm
m	mS	mm

S= allèle sain ; m=allèle malade

SS, Sm, mS= phénotype sain ; mm=phénotype malade

Ainsi, au sein de notre cohorte, le rang de naissance des patients 2XP, 8XP et 9XP renseigne sur la présence d'une fratrie d'âge plus jeune encore asymptomatique, mais qui présente un risque de 25% de développer la maladie (celle-ci ne se déclarant que vers l'âge de 2 ans), et 50% de risque d'être porteurs sains. Il serait utile de proposer un diagnostic moléculaire chez ces personnes en vue de diagnostiquer précocement la maladie si elle est présente, et d'instaurer une prévention efficace très tôt. L'analyse génétique permettrait aussi de déterminer le statut d'hétérozygotie afin de proposer à ces individus un conseil génétique pour un planning familial ciblé. Ce statut d'hétérozygote est intéressant à rechercher également chez la fratrie plus âgée, ayant dépassé 2ans, des patients 1XP, 5XP, 7XP, 8XP, 10XP et 11XP qui ont 50% de risque d'être porteurs sains.

Nous remarquons également que les patients 1XP, 3XP, 9XP, 10XP et 11XP sont issus d'une fratrie de 2 uniquement. Cela laisse suggérer la volonté probable de leurs parents de procréer d'avantage afin de se rapprocher au mieux du modèle sociétal de famille nombreuse, encore très présent dans notre contexte marocain. De ce fait, le diagnostic moléculaire néonatal présymptomatique trouve une fois de plus toute sa place pour les naissances à venir ayant 1 risque sur 4 de présenter un XP.

C. Age et sexe :

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, les enfants vivant dans les pays fortement ensoleillés développent les signes cliniques le plus précocement. C'est le cas notamment dans notre pays où l'intervalle libre d'apparition des symptômes reste assez court (10,5mois), et les lésions souvent sévères (8 patients/11 sont au stade intermédiaire à sévère de la maladie).

Quant à l'âge d'apparition des premières tumeurs, il varie entre 2 mois et 20 ans avec une moyenne de 8 ans, à l'exception du XP variant chez qui elles peuvent être d'apparition plus tardive (jusqu'à 40 ans dans certains cas). Les données de notre série se rapprochent de ceux de la littérature, avec une moyenne d'âge d'apparition des cancers de 10,7ans chez les patients de notre cohorte. Par ailleurs, cette limite d'âge dépend non seulement du groupe de complémentation mais aussi du type histologique tumoral. En effet, les carcinomes

spinocellulaires surtout, et les basocellulaires ensuite sont les premiers à apparaître (le plus souvent avant 10 ans), suivis des mélanomes qui apparaissent plus tardivement (vers 17 ans) [61, 69]. Nous soulignerons d'ailleurs que le carcinome spinocellulaire est retrouvé chez 6 patients sur les 6 présentant des tumeurs, avec 1 seul cas de carcinome basocellulaire (tableau 2). Aucun cas de mélanome n'a été rapporté, probablement dû à l'âge encore jeune des patients de notre série (moyenne d'âge de 7,3ans).

Enfin, notons qu'il y a un retard de diagnostic chez l'ensemble des patients de notre série (âge moyen de début des symptômes de 10,5 mois contre 7,3 ans de moyenne d'âge au diagnostic, soit 6,43 ans d'écart moyen), ce qui témoigne d'un manque de sensibilisation de la population à cette maladie.

Concernant le sexe, le XP étant une maladie autosomique, il atteint les deux sexes de façon égale et le sexe ratio est par conséquent de 1 (tableau 6). Dans notre cohorte constituée de 5 garçons et de 6 filles, le sexe ratio est de 0,83. Le tableau 6 nous permet de constater d'ailleurs que, plus le nombre de patients d'une série est élevé, et plus le sexe ratio se rapproche de 1.

Tableau 6: Comparaison du sexe ratio du *xeroderma pigmentosum* dans différentes séries

	Série CHU Ibn Rochd Casablanca Maroc [61]	Série CHU Hassan II Fès Maroc [70]	Série Tunisienne [71]	Série Américaine [69]	Notre série DGM CHU Avicenne Rabat
Nombre de patients XP par série	n=120	n=13	n=30	n=830	n=10
Sexe ratio	0,8	0,3	1,03	1	0,6

n= nombre de cas XP par série

D. Facteurs favorisants :

1. Mariages consanguins:

La consanguinité, l'endogamie (familles non consanguines directement mais originaires de la même région géographique), et la grande taille des familles sont des facteurs qui donnent le plus de chances à une maladie autosomique récessive, telle que le XP, pour s'exprimer. Ces modèles familiaux sont encore très présents dans les pays du Maghreb dont le Maroc [2]. En effet, le taux de consanguinité au Maroc est estimé à 15,25%, avec une prévalence des maladies autosomiques récessives de 60% au sein des couples issus de mariages consanguins [63].

De plus, la présence d'un cas similaire de XP dans la famille est un facteur qui va permettre au médecin de poser aisément et de façon précoce le diagnostic de la maladie. Dans notre série, la consanguinité est présente chez 8 familles sur 9, et les cas similaires sont identifiés dans 2 familles sur 9, ce qui vient conforter les données de la littérature.

2. Fort ensoleillement :

Dans les pays à fort ensoleillement tels que le Maroc, la protection antisolaire est difficilement obtenue chez les enfants, du fait d'un coût mensuel élevé des crèmes de protection non prises en charge par les mutuelles de santé, des films et combinaisons anti-UV onéreuses, mais aussi de l'absence de structures de prise en charge adaptées telles que les écoles nocturnes...

Ceci paraît jouer un rôle dans la survenue précoce des tumeurs. En effet, celles-ci se développent surtout dans les zones photoexposées (visage, cou, membres). En Tunisie la photoprotection était presque absente en 1980 mais elle a beaucoup évolué depuis les années 2000. Ceci a permis d'améliorer considérablement la survie et la qualité de vie de ces patients [71].

IV. Diagnostic positif :

A. Manifestations cliniques :

Xeroderma pigmentosum est une maladie caractérisée par une sensibilité accrue aux UV [72]. De ce fait, le tableau clinique réalisé par le XP traduit cette hypersensibilité, en associant une atteinte cutanée, oculaire et parfois des manifestations neurologiques. Cependant, les tableaux cliniques sont variables en fonction du temps, du groupe de complémentation XP, et des facteurs environnementaux [58]. Mais la clinique reste assez caractéristique surtout à un stade évolué avec la présence de complications, elle permet alors de porter aisément le diagnostic sans recourir aux examens complémentaires. Ailleurs, à un stade précoce des symptômes, et en dehors de tout contexte familial évocateur, le diagnostic est assez difficile.

1. Manifestations cutanéomuqueuses :

Le début de la symptomatologie clinique se fait à l'occasion des premières expositions solaires entre 6 mois et 2 ans, d'où la présence d'un intervalle libre d'apparition des lésions (10,5 mois en moyenne dans notre série). L'enfant est donc normal à la naissance. Sa peau va subir par la suite un vieillissement accéléré en installant progressivement des modifications polymorphes de la peau des régions exposées au soleil. Ces lésions cutanées sont à potentiel hautement carcinogène, et sont non spécifiques. Elles se développent en trois étapes :

-1^{ère} étape : érythémateuse. Elle survient entre 6 mois et 2 ans. Le nourrisson développe pendant cette phase des « coups de soleil » sévères aussi bien par leur étendue que par leur temps de cicatrisation largement supérieur à celui du sujet normal (plusieurs semaines). En effet, chez le sujet normal l'érythème débute à la 12^e heure, le pic érythémal se voit à la 24^e heure, et à la 72^e heure ce dernier devient pâle. Par contre chez le sujet XP, l'érythème évolue au-delà de la 24^e heure, s'aggrave à la 72^e heure (plaques érythémateuses étendues) et se complique d'un œdème cutané et de lésions vésiculeuses voire bulleuses et phlycténulaires, avant de desquamer (figure 17) [3]. Cependant, nous remarquerons qu'aucun des patients de notre série n'a été diagnostiqué à cette phase, ce qui souligne le retard de consultation par manque de sensibilisation de la population marocaine à cette maladie.



Figure 17: Patient japonais de 6 mois atteint de XP. Notons l'érythème facial et le début de la phase dyschromique [73]

-2^e étape : dite aussi poikilodermie-like. La poikilodermie se caractérise par l'association de télangiectasies, d'atrophies cutanées, et de taches dyschromiques (hyper ou hypopigmentées), donnant lieu à une apparence sénile de la peau parfois similaire à une radiodermite chronique (figure 18). Ces lésions sont constituées de [3-5, 74] :

- Ephélides (taches de rousseur) : ce sont de petites macules pigmentées, photodistribuées, apparaissant sous l'effet de l'exposition au soleil, plutôt chez les sujets de phototype clair en particulier les roux. Chez le patient XP, ils sont en excès avant l'âge de deux ans, alors que chez le sujet normal elles n'apparaissent que rarement avant cet âge.
- Lentigine ou lentigo : macule hyperpigmentée, plane ou légèrement surélevée siégeant surtout au niveau des zones photo-exposées, de petite taille (1 à 5 mm), rondes ou ovalaires, de teinte homogène jaune chamois ou brun foncé, et de limite nette.
- Macules lenticulaires hypochromiques ou achromiques qui peuvent précéder l'apparition des taches pigmentées.
- Télangiectasies : dilatation de petits vaisseaux sanguins, mesurant 0,5 à 1 millimètre de diamètre, de couleur rouge à violet. Elles sont normalement rares chez les enfants et peuvent survenir n'importe où sur le corps mais apparaissent souvent dans la région du nez, des joues et du menton.

- Assèchement de la peau, qui, combinée à la fragilité cutanée innée, favorisent la survenue d'ulcérations infectées et traînantes.
- Hyperkératose de la peau: épaissement de la couche cornée de la peau.
- Atrophie cutanée qui, avec le temps, rappelle l'aspect d'un parchemin. Elle se manifestera surtout dans les régions périorificielles, et sera responsable d'atrésie des lèvres, des paupières et des narines. Lorsqu'elles sont multiples, elles confluent pour former des plaques vitiligineuses atrophiques ou scléreuses.

L'ensemble de ces lésions 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 même sur les régions non photoexposées telles que les jambes, le cou, et même le tronc dans des cas extrêmes. Dans notre série, seuls 4 patients sur les 11 ont été diagnostiqués à ce stade de la maladie, ce qui montre encore une fois le retard de consultation par méconnaissance de la maladie par les familles marocaines.



Figure 18: Patients XP au stade poïkilodermie.

- a) Patient 11XP de notre série, en début de la phase de poïkilodermie. Notons les nombreuses éphélides et l'apparition des lésions dyschromiques.
- b) Patient anglais XP à un stade avancé de la 2^e phase de la maladie. L'atrophie des narines et les lésions hyper et hypopigmentées ainsi que l'alopecie se sont déjà installés (London Dysmorphology DataBase (LDDb) [75])

-3^e étape : elle est annoncée par l'apparition de tumeurs malignes, y compris de nombreux carcinomes spinocellulaires, basocellulaires, et mélanomes malins. Elles concernent le plus souvent le visage et les parties du corps particulièrement exposées aux UV (yeux, lèvres, extrémités de la langue). Dans notre série d'ailleurs, 100% des tumeurs sont de siège facial dont la moitié est de siège oculaire, et 1 cas sur les 6 patients au stade tumoral présente une tumeur linguale (patient 8XP). Ceci est donc en concordance avec les données de la littérature (figure19).

La prédisposition aux cancers cutanés se manifeste précocement dès l'âge de 4-5ans (8 ans en moyenne) chez les patients XP, contre 50-60 ans dans la population normale [6]. De plus, ces tumeurs ont un risque de survenue bien plus important que chez le reste de la population, de 2000 fois (mélanome) jusqu'à 10 000 fois plus de risques de survenue (cancers cutanés autres que le mélanome) [7].

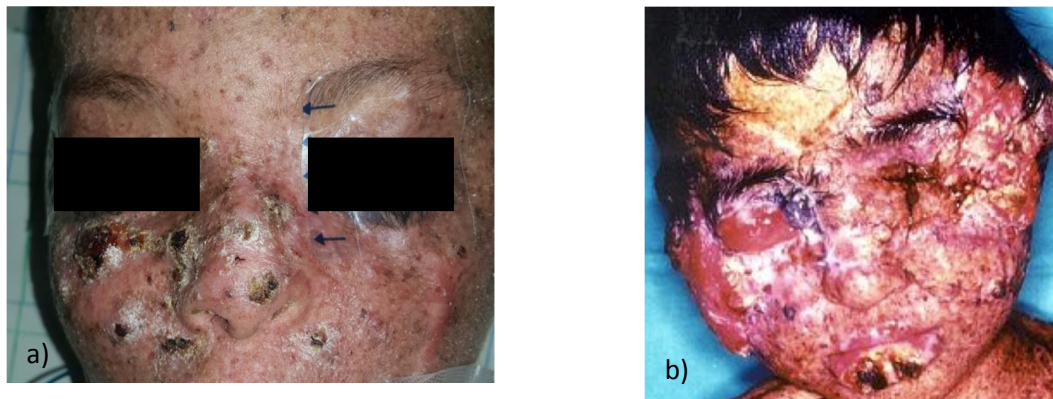


Figure 19: Patients XP au stade d'apparition de tumeurs malignes.

- a) Patient 10XP de notre série au stade de début d'apparition des tumeurs malignes au niveau des joues et du nez.
- b) Patient anglais XP à un stade évolué de la maladie. Notons les multiples carcinomes spinocellulaires de la face envahissant les paupières et les lèvres (LDDb) [75]

2. Manifestations ophtalmologiques :

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 bilatérales et généralement limitées au segment antérieur de l'œil exposé aux UV: cornée, conjonctive et paupières (figure 20) [4, 76-78]. En effet, l'exposition continue aux UV peut provoquer au niveau:

- de la cornée : des kératites sévères pouvant elles-mêmes entraîner une opacification de la cornée. Cette atteinte est décrite chez les patients 7XP et 9XP de notre série.
- de la conjonctive : un écoulement conjonctival important suite à la photophobie dont souffre ces patients peut être observé (présent également chez les patients 7 et 9XP).
- des paupières : surtout celle inférieure. Il se développe une pigmentation accrue ainsi qu'une perte des 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]. Des cancers cutanés peuvent se développer également à leur niveau, dont l'exemple le plus manifeste est celui de la patiente 9XP présentant une tumeur cutanée de la joue gauche envahissant les paupières et le globe oculaire gauche (voir chapitre complications).

Notons que ces symptômes sont progressifs mais la photophobie constitue le signe le plus constant et le plus précoce avant même les manifestations cutanées (présente chez 8 de nos patients XP sur 11). Elle permet ainsi un diagnostic précoce dans les familles à risque. Elle confère au malade une attitude particulière, tête baissée, yeux entrouverts et larmoyants recherchant l'obscurité. Puis elle tend à s'atténuer avec l'installation progressive d'une opacification de la cornée [79].



Figure 20: Patient XP présentant une kératite, une conjunctivite et un entropion secondaire à l'atteinte ophtalmique du XP [80]

3. Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques développées au cours du XP ne sont présentes que chez 14 à 40 % des patients, en particulier les groupes XPA, B, D, et G. Leur installation est habituellement plus tardive que celle des manifestations cutanées (entre 10 et 40 ans), et s'aggravant avec l'âge. De plus, il n'existe pas de corrélation entre la gravité de l'atteinte cutanée et la présence des manifestations neurologiques. En effet, alors que les manifestations cutanées sont secondaires à l'exposition aux UV, les signes neurologiques, eux, témoignent d'une accumulation de radicaux libres à l'intérieur des cellules nerveuses entraînant la mort neuronale par apoptose [6].

Ainsi, les différentes manifestations témoignent d'une dégénérescence des neurones centraux ou périphériques. Elles ne sont par conséquent pas spécifiques du XP puisqu'elles peuvent s'observer dans d'autres maladies dégénératives [81-83]. De plus, elles sont diversement associées chez les malades. On note, par ordre de fréquence :

- Une microcéphalie et une déficience intellectuelle, retrouvées chez 80% des malades ayant des troubles neurologiques. La débilité mentale est le plus souvent légère ou modérée, caractérisée par un ralentissement psychique, des troubles de la mémoire, ou un retard de l'acquisition du langage. Elle est en rapport avec une atrophie corticale cérébrale, objectivée par les examens tomodensitométriques et l'imagerie par résonance magnétique (figure 21) [7, 81, 82]. De plus, elle est aggravée par le mode de vie des malades que les contraintes de photoprotection

excluent d'une vie sociale normale.

- Le syndrome pyramidal et le syndrome cérébelleux sont rapportés dans 30% des cas de la littérature [84, 85]. L'atteinte pyramidale se manifeste le plus souvent par des réflexes ostéotendineux vifs et un signe de Babinski. L'atteinte cérébelleuse quant à elle se manifeste par des troubles de la marche, avec des troubles de la coordination des membres et une hypotonie. Cette atteinte cérébelleuse est rapportée chez la patiente 9XP, seule patiente de la série présentant une atteinte neurologique.
- La neuropathie périphérique correspond à une neuropathie sensitivomotrice responsable dans 20% des cas d'une hyporéflexie voire d'une areflexie.
- L'atteinte des nerfs crâniens surtout la surdité de perception est décrite dans 18% des cas [82, 83]. La surdité constitue un signe précoce de l'atteinte neurologique au cours du XP, d'où l'intérêt de l'audiométrie dans le dépistage de l'atteinte neurologique chez ces patients [86].

Ainsi, nous remarquons que les patients de notre cohorte appartiennent tous au groupe de complémentation XPC où l'atteinte neurologique est rare, celle-ci ne concerne que la patiente 9XP. Elle est de plus modérée et ne comprend qu'une hypotonie et des troubles de la coordination des membres. Aucun cas de retard mental ou d'atteinte nerveuse n'est décrit chez nos patients, chose qui vient appuyer les données de la littérature.

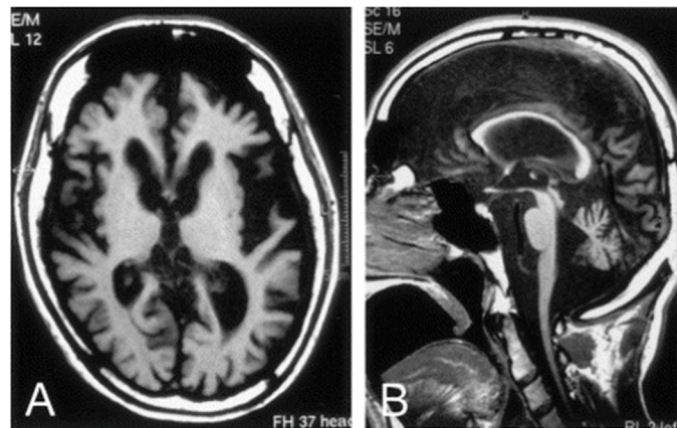


Figure 21: Photo (A) IRM cérébrale en coupe transversale montrant l'atrophie du cortex cérébral et la dilatation des ventricules latéraux et du 3e ventricule. Photo (B) IRM cérébrale en coupe frontale montrant une atrophie du cortex cérébelleux et du tronc cérébral [87]

4. Autres manifestations :[7]

- Atteintes somatiques : un retard de croissance (décrit chez la patiente 9XP) ainsi que des anomalies du développement des caractères sexuels secondaires peuvent être rencontrés.
- Atteintes ORL : une atrophie labiale avec une possible sténose de l'orifice oral, des télangiectasies ou des cancers de l'extrémité de la langue (cancer observé chez le malade 8XP)
- Néoplasies des organes internes : cerveau, poumons, leucémie
- Anomalies du système immunitaire, caractérisées par la diminution de l'activité des cellules tueuses « natural killer » responsables de l'immunité innée et la diminution de la production d'interférons dans les lymphocytes. 20% des patients XP présentent une immunodéficience [88].

En résumé du diagnostic clinique :

Le diagnostic du XP se fait cliniquement sur l'association des manifestations cutanées, oculaires et parfois neurologiques. Il peut être évoqué tôt dans les situations suivantes :[89]

- Erythème persistant chez un nourrisson, associé à une photophobie, ou
- Poïkilodermie-Like associée à une photophobie (cas des patients 3XP, 4XP, 6XP et 11XP ne présentant pas de tumeurs. Pour le reste des malades, déjà au stade tumoral de la maladie, le diagnostic clinique est évident mais posé tardivement).

Et l'histoire familiale détaillée avec la notion de consanguinité, la présence d'autres cas similaires dans la famille et le pays d'origine aident au diagnostic [7]. Cependant, au stade de début de la maladie le diagnostic peut être difficile et on aura recours, si possible, à des explorations complémentaires.

B. Examens complémentaires :

Chez les patients XP, aucune anomalie des bilans biologiques de routine n'est observée hormis une hypocalcémie, non spécifique. De plus, l'étude histopathologique des lésions cutanées ne permet que d'orienter le diagnostic mais pas de le poser. D'où l'intérêt des tests fonctionnels spécifiques qui peuvent confirmer le diagnostic en dépistant les anomalies de la réparation de l'ADN. Ils ne sont cependant disponibles que dans certains laboratoires dans le domaine de la recherche scientifique. L'examen de choix reste donc la biologie moléculaire: elle permet en effet d'identifier précisément le gène muté codant pour les protéines de réparation de l'ADN, et de ce fait elle détermine le groupe de complémentation auquel appartient le patient.

Enfin, il est à noter que le tableau clinique des patients XPV ne permet pas de les différencier des patients des autres groupes de complémentation. De plus, les cellules variantes XP ont une réparation par excision de nucléotide fonctionnelle. De ce fait, les tests basés sur la détection des anomalies engendrées par défaut du NER ne sont pas adaptés au diagnostic de ces patients.

Nous soulignerons que tous nos patients ont eu recours uniquement à la biologie moléculaire dans le cadre d'un conseil génétique et non dans un but diagnostique, ce dernier étant posé cliniquement chez des patients se présentant à un stade relativement avancé du XP.

1. Examens non spécifiques :

1.1. Histologie :

a. Biopsie cutanée :

L'examen anatomopathologique de la peau du patient XP ne permet pas de poser le diagnostic, l'aspect histologique étant similaire à celui d'une kératose actinique. Il est néanmoins indispensable au stade d'apparition de tumeurs cutanées pour déterminer le type histologique des tumeurs malignes. Si la biopsie cutanée est réalisée chez le sujet XP, elle montre :

-Au premier stade d'érythème cutané : notons que les altérations histologiques précèdent l'installation clinique de l'érythème. On observe, comme chez le sujet normal, l'apparition d'un œdème inter et intra cellulaire entre la 6^e et la 24^e heure, puis progressivement celle des vacuoles au niveau des kératinocytes de la couche basale, jusqu'à ce qu'elles deviennent dyskératosiques (« sun burn cells » ou cellules brûlées). La particularité chez le sujet XP est que le nombre de cellules atteintes par champ microscopique est plus important (7 cellules par champ chez le sujet XP contre 4 chez le témoin normal). De plus, alors que les « sun burn cells » sont éliminées chez le sujet normal à la 72^e heure, leur nombre est au contraire augmenté chez le patient XP [3].

-Au deuxième stade de poikilodermie (figure 22): l'hyperpigmentation résulte d'une accumulation irrégulière de mélanine dans les cellules basales alors que les tâches d'hypopigmentation s'expliquent par la mutation excessive des mélanocytes qui forment peu ou pas de pigment (mélanocyte de type albinique). En outre, l'épiderme peut exhiber une atrophie de la couche cornée ainsi qu'une désorganisation architecturale, des atypies, et une perturbation de la maturation des kératinocytes [90, 91].

Au niveau du derme, on note un infiltrat inflammatoire chronique avec élastose et télangiectasies. En effet, le nombre de fibroblastes diminue et ils perdent peu à peu leur capacité à fabriquer le collagène, alors que les fibres d'élastine sont synthétisées en grande quantité 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. C'est l'élastose solaire [90, 91].

En conséquence, l'aspect histologique est le plus souvent impossible à distinguer de celui des kératoses actiniques.

-**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 [61, 74, 92].

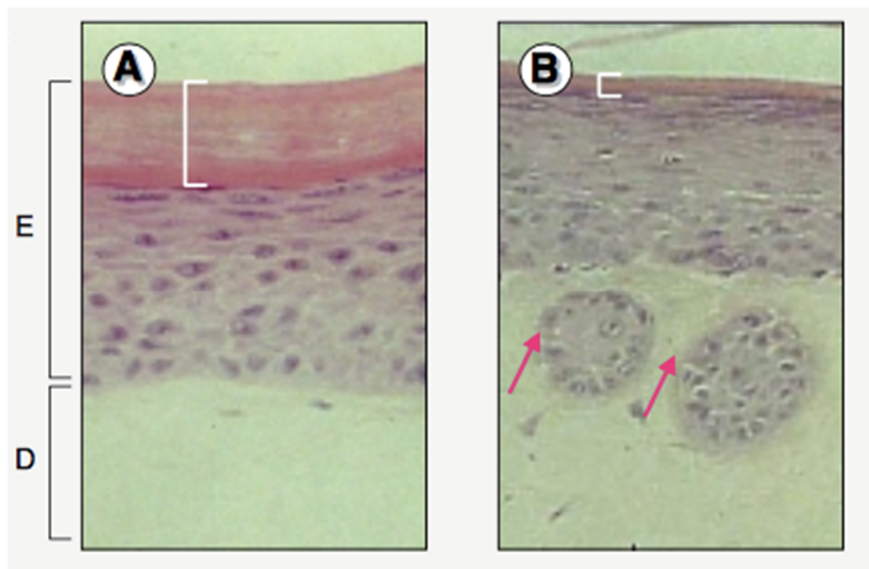


Figure 22: Aspect histologique de la peau *xeroderma pigmentosum* [20]

Aspect histologique de coupes de peau normale (A) et de peau XP (B). On note la présence d'une couche cornée (crochets blancs) plus fine dans l'épiderme XP (crochet noir E), et la présence d'invaginations kératinocytaires (flèches rouges) dans le derme XP (crochet noir D).

b. Biopsie des lésions neurologiques :

-**SNC** : L'analyse anatomopathologique de tissu nerveux prélevé sur des autopsies montre une réduction des neurones du cortex cérébral des lobes frontaux, pariétaux, occipitaux et temporaux, de l'hippocampe, du thalamus, des noyaux gris, du motoneurone de la moelle épinière... [93]

-**SNP** : Les quelques cas de biopsies rapportées confirment une nette diminution des axones et des fibres nerveuses myélinisées [93].

1.2. Radiologie :

a. Radiographies X du squelette :

Elles seront réalisées à la recherche d'images de clartés osseuses en rapport avec une déminéralisation osseuse secondaire à l'hypovitaminose D de la non exposition au soleil.

b. Tomodensitométrie TDM, Imagerie par résonnance magnétique IRM :

Elles seront indiquées chez les patients présentant des manifestations neurologiques, à la recherche d'éventuelles tumeurs du système nerveux ou d'anomalies structurales dues à la neurodégénérescence, comme l'élargissement des ventricules et l'atrophie du cortex cérébral et cérébelleux (figure 23).

L'IRM permettra aussi d'apprécier le signal émis par la substance blanche à la recherche de signes de démyélinisation dans les formes de XP associées à la Trichothiodystrophie (TTD) [83].

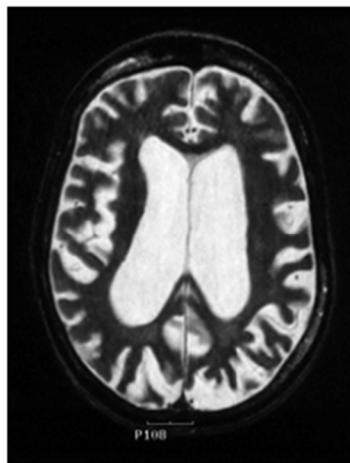


Figure 23: IRM cérébrale en coupe coronale d'un sujet XP montrant une atrophie corticale diffuse avec dilatation des ventricules latéraux. L'aspect de la substance blanche demeure normal [83]

1.3. Examens électrophysiologiques :

a. Audiogramme et potentiel évoqué auditif (PEA):

Ils pourront être réalisés devant une surdité. Il est préconisé de réaliser ces examens chez tout sujet XP présentant des manifestations neurologiques même en absence de signes d'appel auditifs (groupes de complémentation A, B, D, G).

b. Electroencéphalogramme (EEG) :

Il pourra être réalisé chez les patients présentant des manifestations neurologiques (groupes de complémentation A, B, D, G).

c. Electromyogramme (EMG) et étude de la conduction nerveuse:

Devant la diminution ou l'abolition des réflexes ostéo-tendineux, ils pourront montrer une neuropathie périphérique.

2. Examens spécifiques :

2.1. Tests fonctionnels photobiologiques ou phototests:

Ces tests permettent de dépister les anomalies de réparation de l'ADN. En effet à l'échelle cellulaire, ces anomalies peuvent être objectivées : soit de manière globale par l'évaluation de la survie cellulaire après irradiation aux UV, soit de façon spécifique par l'étude des capacités de resynthèse de l'ADN. Cependant, aucun de ces tests n'est actuellement disponible dans la pratique clinique du fait de la faible disponibilité, du coût élevé et de la présence d'alternatives par l'approche de pannels de gènes [4]. Ces tests sont limités au domaine de la recherche scientifique.

a. Survie cellulaire : mesure de l'hypersensibilité cellulaire aux rayons UV

Ce test est effectué à partir de fibroblastes extraits de la peau du patient, mis en culture et irradiés par des doses croissantes de rayonnement UV afin d'en déterminer la dose létale responsable de la mort de 50% des cellules en culture [4, 72]. Elle est d'autant plus faible que la forme clinique est grave, en dehors du XPV [74, 94].

En effet, une courbe de survie cellulaire post-exposition aux UV reflète la capacité des protéines de réparation de l'ADN à réparer les dommages provoqués par les UV (figure 24). Par comparaison aux cellules normales, les cellules XP, dont la réparation par excision de nucléotides (NER) est défectueuse, sont hypersensibles aux UV et présentent une courbe de survie basse. Par contre, les cellules XPV, dont le système NER est fonctionnel, présentent une courbe de survie quasi-normale. Il est à noter cependant que la destruction des cellules XPV est potentialisée par l'ajout de caféine dans le milieu de culture. Ceci permet donc de les différencier des cellules normales mais aussi des cellules XP des autres groupes de complémentation.

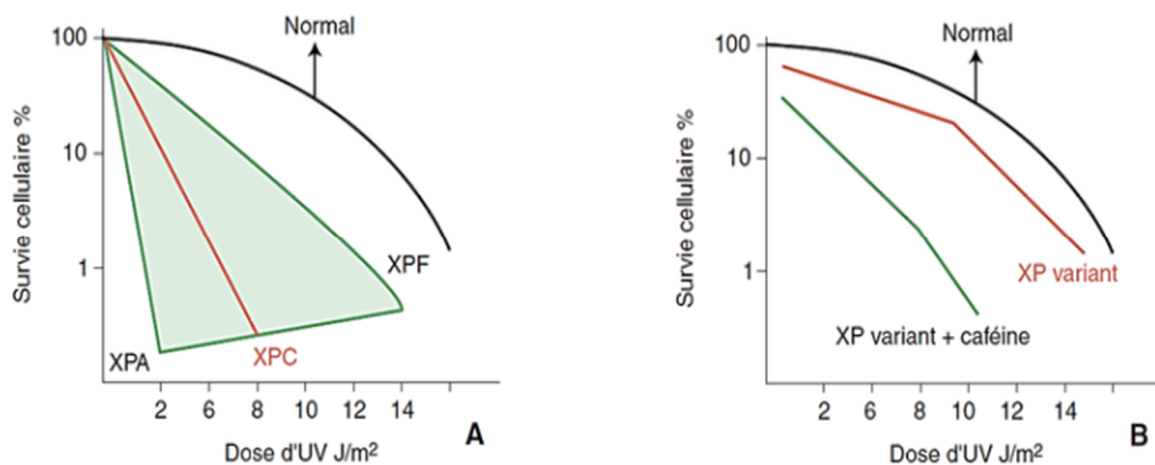


Figure 24: Evaluation de la survie cellulaire après irradiation aux UV [94]

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

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

b. Etude des capacités de resynthèse de l'ADN ou « Unscheduled DNA synthesis » (UDS) :

Le test UDS (Unscheduled DNA Synthesis), ou encore la synthèse d'ADN non programmée mesure la resynthèse d'ADN qui a lieu lors de la NER et non lors de la phase S (c'est à dire en dehors de la réplication). Il est réalisé à partir d'une culture cellulaire de fibroblastes de peau d'une partie non exposée du patient.

Il s'agit en premier lieu de traiter les cellules de telle façon à ce qu'elles n'effectuent plus de synthèse d'ADN liée à la réplication (incubation dans un milieu dépourvu d'arginine) [95]. Elles sont ensuite exposées aux UVC afin de former des dommages de l'ADN. Puis elles sont mises en présence de thymidine tritiée: ce nucléotide radiomarké est incorporé durant l'étape de resynthèse du NER. Enfin, les cellules sont fixées, et une autoradiographie est réalisée.

Pour chaque lame, le nombre de grains est proportionnel à la quantité de thymidine radioactive incorporée dans l'ADN des fibroblastes, c'est-à-dire au nombre de lésions réparées par le NER [4, 94, 96, 97] (figure 25).

Lorsque le système NER est défaillant, le taux de fragments d'ADN néosynthétisés et donc l'UDS est diminué, ce qui confirme le diagnostic de XP classique. Ce résultat est exprimé en pourcentage par rapport au témoin normal et il varie selon les formes génétiques: de moins de 5% (XPA) à plus de 50% (XPE) (tableau 7). Cependant, ce test ne fonctionne pas sur des cellules de patients XPV chez qui le mécanisme du NER est fonctionnel.

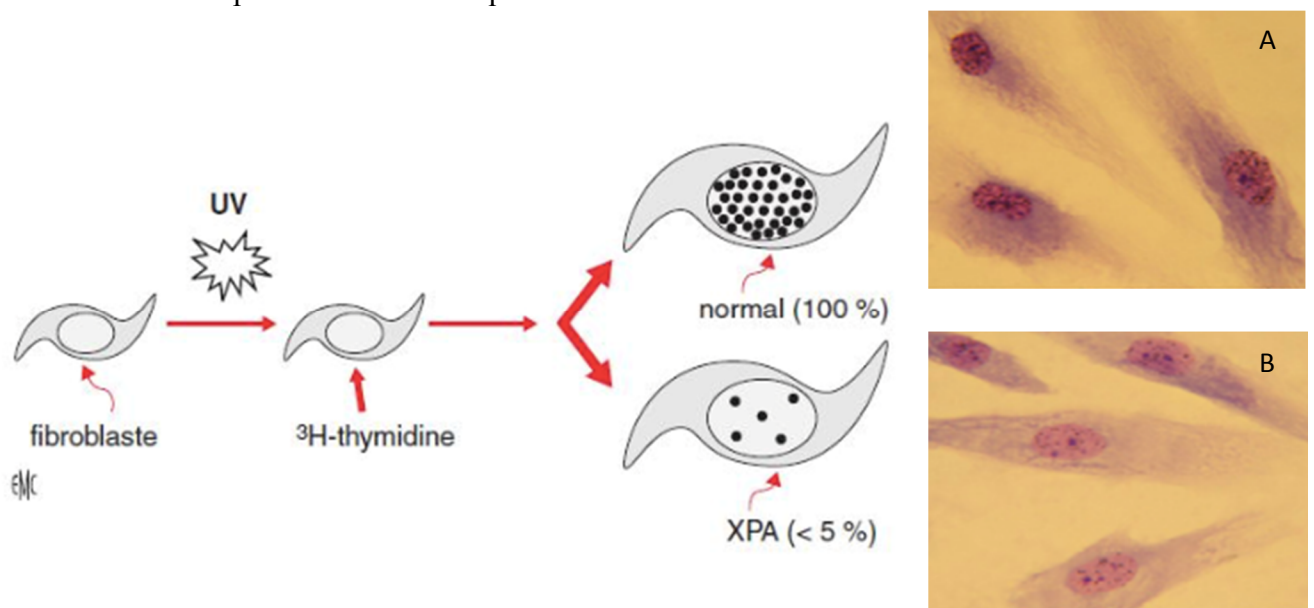


Figure 25: Test UDS sur des préparations autoradiographiques [98]

A : culture de fibroblastes d'un patient sain sur laquelle on observe une coloration plus intense qu'en B.

B : culture de fibroblastes d'un patient XP ayant moins incorporés le précurseur, ce qui met en évidence leur difficulté à effectuer l'UDS.

Notons que ce test est utilisé pour le diagnostic prénatal du XP classique. Il n'est cependant disponible que dans de rares laboratoires de recherche de part le monde, et n'est proposé que lorsque l'interruption thérapeutique de grossesse est une option envisageable.

Tableau 7: Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes XP [30]

Groupe	Fréquence	Gravité	Cancer cutané	Atteinte neurologique	In vitro	
					Photosensibilité	UDS
XPA	++++	M/G	+++	+++	+++	< 5 %
XPB	+	M	+	++/+	++	3-40 %
XPC	++++	M/G	++	+/-	+	15-30 %
XPB	+++	M	++	++/-	++	15-50 %
XPE	+	M	+/-	-	+/-	≥ 50 %
XPB	++	V	+	-	+	15-30 %
XPG	+	M/G	++	++/+	++	< 5-25 %
XP variant	++++	V	+	-	+/-	N

M=Modérée G=Grave V=Variable

c. Test de réactivation de la cellule hôte ou « Host Cell Reactivation » (HCR) :

Les virus ou les plasmides n'ont pas la capacité de réparer les dommages sur leur L'ADN. Ils sont dépendants des systèmes de réparation présents chez leur hôte cellulaire [99]. Les plasmides à ADN endommagé présentent donc une expression plus importante dans les cellules ayant une capacité de réparation de l'ADN normale.

Le test HCR ou test de réactivation de la cellule hôte (Host Cell Reactivation) est basé sur la transfection de cellules hôtes humaines par un plasmide non réplcatif, endommagé par des rayons UV, et contenant un gène rapporteur tel que la luciférase [100] (figure 26). Le plasmide est alors réparé par les enzymes de la cellule, et l'activité du gène rapporteur est mesurée. Elle reflète l'activité de réparation cellulaire. De ce fait, pour les cellules XP ayant un système de réparation NER défaillant, l'expression du gène rapporteur est nulle (figure 26) [46].

Par ailleurs, en plus de permettre le diagnostic du XP, le test HCR permet également de connaître le groupe de complémentation auquel appartient le patient XP, et ceci par co-transfection d'un plasmide traité aux UV et d'un plasmide exprimant la séquence d'un gène de groupe de complémentation XP [101].

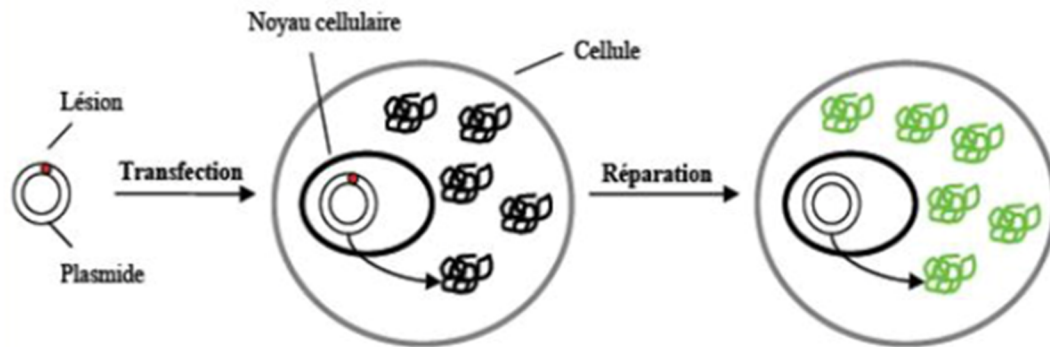


Figure 26: Schéma simplifié du principe de HCR [102]

2.2. Autres tests :

a. Taux d'ARNm :

Le niveau d'ARNm est souvent réduit chez les patients XPA et XPC [103, 104] ce qui conduit à une terminaison prématurée de la transcription et *in fine* une absence de protéines issues de l'allèle mutant. A noter que de tels tests sont disponibles en recherche uniquement.

b. Western blot :

La réalisation d'un western blot montre un faible taux de protéines XPC et XPA chez les patients présentant un XPC et un XPA [103, 104]. 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 XPV.

Des taux réduits de protéines XPC dans les tissus de personnes XPC ont également pu être détectés par immunohistochimie [105].

C. Diagnostic moléculaire :

1. Gènes et pathologie moléculaire :

Le syndrome XP est caractérisé par une très grande hétérogénéité génétique. En effet, on dénombre à ce jour 8 gènes *XP* qui, lorsqu'ils sont mutés, sont à l'origine des 8 groupes de complémentation du XP (7 groupes XP classiques (XP-A à XP-G) et 1 groupe XP variant (XP-V)). De plus, chacun de ces gènes est formé de plusieurs exons pouvant faire l'objet, pour chacun d'eux, d'une grande variété de mutations (tableau 8) [7, 54, 106]. Par conséquent, il existe une disparité génétique également au sein d'un même groupe de complémentation, rendant plus difficile le diagnostic moléculaire. Néanmoins, certaines mutations peuvent survenir à une fréquence plus élevée dans un groupe XP, on parle alors de « mutations récurrentes » dont l'effet fondateur a même été démontré dans certains groupes ethniques. C'est le cas par exemple des patients appartenant au groupe XPA : les malades tunisiens XPA sont le plus souvent porteurs de la mutation c.682C>T alors qu'au Japon c'est la mutation c.390-1G>C qui est le plus fréquemment retrouvée donnant le phénotype XPA [59, 107].

Le caractère récurrent et fondateur de la mutation c.1643_1644delTG du gène *XPC* au niveau des populations nord-africaines a été établi par Soufir et al. en 2010 [65]. Pour le gène *XPC* majoritairement en cause dans notre population, près de 100 mutations ont été rapportées à ce jour selon HGMD (juin 2018) [54], réparties sur les 16 exons qui composent ce gène, ce qui rend l'analyse complète de ce dernier fastidieuse et coûteuse.

En plus des mutations XP déjà connues et répertoriées, l'analyse moléculaire de nouveaux patients à travers le monde permet d'identifier de nouvelles mutations. C'est le cas du patient 7XP de notre série pour lequel la mutation c.1644_1645insCATG du gène *XPC* a été découverte et jamais rapportée précédemment dans les bases de données et la littérature, faisant alors l'objet d'une publication scientifique [25].

Ainsi, les mutations récurrentes ont toute leur importance en biologie moléculaire. En effet, en fonction de l'origine géographique, on recherchera en premier la mutation récurrente du gène *XP* responsable de la forme *XP* la plus fréquente. Au Maroc par exemple, c'est la mutation c.1643_1644delTG située au niveau de l'exon 9 du gène *XPC* que l'on recherche en premier [63] Elle est retrouvée chez 8 familles sur 9 au sein de notre cohorte.

Le tableau 8 regroupe l'ensemble des caractéristiques moléculaires des différents gènes *XP*, témoignant de l'hétérogénéité génétique de cette entité.

Tableau 8: Caractéristiques moléculaires des 8 gènes *XP* [7, 54, 106]

Groupe XP	Gène	Localisation [54]	Nb d'exons par gène (d'après Ensembl [106])	Nombre de mutations (d'après HGMD juin 2018) [54]	Type de mutations (d'après HGMD juin 2018) [54]	Mutations récurrentes (d'après GeneReview juin 2018) [7]
XPA	<i>XPA</i>	9q22.3	6	49	-Tous types de mutations ponctuelles	Inde: c.335_338delTTATinsCATAAGAAA Japon: c.390-1G>C Tunisie: p.Arg228Ter
XPB	<i>ERCC3</i>	2q21	15	19	-Petites insertions/délétions, décalage du cadre de lecture, mutations non sens/faux sens	
XPC	<i>XPC</i>	3p25	16	99	-Tous types de mutations ponctuelles -Grosses délétions/insertions/duplications -Réarrangements complexes	Afrique du nord: c.1643_1644delTG
XPB	<i>ERCC2</i>	19q13.3	23	102	-Tous types de mutations ponctuelles -Grosses délétions	Juifs d'Iraq: p.Arg683Gln
XPE	<i>DDB2</i>	11p12-p11	10	15	-Petites délétions, décalage du cadre de lecture, mutations faux sens/non sens	
XPF	<i>ERCC4</i>	16p13.3-p13.11	11	61	-Tous types de mutations ponctuelles (sauf les petites substitutions) -Grosses délétions	
XPG	<i>ERCC5</i>	13q33	15	54	-Petites délétions, décalage du cadre de lecture, mutations faux sens/non sens	
XPV	<i>POLH</i>	6p21.1	11	77	-Tous types de mutations ponctuelles (sauf les petites substitutions) -Grosses délétions/insertions/duplications	Tunisie/ Afrique du nord: Del exon 10 Japon: c.490G>T p.Ser242Ter p.Glu306Ter c.1661delA Pays basque / Nord de l'Espagne: c.764+1G>A

2. Stratégies du diagnostic moléculaire :

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, il est désormais possible d'identifier aisément les mutations des gènes *XP*. Plusieurs méthodes sont disponibles et peuvent être mises en route dans cette optique selon les outils et moyens financiers de chaque laboratoire, et qui dépendent majoritairement des ressources et coûts engagés par le système de santé de leur pays dans le diagnostic génétique et la prévention des maladies rares. Et bien que le choix des techniques de biologie moléculaire ne soit pas codifié, il relève néanmoins d'une véritable stratégie de santé publique, ayant pour but d'arriver au meilleur rapport coût/bénéfice de la méthode utilisée.

Ainsi, il convient de rechercher en premier lieu la mutation récurrente la plus probable en fonction de l'épidémiologie locale, par la technique la plus appropriée au laboratoire : PCR (amplification par chaîne de polymérase)-digestion, PCR suivie d'un séquençage Sanger ciblé, PCR en temps réel par sonde Taqman etc... Si une mutation ethnique est prépondérante, cette étape peut être suffisante pour déterminer la mutation causale. C'est l'approche que nous avons adopté dans notre cohorte, justifiée par la fréquence de la mutation c.1643_1644delTG du gène *XPC*, suivie de la mutation c.682C>T du gène *XPA*. Elle nous a permis de poser le diagnostic moléculaire dans 100% des cas à moindre coût.

Il arrive toutefois que cette approche ne permette pas de mettre en évidence de mutation, ce qui contraste avec une symptomatologie clinique très évocatrice associée à un terrain familial: il faudra alors rechercher une mutation à un autre niveau du gène *XP* le plus fréquemment atteint selon l'épidémiologie du pays. Ceci se fera par méthode de séquençage Sanger de gène entier ou de deux gènes, voire par un panel de séquençage haut débit (séquençage de nouvelle génération ou « new generation sequencing » NGS) testant plusieurs gènes *XP* à la fois (tableau 8).

Enfin, dans des cas exceptionnels, il arrive que l'ensemble des techniques précédentes ne révèle aucune mutation ponctuelle. L'hypothèse de grands réarrangements au niveau de l'un des gènes *XP* sera alors émise, et ceux-ci seront recherchés par des techniques particulières (PCR quantitative, technique de MLPA (amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation) etc...).

En résumé:

En fonction des moyens dont dispose chaque laboratoire d'analyse génétique, le choix des méthodes précédemment citées variera. Ainsi au sein de notre cohorte, la technique de PCR-séquençage Sanger ciblé s'est révélée être suffisante pour mettre en évidence la mutation causale chez tous nos patients. Elle a retrouvé la mutation récurrente c.1643_1644delTG du gène *XPC* chez 8 familles non apparentées sur 9, avec la découverte fortuite de la mutation c.1644_1645insCATG au cours du séquençage de la même région du gène chez le patient 7XP. Ceci concorde avec la littérature montrant une prédominance majoritaire de la mutation c.1643_1644delTG du gène *XPC* dans le pourtour méditerranéen. Ces résultats apprécient également l'intérêt majeur de ce test moléculaire ciblé et à faible coût dans la stratégie de diagnostic et de prévention du XP dans notre pays.

3. Corrélation génotype-phénotype :

Le syndrome XP est caractérisé par une grande hétérogénéité génétique. Par conséquent, en fonction du gène affecté et en fonction de la mutation au sein d'un même gène, il existe une hétérogénéité également clinique (selon la sévérité du défaut de réparation de l'ADN, la fréquence d'apparition de cancers et la présence d'anomalies neurologiques) (tableau 9). Ainsi, les 8 groupes de complémentation XP présentent des caractéristiques cliniques pour chacun d'eux.

Tableau 9: Relation génotype-phénotype pour la maladie xeroderma pigmentosum[30]

Groupe XP	Gène	Rôle GG-NER	Rôle TC-NER	Fréquence	Cancers cutanés	Phénotype
A	XPA	+	+	Elevée (25%)	+	XP très sévère avec troubles neurologiques importants
B	ERCC3	+	+	Très rare (<10 cas au monde)	+ -	XP/CS TTD
C	XPC	+		Elevée (25%)	+	XP sans troubles neurologiques
D	ERCC2	+	+	Moyenne (15%)	+ + + -	XP avec des troubles neurologiques +/-sévères XP/CS XP/TTD TTD
E	DDB2	+		Rare	+	XP sans troubles neurologiques
F	ERCC4	+	+	Rare (6%)	+	XP sans troubles neurologiques
G	ERCC5	+	+	Rare (6%)	+ -	XP avec des troubles neurologiques +/-sévères XP/CS
V	POLH			Elevée (21%)	+	XP sans troubles neurologiques

XP : xeroderma pigmentosum

CS : syndrome de Cockayne

TDD : Trichothiodystrophie

+ : présents - : absents

a. XP-A :

Présent à travers le monde à une fréquence relative (25%), le groupe de complémentation XPA représente, avec les groupes XPC et XPD, 90% des patients XP. Il correspond à une forme sévère de *xeroderma pigmentosum*, localisée essentiellement au Japon [64]. Les patients sont déficients pour la GG-NER et la TC-NER.

Ce groupe présente les manifestations cliniques les plus sévères : présence de lésions cutanées typiques du XP (photosensibilité de la peau, éphélides, et cancers cutanés volontiers plus précoces et nombreux), lésions ophtalmologiques, associés à des anomalies du système nerveux central et périphérique parfois très sévères étiquetées comme syndrome de De Sanctis-Caccione (détérioration cognitive, dysarthrie, troubles de l'équilibre, aréflexie). Des retards de croissance et du développement sexuel peuvent également être observés chez ces patients [108].

b. XP-B :

Le groupe de complémentation XPB est extrêmement rare et de gravité intermédiaire. Il a été décrit chez moins de 10 familles à travers le monde. XPB est due à des mutations dans le gène *ERCC3* impliqué dans le mécanisme de réparation par GG-NER et TC-NER.

Certains patients XPB présentent les caractéristiques classiques du XP avec une gravité variable et de légères anomalies neurologiques. D'autres ont un phénotype XP/CS, ils combinent les caractéristiques classiques du XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du Syndrome de Cockayne (CS) telles que la petite taille, la perte d'audition bilatérale et l'hyper-réflexie [109].

c. XP-C :

Le groupe de complémentation XPC le plus fréquent (25%) et de gravité variable : pouvant être sévère ou de gravité intermédiaire. C'est la forme la plus fréquente dans notre contexte marocain, à laquelle appartiennent tous les patients de notre cohorte. La maladie est due à des mutations dans le gène *XPC* impliqué dans la GG-NER uniquement [110].

Les sujets XPC présentent d'avantage de prédispositions aux cancers cutanés, comme en témoigne notre série dans laquelle 6 patients sur 11 présentent des néoplasies. Les manifestations cutanées et ophtalmologiques sont ainsi en première ligne. Par contre, l'atteinte neurologique est très rare voire absente (présente uniquement chez 1 cas de notre série) [111].

d. XP-D :

Le groupe D est présent dans le monde à une fréquence moyenne (15%), il est secondaire à des anomalies dans les deux voies de la NER.

Il constitue une forme cliniquement hétérogène qui présente les manifestations typiques du XP associées ou non à des anomalies neurologiques de gravité variable. Il regroupe des formes XP classiques, mais aussi des formes combinées XP/CS , XP/TTD, et TDD seule. Ainsi, ce groupe est très complexe [112].

e. XP-E :

Le groupe E est rare à travers le monde, surtout retrouvé aux Etats Unis et au Japon. Les manifestations cliniques sont dues à des mutations dans le gène *DDB2* impliqué uniquement dans la GG-NER. Et les patients de ce groupe présentent des symptômes légers du XP en comparaison avec les autres groupes, ils sont moins prédisposés aux cancers cutanés et ils ont un développement neurologique normal [113].

f. XP-F :

Ce sixième groupe de complémentation est rare (6%) et de sévérité généralement moyenne. La maladie est due à des mutations dans le gène *ERCC4* impliqué dans les deux voies de la NER. La majorité des patients du groupe F ont été identifiés au Japon. Ils présentent des symptômes qui sont relativement légers, avec une apparition de cancers assez tardive, et seulement deux patients présentaient des déficiences neurologiques, survenues également tardivement [114].

g. XP-G :

Ce groupe de complémentation est une forme également rare (6%) et cliniquement très hétérogène, et déficiente en GG-NER et TC-NER. Les symptômes cliniques sont très variables suivant les patients: allant de légères manifestations cutanées à des formes beaucoup plus sévères associant de graves troubles neurologiques. Certains patients du groupe G présentent des formes combinées XP/CS [115].

h. XP-V :

Les individus XP variant (21 %) présentent les mêmes symptômes que les autres groupes XP, notamment la grande fréquence des cancers cutanés. Par contre, il n'y a pas de signes neurologiques et le pronostic est bien meilleur. En effet, la majeure partie des individus XPV ne développe que rarement une symptomatologie clinique parlante avant la troisième décennie, et l'évolution clinique est lente par rapport à toute autre forme XP. Ils ont d'ailleurs une espérance de vie proche de celle de la population générale [116].

Ainsi, il existe une hétérogénéité clinique selon le groupe de complémentation XP. Toutefois, la sévérité de l'atteinte cutanée ne dépend pas seulement du groupe de complémentation, mais aussi du niveau de la mutation génique au sein d'un même groupe. En effet, les XPA japonais présentent un tableau clinique sévère par rapport aux XPA tunisiens. Et sur le plan génétique, la mutation est de siège différent : elle est localisée au niveau de l'exon 3 du gène XPA chez les patients japonais, alors que les XPA tunisiens ont un tableau clinique moins sévère et une mutation localisée au niveau de l'exon 6 du même gène.

Par ailleurs, même pour deux patients XP porteurs de la même mutation, le contexte environnemental biaise la corrélation génotype-phénotype. Les pays à fort ensoleillement regroupent les formes les plus graves.

En résumé, les étapes du diagnostic positif sont les suivantes:

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. Des photos de tout le corps seront prises pour un suivi plus précis. Un examen ophtalmologique sera indiqué avec examen du segment antérieur de l'œil et des paupières sans oublier de réaliser une éversion de ces dernières à la recherche de lésions suspectes de la muqueuse. Un test de Schirmer sera réalisé à la recherche de sécheresse oculaire. Ensuite un examen neurologique minutieux est réalisé.

En règle générale, le diagnostic du XP est clinique, conforté par l'enquête généalogique et familiale lorsque ces dernières retrouvent une notion de consanguinité parentale ou des cas similaires familiaux. Les examens complémentaires ne sont donc réalisés que face aux formes douteuses ou à la recherche de complications.

Ainsi, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [13] (annexe 1), les examens complémentaires qui seront réalisés selon les possibilités médicales sont:

- Test photobiologiques notamment l'UDS : à oublier, ils ne sont pas disponibles en pratique
- Détermination du génotype pour apporter un conseil génétique aux familles de patients
- Biopsie de toutes les lésions tumorales à la recherche de cancers
- Hémogramme et bilan phosphocalcique chez tous les patients, ensuite 2x/an à la recherche d'une hypocalcémie par déficit en vitamine D secondaire au manque d'exposition solaire, ou d'une anémie carencielle.
- 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, potentiels évoqués auditifs, électromyogramme, biopsie neuromusculaire si forme neurologique.

V. Formes cliniques :

L'hétérogénéité génétique à l'origine du *xeroderma pigmentosum* est à l'origine de son hétérogénéité clinique. Ainsi, les différentes manifestations cutanées, ophtalmologiques et neurologiques sont diversement associées avec une précocité et une gravité variable en fonction du groupe de complémentation. Par ailleurs, du fait de son étiopathogénie, le XP peut être associé à diverses pathologies de réparation de l'ADN.

A. Formes cliniques selon la gravité, corrélée au groupe de complémentation:

On peut classer les malades XP selon trois formes cliniques (grave, intermédiaire et légère), selon la gravité et le pronostic de leur maladie [30, 74]. Le tableau 10 regroupe les différentes caractéristiques cliniques de chaque forme.

Tableau 10: Particularités clinique selon la gravité de la forme clinique[74]

	Grave	Intermédiaire	Légère
Age de début	<1an	Assez précoce, dépend de la photoprotection	>4 ans
Age du diagnostic	2ans	4 ans	7 ans
Mode de début	-Photophobie intense aux faibles luminosités -Erythème cutané persistant -Atteinte neurologique précoce, d'évolution rapide	-Photophobie moins marquée -Erythème moins marqué, rarement persistant -Atteinte neurologique d'installation lente	-Photophobie rare, ou à une forte luminosité -Ephélides, rarement érythème -Absence d'atteinte neurologique
Age de la 1 ^e tumeur	<10ans	Après 10ans, en fonction de la photoprotection	20-30 ans
Espérance de vie	<15ans	Age adulte	>40 ans
Groupe XP	-Tous les groupes XPA surtout japonais -Certains XPC surtout maghrébins	- Groupes B, D, E, G - XPC tunisiens - XPA tunisiens	- XPF - XPV

Ainsi, la gravité de la forme clinique ne dépend pas uniquement du groupe de complémentation, mais peut varier également au sein de patients appartenant à un même groupe. Cela résulte de la variabilité génétique intragroupe (voir chapitre « biologie moléculaire »). En effet, les tunisiens XPA par exemple sont porteur de la mutation c.682C>T, et ils présentent un tableau clinique qui correspond à la forme intermédiaire de la maladie. Cependant, les patients japonais XPA, eux, présentent un tableau plus sévère et sont porteurs de la mutation c.390-1G>C différente de celle des tunisiens mais intéressant également le gène *XPA* [59, 107].

Dans notre contexte marocain, c'est la forme intermédiaire du XP qui est prédominante, et à laquelle appartient la grande majorité des patients de notre cohorte.

B. Formes cliniques selon les associations pathologiques :

1. XP et maladies de réparation de l'ADN :

Etant secondaire à un défaut de réparation de l'ADN, le *xeroderma pigmentosum* peut également s'associer à d'autres pathologies découlant de la même étiopathogénie, c'est à dire ayant un système NER déficient (tableau 9, figure 27). Toutefois, dans notre série, tous les patients présentaient un *xeroderma pigmentosum* isolé.

a. Complexe XP/ Syndrome de Cockayne (CS) :

Le syndrome de Cockayne est une maladie autosomique récessive qui se caractérise par un retard staturo-pondéral associé à une microcéphalie et un retard mental (critères majeurs) [117]. D'autres critères mineurs tels qu'une cachexie, une dysmorphie faciale et des anomalies rétiniennes sont décrits dans le CS.

L'association XP/CS est parfois retrouvée et concerne surtout les patients appartenant aux groupes de complémentation B, D ou G. La symptomatologie clinique associe souvent les manifestations cutanées et ophtalmologiques du XP (atteinte du segment antérieur de l'œil, poïkilodermie, cancers cutanés) et les anomalies rétiniennes et somatiques du CS (retard mental, microcéphalie, spasticité, retard staturo-pondéral, hypogonadisme, et rétinite pigmentaire [7, 12, 111].

b. Complexe XP/ Trichothiodystrophie (TTD) :

La Trichothiodystrophie est une maladie autosomique récessive qui se caractérise surtout par l'existence de cheveux fragiles, secs, courts, et cassants, secondaires à une diminution des acides aminés soufrés dans les phanères. La TDD peut associer de façon variable d'autres atteintes neuroectodermiques:

- retard mental, hypofertilité, nanisme (BIDS syndrome ou « Brittle hair, Intellectual impairment, Decreased fertility, Short stature»)
- avec parfois en plus une ichtyose (IBIDS syndrome ou « Ichthyosis + BIDS syndrome)
- voire une photosensibilité (PIBIDS syndrome ou « Photosensitivity, Ichthyosis + BIDS »)

Mais dans ce cas, elle ne s'accompagne pas de dyschromie, et les cancers cutanés sont exceptionnels (tableau 9).

Dans l'association XP/TDD, les patients présentent des caractéristiques cliniques spécifiques de la TTD avec le phénotype du XP. Et sur le plan génétique, on retrouve des mutations spécifiques dans le gène *XPB* [12, 112].

Par ailleurs, de nombreux patients TTD sont porteurs de mutations dans les gènes de réparation *XPB*, *XPB*, et *TTD-A*, sans être associés au *xeroderma pigmentosum* (figure 27).

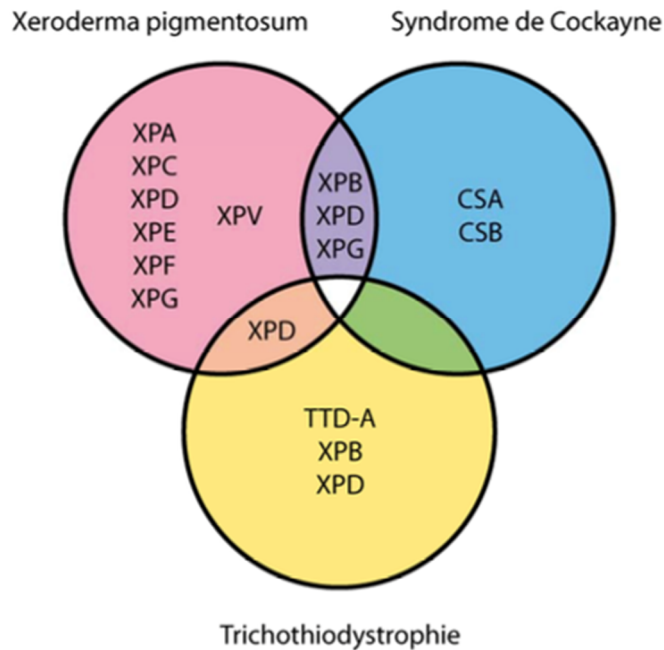


Figure 27: Les 3 maladies principales résultant d'une déficience de la NER, et leurs formes combinées. [118]

CS : Syndrome de Cockayne, TTD-A : Trichothidytrophie A, XP : Xéoderma pigmentosum

2. XP et néoplasies internes :

Elles ne sont pas rapportées avec une grande fréquence mais leur incidence est 10 à 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 et de leucémie, d'ostéosarcome, de cancers pulmonaires, d'adénocarcinome de pancréas ou de l'estomac, de sarcome testiculaire ou de cancer de l'ovaire [64, 94, 119, 120]. Ces tumeurs ne sont décrites chez aucun de nos patients, ce qui confirme la rareté de leur survenue.

VI. Diagnostics différentiels :

Dans les cas sévères du XP, le diagnostic est évident et sans équivoque, ne nécessitant par conséquent pas d'examens complémentaires pour écarter les diagnostics différentiels. C'est le cas des patients de notre série qui ont tous été vu à un stade relativement avancé de la maladie (8cas/11 au stade intermédiaire à sévère, et 2 formes modérées mais déjà à la phase de poïkilodermie et de photophobie)

Par contre, au stade de début de la maladie, les manifestations du XP peuvent être interprétées comme un simple coup de soleil ou comme une photosensibilisation ou même une dermatite atopique. La répétition de l'érythème des régions photoexposées, et son caractère persistant et anormalement intense par rapport à l'exposition solaire doivent attirer l'attention et faire évoquer le diagnostic.

De la même manière, chez les patients souffrant du XP de sévérité moyenne, le diagnostic peut s'avérer compliqué à poser 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*. Il s'agit notamment des génodermatoses.

A. Maladies de réparation de l'ADN déficientes en NER:

Le *xeroderma pigmentosum* associé à des troubles neurologiques se caractérise, avec un ensemble de 8 maladies génétiques, par une photosensibilité cutanée causée par un défaut de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER). Parmi ces génodermatoses on peut citer :

- 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 et CS/TTD

Celles-ci sont causées par des mutations impliquant 13 gènes différents. Le tableau 11 ci-dessous présente les caractéristiques cliniques distinguant chacune de ces pathologies, ainsi que la corrélation génotype-phénotype dans le XP et les pathologies associées [121-124].

Tableau 11: Maladies de réparation de l'ADN déficientes en NER[7]

Phénotype	Gènes	Caractéristiques cliniques
Cérébro-oculo-facio-squelettique syndrome (COFS) (ou Pena-Shokeir syndrome type II)	<i>ERCC1</i> <i>ERCC2 (XPD)</i> <i>ERCC5 (XPG)</i> <i>ERCC6 (CSB)</i>	- Troubles neurologiques progressifs : comprenant une microcéphalie et des calcifications intracrâniennes - Anomalies oculaires : micro-cornée, cataractes et atrophie optique - Dysmorphie faciale : suture métopique proéminente, micrognathisme - Hypertonie périphérique, arthrogrypose et un retard de croissance - Photosensibilité : elle peut se manifester, avec un phénotype cellulaire de sensibilité aux UV
Cockayne syndrome (CS)	<i>ERCC6</i> <i>ERCC8</i>	=Inclus plusieurs sous classes : CS de type I (forme classique de CS), CS de type II, CS de type III (forme légère), CSE (forme sévère dès la naissance), et le complexe XP/CS. Pour le CS classique : les manifestations cliniques ne sont évidentes qu'à partir de 2ans, et sont faites de : -Retard staturo-pondéral : au moment où la maladie se manifeste, la taille, le poids et le périmètre crânien sont très inférieurs à la normale. -Atteinte progressive de la vision, de l'ouïe et de la fonction du système nerveux central et périphérique NB : Comme dans le XP, les cellules d'individus CS sont hypersensibles aux UV; cependant, les cellules CS ont une synthèse d'ADN non-programmée post-UV normale (UDS).
Trichothiodystrophie (TDD)	<i>ERCC3 (XPB)</i> <i>ERCC2 (XPD)</i> <i>GTF2H5</i> <i>MPLKIP</i> <i>GTF2E2</i>	=Phénotype variable incluant : -Photosensibilité, ichtyose, cheveux cassants avec apparence de «queue de tigre» sous microscopie polarisante, -Déficience intellectuelle, microcéphalie, dysmyélinisation du cerveau -Nanisme, dysmorphie faciale caractéristique (oreilles protubérantes et micrognathie) NB : les patients TDD ont 20 fois plus de risques de décès avant l'âge de 10 ans, principalement d'infections. La fréquence des complications de la grossesse et des anomalies néonatales est augmentée chez les TTD mais pas chez les mères d'enfants XP qui ont des variants pathogènes différents dans le même gène <i>ERCC2</i>

Complexe XP/CS	<i>ERCC2 (XPD)</i> <i>ERCC3 (XPB)</i> <i>ERCC4 (XPF)</i> <i>ERCC5 (XPG)</i>	-Manifestations du XP : Poikilodermie, cancers cutanés précoces, atteinte du segment antérieur de l'œil -Manifestations du CS : Retard mental, spasticité, retard staturao-pondéral hypogonadisme, et rétinite pigmentaire NB : Contrairement au XP où la dégénérescence neuronale prédomine, une dysmyélinisation typique du CS est observée dans le XP / CS.
Complexe XP/TDD	<i>ERCC2 (XPD)</i>	-Manifestations de la TTD : cheveux et ongles secs, fins et cassants, avec retard mental, hypofertilité et nanisme. Parfois s'y associent une ichthyose et une photosensibilité. -Phénotype clinique et cellulaire du XP NB : Contrairement à la plupart des personnes atteintes de TTD seule, les personnes atteintes de XP/TDD peuvent présenter une fréquence accrue de cancers de la peau.
Complexe TDD/CS	<i>ERCC2 (XPD)</i>	-Association des caractéristiques cliniques du CS et de la TDD
Syndrome de sensibilité aux UV	<i>ERCC6</i> <i>ERCC8</i> <i>UVSSA</i>	-Photosensibilité légère sans dyschromie ou défauts apparents dans le système nerveux central. Les cellules des patients ont les mêmes défauts de transcription que ceux des individus avec CS.
COFS/TDD	<i>ERCC2 (XPD)</i>	-Association des manifestations cliniques du COFS et de la TDD

B. Autres génodermatoses :

En plus des maladies caractérisées par une déficience en NER, d'autres maladies présentant une photosensibilité cutanée peuvent constituer un diagnostic différentiel du XP, en particulier lorsque cette photosensibilité est isolée. Parmi ces photodermatoses on peut citer :

1. Le syndrome de Bloom :

C'est une génodermatose rare autosomique récessive qui se caractérise par :

- une photosensibilité et un érythème télangiectasique surtout au niveau du visage
- un nanisme harmonieux, des malformations crâniennes (microcéphalie, dolichocéphalie)
- et une prédisposition aux cancers (surtout les hémopathies)

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

2. Le syndrome de Rothmund-Thomson :

Maladie héréditaire autosomique récessive dont le début est marqué par la présence de plaques réticulées télangiectasiques atrophiques au niveau du visage et des zones d'appui (fesses surtout). Puis s'installe une poikilodermie. Elle se caractérise aussi par :

- un syndrome dysmorphique et des anomalies osseuses congénitales, un retard de croissance
- une cataracte juvénile
- et un risque élevé de cancer (surtout fibrosarcome osseux)

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

3. Le syndrome de Baller-Gerold

Comme le XP, il se caractérise par une poikilodermie, mais il s'en distingue par une crâniosténose coronale et des anomalies du radius et de la main (agénésie du radius, oligodactylie, aplasie du pouce).

4. La maladie de Hartnup

C'est une maladie autosomique récessive appartenant aux aminoaciduries primaires héréditaires, liée au transport anormal des acides aminés neutres. Elle se manifeste dès l'enfance par un érythème pellagroïde des zones photoexposées, associé à des signes neurologiques (ataxie cérébelleuse, spasticité, délires).

Le diagnostic est posé devant une augmentation de l'excrétion urinaire des acides aminés et une élimination accrue du tryptophane, dans les selles.

5. Le complexe de Carney :

C'est une maladie autosomique dominante qui se caractérise par

- une atteinte cutanée faite d'anomalies pigmentaires
- et l'apparition de tumeurs ou de dysfonctionnement endocriniens, et de myxomes

6. Certaines porphyries héréditaires :

Ce sont un groupe de maladies autosomiques dominantes rares liées à un trouble de synthèse de l'hème et une accumulation dans les tissus d'une substance intermédiaire : la porphyrine.

Il y a huit formes cliniques caractérisées par

- des manifestations neuro-viscérales
- des lésions cutanées photos induites
- ou la combinaison des deux

Le diagnostic se fait par le dosage de porphyrine dans les urines.

VII. Complications :

A. Complications dermatologiques :

Si l'éviction des rayons UV par des mesures de photoprotection efficaces n'est pas amorcée assez tôt, les dommages à l'ADN induits par la lumière du soleil risquent d'entraîner des tumeurs dès la première décennie. Ces dernières peuvent être bénignes, lésions précancéreuses, ou être d'emblée malignes.

Les tumeurs malignes sont majoritairement des carcinomes à cellules basales ou à cellules squameuses, et moins fréquemment des mélanomes. C'est le cas également dans notre série où, sur les 6 patients ayant déjà développé un cancer, 5 ont un carcinome spinocellulaire, et 1 seul cas de carcinome basocellulaire a été rapporté. Aucun cas de mélanome n'a été décrit, confirmant les données de la littérature.

Par ailleurs, la moyenne d'âge d'apparition des ces tumeurs est de l'ordre de 8 ans (10,3 ans dans notre série), c'est-à-dire environ 50 ans plus tôt que dans la population générale (figure 28) [6] Plus particulièrement, la fréquence des carcinomes chez les individus atteints de XP est 4 800 fois supérieure à celle du reste de la population, et le risque de développer un mélanome est 2 000 fois supérieur à celui d'un individu sain [7, 125]. De plus, ces malades ont un facteur de risque 10 à 20 fois plus élevé de développer de nombreux types de cancers internes avant l'âge de 20 ans. Ainsi, de nombreux malades décèdent avant l'âge de 30 ans de néoplasie [66].

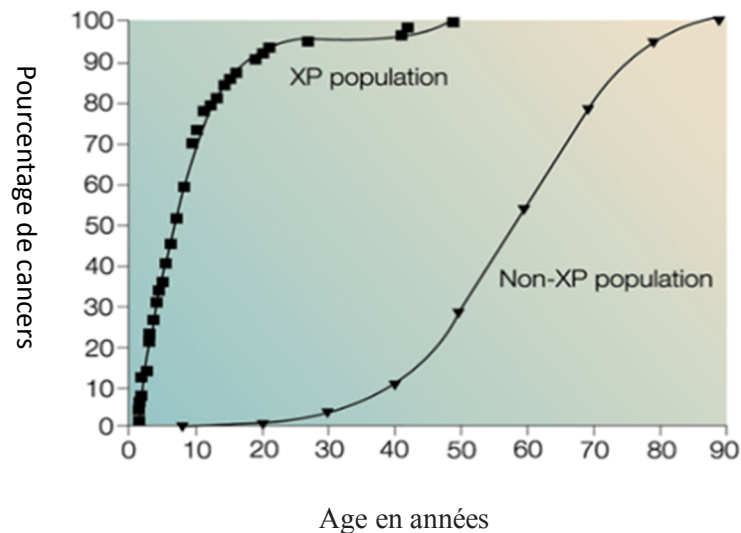


Figure 28: Prédisposition des cancers chez la population XP [126]

1. Tumeurs bénignes :

1.1. Tumeurs épithéliales :

a. 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 : se présentent comme des papules plaies, légèrement brillantes assez bien limitées, arrondies ou polygonales à surface lisse, de couleur variable. Dans ce contexte cependant, elles sont nombreuses et atypiques, pouvant prêter à confusion avec des lésions malignes et surtout la forme verruqueuse du CE [61, 71].

b. Les kératoses séborrhéiques (verrues 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 [61, 71].

c. Les kératoacanthomes :

Les kératoacanthomes sont les tumeurs bénignes les plus représentées, leur fréquence est d'ailleurs 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, siégeant surtout au niveau des zones photoexposées [61, 71].

1.2. Tumeurs conjonctives :

a. Histiocytofibrome :

Petite formation intradermique, dure, en pastille de 0,5 à 1 cm, légèrement en relief, de couleur brun foncé, parfois pigmentée [61, 71].

b. Botriomycome :

Appelé aussi granulome pyogénique. Il peut prêter à confusion avec les carcinomes épidermoïdes d'aspect atypique : charnus et exophytiques [61, 71].

c. Autres :[74]

Le xanthogranulome juvénile et les hémangiomes sont multiples au cours du XP.

2. Lésions précancéreuses du carcinome épidermoïde: la kératose actinique

Les kératoses photo-induites (kératoses actiniques ou solaires ou « séniles») sont les lésions précancéreuses les plus fréquentes. Elles peuvent régresser spontanément ou évoluer en un authentique carcinome spinocellulaires (ou épidermoïde (CE)). Il existe un continuum entre la kératose actinique, le CE *in situ* et le CE invasif. Elles siègent sur les zones photoexposées (visage, dos des mains) : aspect de lésions croûteuses souvent multiples, plus ou moins érythémateuses, qui saignent facilement après grattage [127].

3. Tumeurs malignes :

Les néoplasies cutanéomuqueuses rencontrées au cours du XP concernent surtout les groupes de complémentation A, C, D et G (tableau 7) [119]. Les carcinomes basocellulaires (CBC) et spinocellulaires (CE) constituent les lésions les plus fréquentes, les mélanomes sont rares et les sarcomes sont exceptionnels. Généralement, les sujets souffrants de XP d'âge moins de 20 ans ont 1000 fois plus de risque de développer un CBC, un CE ou un mélanome [7, 119]. Elles surviennent à un âge variable selon les formes de XP et du type histologique de cancer, et leur nombre augmente avec l'âge et donc avec la dose cumulée d'UV [7].

3.1. Les carcinomes épidermoïdes ou spinocellulaires (CE):

a. Carcinome intraépithélial ou carcinome in situ ou maladie de Bowen

C'est la première étape non invasive du carcinome épidermoïde (pas de franchissement de la membrane basale). Cela se traduit par: une lésion rare, le plus souvent unique, souvent sur les zones photoexposées, ayant l'aspect d'une lésion érythémateuse plus ou moins pigmentée et croûteuse toujours bien limitée [127].

b. Carcinome spinocellulaire invasif (CE)

C'est une tumeur dont le siège peut être cutané ou muqueux :

- lésion croûteuse, jaunâtre, indurée avec ulcération centrale
- ou lésion végétante ou bourgeonnante
- ou l'association des deux.

Quel qu'en soit l'aspect clinique, cette lésion chronique, ulcérée ou nodulaire doit faire pratiquer une biopsie qui va permettre de confirmer le diagnostic par l'analyse histologique [127]. Dans notre série, la patiente 9XP présente la forme la plus évoluée du CE, siégeant au niveau de l'hémiface gauche, particulièrement agressive envahissant le globe oculaire homolatéral (figure 29). Le CE peut siéger également au niveau des muqueuses notamment labiales et buccales. Il est décrit chez la patiente 8XP au niveau de la langue (figure 30).



Figure 29: Patiente 9XP présentant un carcinome épidermoïde infiltrant de l'hémiface gauche.

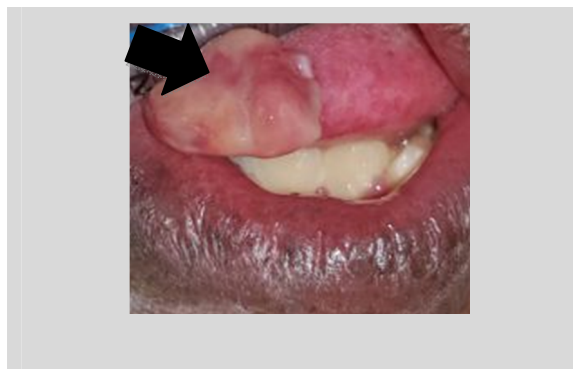


Figure 30: Patiente 8XP avec un carcinome épidermoïde de la langue.

3.2. Carcinome basocellulaire (CBC)

Le CBC survient également dans les zones photoexposées. Il n'est jamais localisé sur les muqueuses. L'aspect général du CBC est une lésion perlée, papule arrondie translucide et télangiectasique qui s'étale progressivement. Il existe trois variétés cliniques du CBC [127] :

- le CBC nodulaire: tumeur ferme, bien limitée, lisse, pouvant simuler une lésion kystique ou s'étendre de manière centrifuge : forme la plus fréquente
- le CBC superficiel: plaque érythémateuse et squameuse, bordée de perles parfois à peine visibles à l'œil nu et s'étendant progressivement. Il siège surtout sur le tronc et il est parfois d'emblée multifocal
- le CBC sclérodermiiforme: il prend l'aspect d'une cicatrice blanchâtre, mal limitée, parfois atrophique.

Notons que toutes ces formes peuvent s'ulcérer ou se pigmenter au cours de leur évolution.

Par conséquent : les carcinomes dérivent des kératinocytes de la membrane basale de l'épiderme. Les CBC et CE 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 plus tôt que dans la population générale, ce qui illustre l'importance de la réparation de l'ADN dans la protection contre les cancers chez les individus normaux [12, 61, 121].
- La fréquence à l'âge de 20 ans est 4800 fois plus importante que dans la population générale [6, 7, 125]
- 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, comme en témoigne notre série [74, 100]. En Tunisie également, c'est la tumeur la plus fréquente au cours du XP [71].
- Le siège céphalique des tumeurs est presque exclusif (97%) et l'atteinte faciale est prédominante (100% dans notre cohorte). La localisation du carcinome spinocellulaire aux lèvres et à la pointe de la langue est relativement fréquente, retrouvée aussi chez la patiente 8XP de notre étude. Le cuir chevelu, le cou, les oreilles ne sont que rarement concernés [71].

- Leur multiplicité de manière successive ou simultanée est une particularité chez les patient XP, le nombre peut atteindre plusieurs dizaines [74, 89].
- La coexistence sur le même prélèvement de carcinomes de nature histologique différente est possible [74].
- Les CBC poussent lentement et métastasent rarement, alors que les carcinomes spinocellulaires sont des tumeurs à malignité locorégionale plus rapide et plus marquée par rapport aux premiers [88].
- Les métastases de carcinome spinocellulaire ne sont pas rares, de l'ordre de 4% (supérieur à la population générale <2%) [88].

3.3. Mélanomes :

Les mélanomes dérivent des mélanocytes et se développent à partir de naevus atypiques dans 15-20% des cas. Les patients XP développent des mélanomes sur les zones photoexposées (65% tête et cou, 28% aux membres, 7% le reste du corps) [88]. Cependant, aucun de nos patients n'a présenté de mélanome. Sur le plan clinique, un mélanome est habituellement (règle ABCDE) : une lésion asymétrique (A), à bords (B) irréguliers souvent encochés ou polycycliques, à couleur (C) inhomogène (brun, noir, marron ou bleu, zones dépigmentées, halo inflammatoire), ayant un diamètre (D) supérieur à 6mm (critère non spécifique), et d'évolution € récente documentée (extension en taille, en forme, en couleur, en relief) (figure 31) [127].

La classification anatomoclinique résume les différents profils évolutifs du mélanome en grandes catégories :

1) mélanomes avec phase d'extension horizontale :

- mélanome superficiel extensif (SSM) (60 à 70 % des cas), intraépidermique horizontal, puis vertical dermique
- mélanome de Dubreuilh (10 % des cas) siégeant sur les zones photoexposées et principalement le visage, il a une évolution horizontale pendant des mois et années
- mélanome acral lentigineux (ALM) (2 % des cas) siégeant sur la peau des paumes, des plantes, des bords latéraux des doigts et des orteils, et sous les ongles
- mélanomes des muqueuses buccales et génitales

2) mélanome sans phase d'extension horizontale :

-mélanome nodulaire d'emblée (NM) (10 à 20 % des cas) d'évolution très rapidement verticale invasive.

La maladie peut évoluer vers une métastase régionale en transit, ganglionnaire, ou viscérale, apparaissant sur le site tumoral initial, ou entre la tumeur et le premier site ganglionnaire.

En résumé : la particularité des mélanomes au cours du XP est soulignée par les points suivants :

- Ils sont rares et viennent en 2^e plan après les carcinomes (comme en témoigne notre expérience au DGM), mais ils sont 2000 fois plus fréquents au cours du XP que dans la population générale [61, 88].
- Ils sont de survenue tardive par rapport aux carcinomes, vers l'âge 17-19 ans. L'âge jeune des patients de notre cohorte (7,3ans en moyenne) expliquerait l'absence de mélanomes [58].
- Il s'agit essentiellement du mélanome de Dubreuilh des zones photo exposées qui peut être considéré comme un mélanome intra-épidermique, de croissance horizontale particulièrement prolongée, expliquant le pronostic plus favorable, mais des formes d'évolution rapide sont également rapportées au cours de cette maladie [58].
- 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 elles restent inexplicables [58, 61, 128-130].
- Le pronostic est indéterminé, une survie prolongée même après un mélanome métastasé a été rapportée [58]. 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 [131][132].



Figure 31: Mélanome malin au niveau dorsal : lésion nodulaire de pigmentation irrégulière[75]

(London Dysmorphology Data Base)

3.4. Autres tumeurs cutanées malignes :

D'autres tumeurs malignes ont été souvent rapportées chez les patients XP, mais leur fréquence est sous-estimée en faveur des carcinomes et du mélanome. Ainsi des cas de fibroxanthomes atypiques, de fibrosarcomes, d'angiosarcomes ou de carcinomes sébacés ont été répertoriés [58, 69, 71, 133].

B. Complications ophtalmologiques :

L'appareil visuel est atteint chez 40% des patients XP (27% dans notre série) 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) [58, 89].

1. Les paupières : elles sont touchées de façon prédominante car elles sont le plus exposées aux UV, particulièrement la paupière inférieure. Elles sont le siège de toutes les lésions cutanées du XP, allant des simples coups de soleil et lentigines, aux kératoses actiniques et différents cancer cutanés, avec des signes de blépharite, des troubles dyschromiques, et des atrophies évoluant vers l'ectropion ou l'entropion rétractile. Les paupières peuvent aussi être le siège de tumeurs bénignes (papillomes), mais surtout des cancers cutanés : les carcinomes ou encore les mélanomes [89, 134]. La patiente 9XP de notre série présente la complication ophtalmologique la plus grave, faite d'un carcinome spinocellulaire invasif envahissant la paupière puis le globe oculaire jusqu'à la rétine (figure 29).

2. Les conjonctives : sont très altérées, hyperhémies, télangiectasiques, parsemées de lentigines et peuvent s'épidermiser à la longue. Elles sont touchées essentiellement par les carcinomes spinocellulaires [80, 134-136]. Ces tumeurs ont le plus souvent une localisation périlimbique pouvant s'étendre à la cornée, mettant en jeu le pronostic vital (métastases) et fonctionnel de part leur extension et leur récurrence locale fréquentes (figure 32) [58, 89].

3. La cornée : est également atteinte, siège de kératite, ulcération, opacité, dystrophie nodulaire, œdème ou néo vascularisation [58, 89, 137]. 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.

En résumé : Les manifestations oculaires s'observent dès la première décennie de vie. Le XP représente donc une accélération du vieillissement oculaire photo-induit [119].

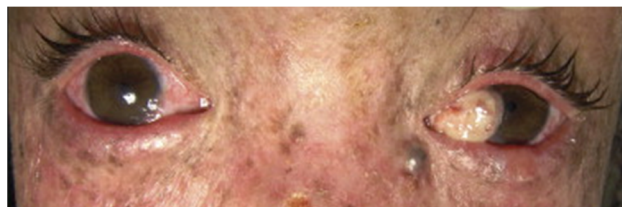


Figure 32: Patient XP présentant un carcinome épidermoïde du limbe gauche et de la paupière inférieure gauche [80]

C. Complications neurologiques :

Les manifestations neurologiques sont rapportées chez 14 à 40% des sujets affectés (9% dans notre série) en particulier le groupe XPA. Nos patients étant tous mutés XPC, cela explique la faible prévalence de cette atteinte au sein de notre cohorte. Les différentes atteintes par ordre de fréquence sont : [119, 137]

1. Retard mental :

Un retard mental est noté 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 [58, 89]. La TDM ou l'IRM cérébrale peut montrer une atrophie corticale cérébrale et cérébelleuse et un élargissement des ventricules secondaires à la dégénérescence neuronale [129].

2. Atteinte pyramidale : [83]

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

3. Neuropathie périphérique :

Elle correspond à une neuropathie sensitivomotrice responsable dans 20% des cas d'une hyporéflexie voire une aréflexie, se manifestant par baisse de la vitesse de conduction à l'examen électrophysiologique [58, 89].

L'atteinte des nerfs crâniens est rare en dehors d'une surdité de perception rapportée dans 18% des cas avec atteinte neurologiques [139, 140].

Aucune de ces atteintes n'est cependant rapportée dans notre série, confortant les données de la littérature.

D. Autres complications :

1. Néoplasies internes :

Plusieurs types de tumeurs (cerveau, poumon, estomac, pancréas, thyroïde, utérus, sein, testicule, rein, et moelle épinière) ont été rapportés, avec une mention particulière pour certaines tumeurs cérébrales (astrocytome, gliome, sarcome...) [69, 94, 120].

Leur fréquence au cours du XP serait 10 à 20 fois supérieure à celle d'une population témoin de même âge. De plus, l'âge moyen d'apparition de ces néoplasies internes est la troisième décade, ce qui est plus tardif par rapport à l'apparition des cancers cutanés au cours du XP, mais plus précoce que l'apparition des cancers chez la population normale [119].

Les facteurs favorisant l'apparition de ces néoplasies internes sont sans doute :

- le déficit immunitaire rapporté chez les sujets XP, qui peut jouer un rôle dans l'augmentation de la progression tumorale, [7]
- le déficit en NER qui peut accélérer l'apparition de néoplasies internes [7]
- et les facteurs environnementaux propres à chaque individu, parmi lesquels on peut citer le tabac à l'origine des dommages de l'ADN au niveau pulmonaire et vésical [119].

2. Complications ORL :

Les symptômes ORL consistent surtout en une perte de l'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 [94, 140].

3. Complications osseuses :

L'expression de l'atteinte osseuse du XP est surtout d'ordre biologique, mais il n'est pas rare de voir apparaître des troubles de la minéralisation osseuse comme l'ostéomalacie et le rachitisme. En effet, ces symptômes seraient dus à la carence d'exposition au soleil et l'isolement imposés par le XP, entraînant de ce fait la perturbation du métabolisme de la vitamine D à l'étape cutanée.

D'autre part, parmi les manifestations osseuses du XP subsiste aussi la présence de tumeurs osseuses. Ainsi, des cas de tumeurs à cellules géantes de l'os et même d'ostéosarcome ont été décrits [141, 142].

E. Décès : [7, 143]

En dehors des malades atteints de la forme variante, le pronostic reste globalement sombre et la survie dépasse rarement l'âge de 20 ans. Elle peut cependant être améliorée par le mode de vie « à l'ombre », adopté dès le plus jeune âge, avec le recours aux différentes mesures de photoprotection dont le malade peut disposer.

Les causes les plus fréquentes de décès sont :

- les cancers cutanés (34%), dont le nombre augmente avec l'âge et la dose cumulée d'UV
- la dégénérescence neurologique (31%) invalidante, d'aggravation progressive, et sans prévention possible. En effet, l'âge médian de décès (29 ans) chez les personnes atteintes d'XP avec neurodégénérescence est plus jeune que chez les patients XP sans neurodégénérescence (37 ans)
- et les cancers internes (17%).

VIII. Conseil génétique et diagnostics prédictifs :

A. Conseil génétique [7]

Lorsqu'un diagnostic de *xeroderma pigmentosum* est posé, le conseil génétique est essentiel pour le patient ainsi que pour sa famille (parents et apparentés). En effet, une consultation de conseil génétique permet de prévenir les risques engendrés par les mariages consanguins, et d'informer les familles génétiquement concernées à propos de la maladie, son mode de transmission, le risque de récurrence et les conséquences de leur maladie afin de les aider à prendre des décisions médicales et personnelles éclairées.

Ainsi, pour cette maladie de transmission autosomique récessive, il existe différentes situations dans lesquelles un conseil génétique doit être proposé aux familles :

1. Prise en charge des couples à risque de 1/4 :

Dans cette situation, les deux parents sont hétérozygotes (porteurs asymptomatiques d'un allèle muté) (figure 33). Dans la très grande majorité des cas, il s'agit de couples qui ont donné naissance à un enfant atteint lors d'une précédente grossesse (cas des familles des patients 3XP et 5XP). Il peut également s'agir de couples qui ont été identifiés à la suite d'un dépistage réalisé dans les familles à risque où la naissance d'un enfant atteint a déclenché une recherche des porteurs chez les apparentés.

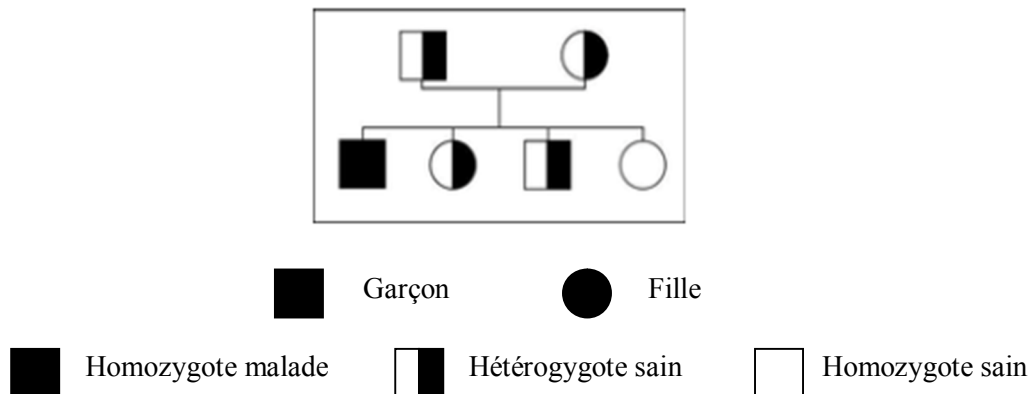


Figure 33: Arbre généalogique d'un couple à risque de 1/4.

A chaque naissance, le risque de récurrence pour le couple de porteurs sains d'avoir un enfant malade est donc de 1/4 (25%). L'enfant a par ailleurs 50% de chance d'être porteur asymptomatique et 25% de chances d'être totalement sain et non porteur de la mutation (homozygote sain). En d'autres termes, si l'enfant est sain, la probabilité pour qu'il soit porteur de la mutation est de 2/3. Enfin, chaque membre de la fratrie des parents d'un patient XP présente 50% de risque d'être porteur sain de la mutation. Ici réside tout l'intérêt du diagnostic d'hétérozygotie dans la fratrie d'un patient XP afin de prévenir de nouvelles naissances XP chez ces individus. Dans notre série, 17 personnes sont potentiellement hétérozygotes (fratrie des patients), et chez qui il serait intéressant de proposer une analyse moléculaire en vue d'une planification familiale ciblée.

2. Prise en charge des couples à risque de 1/2 :

La valeur sélective (ou succès reproducteur ou « fitness ») du *xeroderma pigmentosum* étant compris entre 0 et 1, cela suppose que certains patients XP arrivent à la maturité sexuelle et sont capables de procréer. Ainsi, les descendants d'un individu XP et d'un sujet homozygote sain sont obligatoirement tous hétérozygotes pour la mutation causant la maladie, et ils sont cliniquement sains. Par contre, les descendants d'un individu XP et d'un porteur sain auront 50% de chances d'être atteints, on parle de pseudo-dominance (figure 34). Ceci s'observe particulièrement dans les populations présentant une mutation fondatrice ou un fort taux de consanguinité.

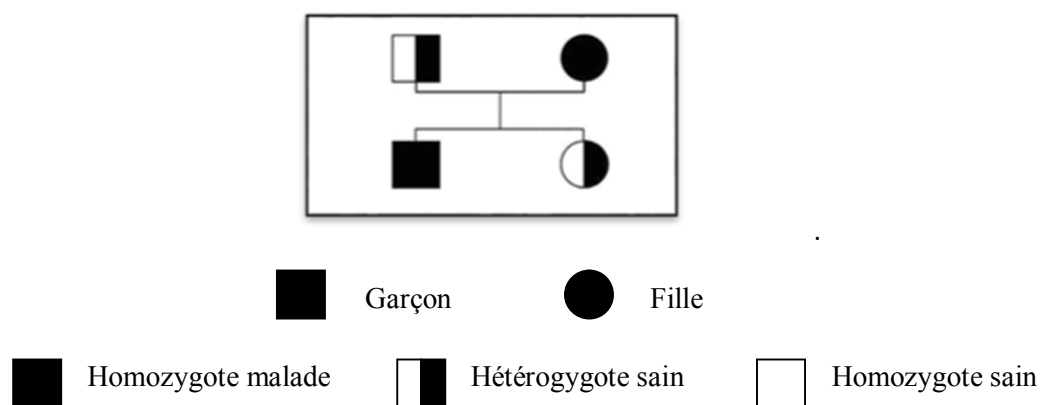


Figure 34: Arbre généalogique d'un couple à risque de 1/2

B. Détection des porteurs sains et diagnostic présymptomatique des porteurs malades:

1. Détection des porteurs sains :

La réalisation de tests de génétique moléculaire pour identifier les porteurs parmi les membres de la famille à risque est possible pour les mutations de certains gènes impliqués dans le XP, et si ces mutations ont été identifiées dans la famille. En effet, dans le DGM de l'INH à Rabat, c'est la recherche des mutations récurrentes des gènes *XPA* ou *XPC* qui est proposée aux familles des malades dont le diagnostic génétique a été posé, et en fonction de la mutation causale.

Le dépistage de la mutation chez les partenaires déjà identifiés comme étant porteurs est également possible pour certains gènes impliqués dans le XP.

Et le moment optimal pour la détermination du risque génétique et la clarification du statut de porteur est la période préconceptionnelle. En effet, il convient d'offrir un conseil génétique pour les jeunes adultes qui sont touchés, porteurs, ou qui sont à risque d'être porteurs (cas des 17 individus membres de la fratrie de nos patients). Ceci permet d'évaluer les risques potentiels pour leurs enfants à naître, et proposer des options de diagnostic néonatal, prénatal voire pré-implantatoire en vue de diminuer la prévalence de la maladie.

2. Détection des porteurs malades en présymptomatique (diagnostic néonatal) :

Le diagnostic présymptomatique revêt ainsi une importance capitale pour mettre en place des mesures de photoprotection avant l'apparition des premiers signes cliniques, ceux-ci n'étant manifestes qu'à partir de l'âge de 2 ans (10,5 mois en moyenne dans notre série). En effet, face à l'absence de traitement curatif pour le *xeroderma pigmentosum*, le meilleur traitement reste de retarder l'évolution de la maladie et de prévenir l'apparition des complications, surtout cutanées et ophtalmologiques.

De ce fait, il convient de proposer un dépistage de la mutation génétique causale identifiée chez une famille à risque, dès la naissance d'un :

- enfant de couples ayant eu un enfant atteint au cours d'une grossesse précédente (risque de récurrence de 25%) (figure 33)
- enfant de couples étiquetés tous deux porteurs sains au cours du dépistage réalisé chez les apparentés d'un patient (25% de risque d'avoir un enfant atteint) (figure 33)
- enfant de couples formés d'un patient XP et d'un porteur sain (50% de risque de transmettre la maladie) (figure 34)

C. Diagnostic anténatal : [144, 145]

Le diagnostic prénatal a pour but de détecter *in utero*, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité en vue d'une interruption thérapeutique de grossesse. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique. Ainsi, un diagnostic prénatal peut être proposé si le risque de récurrence de la maladie est élevé. Il se fait sur des cellules fœtales isolées :

- soit à partir d'un prélèvement de villosités choriales réalisé entre 9 et 12 semaines de grossesse
- soit à partir de cellules amniotiques obtenues par amniocentèse entre 13 et 18 semaines d'aménorrhée

Les tests proposés pour le diagnostic prénatal du XP sont nombreux mais l'UDS est le plus utilisé d'entre eux. Cependant, il n'existe que peu de laboratoires dans le monde qui pratiquent ce diagnostic. De plus, l'intérêt du diagnostic prénatal reste limité au Maroc, où la législation autour de l'interruption thérapeutique de grossesse est globalement répressive.

En effet, selon l'article 453 du code pénal marocain : « l'avortement n'est (autorisé que) lorsqu'il constitue une mesure nécessaire pour sauvegarder la santé de la mère et qu'il est ouvertement pratiqué par un médecin ou un chirurgien avec l'autorisation du conjoint » [146]

Néanmoins, suite au discours royal de mars 2015, l'interruption thérapeutique de grossesse a été élargie à trois cas particuliers où elle peut être pratiquée : [147]

1. Lorsque la grossesse constitue un danger pour la vie et la santé de la mère
2. Dans les cas où la grossesse résulte d'un viol ou de l'inceste
3. Et dans les cas de graves malformations et de maladies incurables que le fœtus pourrait contracter (incluant donc le *xeroderma pigmentosum*)

Ainsi, face à l'absence de texte législatif clair autour de l'interruption thérapeutique de grossesse au Maroc, le diagnostic préimplantatoire reste une option à proposer aux couples à risque désireux de procréer.

D. Diagnostic préimplantatoire :

Le diagnostic préimplantatoire génétique peut aussi être proposé, il est disponible si la mutation causale a été identifiée dans la famille. Cet examen réduit le risque fœtal et permet un diagnostic très précoce. Il consiste en l'analyse de cellules embryonnaires avant l'implantation intra-utérine. Après fécondation *in vitro*, l'ADN d'une ou deux cellules de l'embryon au stade de blastomère (6 à 10 cellules) est analysé. A ce stade, le prélèvement d'une cellule est sans conséquence sur le développement ultérieur de l'embryon et le déroulement de la grossesse. Les blastomères indemnes seront sélectionnés et implantés.

Néanmoins, le diagnostic préimplantatoire pose de nombreux problèmes éthiques, techniques et financiers. En effet, peu de laboratoires sont habilités à sa pratique. Et bien qu'il évite le recours à l'interruption de grossesse, il impose cependant à des couples féconds l'épreuve d'une fécondation *in vitro* [148].

IX. Traitement :

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif permettant de soigner les malades XP. Par conséquent, la prise en charge de ces patients repose essentiellement sur les mesures préventives (détection précoce, photoprotection et éducation thérapeutique) afin de ralentir au mieux l'évolution inéluctable de la maladie. Des traitements symptomatiques sont par ailleurs disponibles, ils sont destinés à la prise en charge des complications de la maladie. Ces traitements ne sont pas spécifiques du XP mais permettent cependant une amélioration de la qualité de vie de ces patients. Enfin, des espoirs thérapeutiques pour le traitement spécifique du XP sont en cours d'investigation à travers le monde.

A. Traitement préventif : prévention de l'apparition des lésions

1. Diagnostic précoce et suivi rapproché:

Le diagnostic de XP doit être évoqué le plus précocement possible dès l'apparition des premiers signes de la maladie : photophobie, érythème persistant et dyschromie. Tout l'intérêt réside dans la mise en place précoce des mesures strictes de photoprotection afin de retarder l'apparition des complications, surtout tumorales, suite à l'évolution inévitable de la maladie.

Le diagnostic doit être davantage précoce au sein des familles à risque qui doivent faire l'objet, dans l'idéal, d'un diagnostic prénatal. Ce dernier n'étant pas disponible dans notre contexte marocain, un diagnostic néonatal des nouveaux nés de couples à risque est hautement recommandé afin d'instaurer tôt les mesures préventives.

Enfin, un suivi médical régulier à vie est indispensable à raison de deux contrôles par an, afin de détecter les lésions cancéreuses voire précancéreuses à un stade précoce. Des contrôles plus rapprochés sont indiqués aux stades évolués de la maladie surtout chez les patients mal protégés. Par ailleurs, les parents doivent également être impliqués et formés pour la détection de lésions suspectes. Le médecin traitant doit encourager le patient (ou son entourage) à s'auto-examiner fréquemment en s'aidant parfois de photos (cartographie cutanée) qui seront d'ailleurs utiles même au médecin pour apprécier l'évolution de la pathologie et la détections des lésions suspectes.

2. Photoprotection :

Les mesures de photoprotection strictes doivent être instaurées le plus tôt possible. Elles peuvent améliorer le pronostic cutané et ophtalmologique en retardant l'apparition des lésions précancéreuses et cancéreuses [4].

Selon les dernières recommandations de la « Haute Autorité de Santé » (HAS) (annexe 1) [13] en matière de photoprotection, les patients doivent éviter toute exposition intentionnelle aux UV qu'ils soient émis par la lumière du soleil (UVA et UVB) ou qu'ils se trouvent dans certaines sources de lumière artificielle (UVC). Ils doivent également se protéger des expositions indirectes aux UV après réflexion de ceux-ci sur le sol ou l'eau. Plusieurs mesures préventives sont indispensables :

- Une photoprotection horaire qui consiste à éviter les expositions solaires entre 8h00 et 18h00, voire la nécessité de mener une vie nocturne surtout en période estivale.

- Le port de vêtements longs couvrants 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, voire le port de combinaisons anti-UV, est indispensable si le soleil ne peut être totalement évité (figure 35).

- La pose de films protecteurs filtrants les UV sur les fenêtres des habitations, des salles de classe dans les écoles et sur les pare-brise des véhicules est nécessaire. Ces filtres doivent d'ailleurs exister dans toutes les salles de consultation et d'hospitalisation où ces patients sont pris en charge [111].

- L'application de topiques photoprotecteurs externes est indispensable. Ils doivent présenter un indice de photoprotection élevé, classé 50+ spf (« sun protection factor » ou facteur de protection solaire arrêtant 98% des UVB). Ils incluent également les sticks photoprotecteurs pour les lèvres. Leur application doit se faire en une couche épaisse au niveau des zones photoexposées, et devra être renouvelée toutes les deux heures. Notons que leur utilisation doit se faire également au sein des lieux fermés, puisque l'éviction des UV à 100 % même à l'intérieur est quasi impossible à réaliser, surtout dans les pays à fort ensoleillement.

-L'utilisation uniquement de sources lumineuses sans UV (lampes à filament, LED, etc...). Il faut éviter les lampes halogènes, les tubes néon et les lampes économiques fluorescentes qui émettent des rayons UVC. Le dosimètre-UV est indispensable pour s'assurer de l'innocuité de l'endroit éclairé par la source de lumière artificielle.

Cependant, toutes ces mesures de photoprotection restent onéreuses et ne sont pas efficaces à 100%, elles ne permettent pas d'éviter l'apparition des complications surtout tumorales. Toutefois, elles retardent considérablement l'évolution fatale du XP et constituent de ce fait le pilier central de la prise en charge des patients atteints de cette pathologie.



Figure 35: Photoprotection physique vestimentaire : (a) Une combinaison conçue jusqu'en 2007 par la NASA avec tissus à mailles serrées imperméables aux UV, gants, et lunettes avec verre filtrant les UV. La fabrication de telles combinaisons est cependant suspendue et il n'existe actuellement aucune combinaison anti UV sur le marché. (b) Un casque anti-UV ou un film protecteur anti UV est l'alternative possible pour les patients [56] .

3. Education thérapeutique :

L'éducation thérapeutique doit être initiée dès la première visite à l'annonce du diagnostic, et nécessite d'être renforcée à chaque consultation. Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et de sa famille sur la maladie. En effet, elle inclut la compréhension du diagnostic de *xeroderma pigmentosum*, l'information sur l'évolution actuelle des thérapeutiques, et la maîtrise de la prévention à domicile. Par ailleurs, il est du ressort du médecin traitant d'exposer les associations de malades qui ont un rôle primordial dans l'éducation thérapeutique et le soutien psychologique des patients et de leur famille. Au Maroc, c'est « l'Association de solidarité avec les enfants de la lune » siégeant à Casablanca qui réunit les patients atteints de *xeroderma pigmentosum* afin de leur prodiguer les informations et aides nécessaires (annexe 2 : brochure-patient).

Le contrôle de l'environnement entre également dans le cadre de l'éducation thérapeutique. En effet, en plus d'être sensibles aux rayonnements UV, les cellules d'individus XP sont hypersensibles aux agents mutagènes environnementaux tels que le benzo(a)pyrène dans la fumée de cigarette. De ce fait, le sevrage tabagique constitue également un moyen de prévention de l'apparition des néoplasies internes chez le patient XP, notamment les cancers du poumon et de la vessie [120].

B. Traitement symptomatique : prise en charge des complications

1. Prise en charge des complications dermatologiques :

Selon les recommandations de la HAS [13], 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 et des moyens thérapeutiques disponibles.

1.1. Traitement chirurgical :

a. Chirurgie d'exérèse et chirurgie réparatrice:

La chirurgie d'exérèse reste le principal traitement des tumeurs cutanées malignes. C'est le traitement de première intention, il doit être précoce pour être le plus carcinologique possible en respectant les marges d'exérèses, tout en épargnant un maximum de peau saine en

prévision de futures gestes chirurgicaux. Ainsi, les néoplasmes cutanés sont traités de la même manière que chez les individus non XP, c'est à dire par exérèse chirurgicale, curage ganglionnaire et examen anatomopathologique pour le diagnostic du type histologique et l'évaluation des marges de résection [7].

Quant à la chirurgie réparatrice, elle est réservée aux formes graves et comprend, après l'exérèse tumorale : soit une suture simple, soit une greffe de peau d'une zone protégée du soleil (figure 36), soit une greffe de lambeaux (figure 37). Chez la patiente 9XP de notre série présentant une tumeur invasive étendue à toute l'hémiface gauche, une greffe de peau a été réalisée après exérèse tumorale (figure 36). Toutefois, celle-ci reste difficile à réaliser vu la mauvaise qualité du tissu sous-jacent [58, 61].

b. Autres chirurgies :

-Chirurgie micrographique de Mohs :

Les cancers cutanés qui sont récurrents ou dans des endroits à haut risque de récurrence sont mieux traités avec la chirurgie micrographique de Mohs. Cette dernière repose sur le retrait d'une tumeur par petites couches jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de cellules cancéreuses, grâce à un contrôle microscopique en per opératoire. Son objectif est d'enlever le cancer tout en laissant la plus grande quantité de tissu sain possible [7, 149]. Elle n'est cependant pas réalisée en pratique dans notre contexte marocain.

1.2. Traitement micro-invasif et non invasif:

a. Traitement micro-invasif [152]

-La cryothérapie et cryochirurgie :

Les traitements par le froid par azote liquide ont pour objectifs de détruire les lésions cutanées en les brûlant. On parle de cryothérapie pour la destruction par brûlure superficielle. Le terme de cryochirurgie est utilisé quand cette technique est utilisée sous anesthésie locale pour détruire plus en profondeur certaines tumeurs et des cancers cutanés de petite taille. L'intensité du froid délivré par la congélation dans ce cas est contrôlée.

La cryothérapie s'adresse donc à des lésions bénignes alors que la cryochirurgie s'adresse à des lésions pré-cancéreuses voire malignes très localisées et de petite taille.

-Le curetage puis l'électrocoagulation:

Ces deux techniques permettent de traiter les dermatoses superficielles pour lesquelles le contrôle anatomo-pathologique est inutile, puisqu'elles perturbent l'analyse histologique.

-Le peeling, la dermabrasion et le resurfacing au laser CO2 :

Ils ont un double intérêt : à la fois esthétique et préventif sur les tumeurs cutanées en éliminant les cellules superficielles mutées. Cette procédure permet le repeuplement cellulaire cutané par les cellules, relativement protégées des UV, des follicules et des glandes sous-jacentes. Cependant, les performances de ces techniques sont limitées par l'installation de l'atrophie cutanée.

b. Topiques locaux :

Ils sont utilisés quand de grandes surfaces de peau sont endommagées par le soleil. On cite les préparations topiques de 5-fluoro-uracile (médicament anticancéreux) et d'imiquimod (molécule immunostimulante possédant une action antitumorale).

-Le 5-Fluorouracile (5-FU) : utilisé en complément de la chirurgie sur les lésions pré-cancéreuses à type de kératose actinique [14].

-L'Imiquimod topique à 5% : immunomodulateur utilisé essentiellement pour les lésions superficielles surtout les petits carcinomes basocellulaires multiples du visage [15].

c. Thérapies par voie général :

-La chimiothérapie :

C'est un traitement adjuvant effectué exceptionnellement pour diminuer le volume tumoral en préopératoire, ou pour traiter un grand nombre de carcinomes spinocellulaires (CE). La polychimiothérapie est exceptionnellement utilisée, à l'opposé de la monochimiothérapie néo-adjuvante à la bléomycine. Cependant, la plupart des cellules XP présentent une hypersensibilité aux drogues antitumorales, et la dose à administrer sera définie en concertation entre les oncologues, les dermatologues, et les chirurgiens [153].

d. Radiothérapie :

-La radiothérapie : les rayons X sont orientés très précisément sur la tumeur afin d'éviter d'endommager les autres parties du corps. Elle est rarement indiquée, le plus souvent lorsque l'exérèse chirurgicale est impossible, ou en complément de celle-ci, aussi bien pour les CE que pour les CBC. Cependant, les individus atteints de XP sont généralement sensibles aux rayons X. De ce fait, lorsque la radiothérapie est indiquée, une dose initiale faible est conseillée afin de tester l'hypersensibilité clinique [154].

e. Autres thérapies [152] :

-L'isotrétinoïne ou l'acitrétine par voie orale

Les rétinoïdes sont des produits dérivés de la vitamine A, efficaces pour prévenir de nouveaux néoplasmes chez les personnes atteintes de multiples cancers de la peau. En raison de leur toxicité (effets hépatiques, hyperlipidémiques et tératogènes, calcification des ligaments et des tendons, fermeture prématurée des épiphyses), l'isotrétinoïne orale ou l'acitrétine doit être réservée aux personnes atteintes d'XP développant activement un grand nombre de nouvelles tumeurs.

-Photothérapie dynamique :

La technique consiste à appliquer sur la peau du patient un produit chimique qui est absorbé préférentiellement par les cellules tumorales. Ce produit sensibilise les cellules à l'absorption de certaines couleurs de la lumière du laser. Ensuite le laser est focalisé sur le carcinome, et il provoque la destruction spécifique des tissus qui l'ont absorbés. La photothérapie dynamique traite les kératoses actiniques et les cancers cutanés débutant en dehors du visage. Elle n'est cependant pas utilisée dans notre contexte.

En résumé : La chirurgie conventionnelle reste la pierre angulaire du traitement des complications dermatologiques du XP. Elle se doit d'être la plus économe en capital cutané tout en restant carcinologique. Les thérapies par le froid sont intéressantes pour le traitement de multiples lésions de petite taille et d'apparition simultanées. Les traitements micro-invasifs sont réservés aux tumeurs bénignes.

En conséquence, et selon les recommandations de la HAS, tous les patients de notre série ayant présentés des tumeurs cutanées, ont bénéficié d'une exérèse tumorale par chirurgie conventionnelle vu la grande taille des tumeurs secondaire au retard de consultation et de diagnostic. La patiente 9XP par exemple a bénéficié d'une exérèse tumorale suivie d'une greffe cutanée (figure 36).

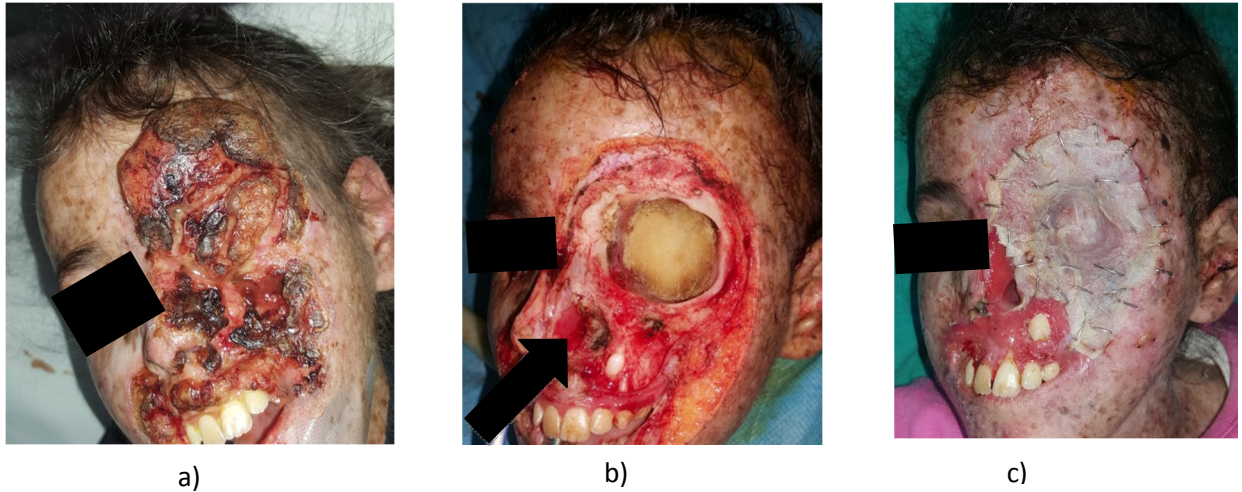


Figure 36: Patiente 9XP avant (a), en per opératoire (b) et après en post opératoire immédiat (c) d'une chirurgie d'exérèse tumorale d'un carcinome spinocellulaire de la joue, du globe oculaire gauche et de la lèvre supérieure, avec greffe de peau. (Pr Fejjal- Chirurgie C de l'hôpital d'enfants de Rabat)

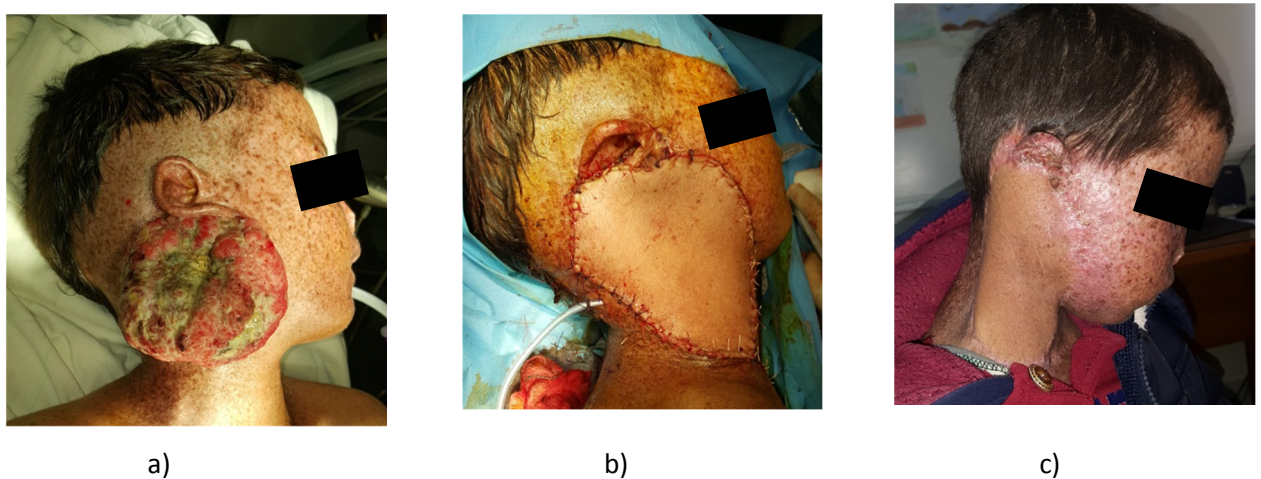


Figure 37: Patient XP (Pr Fejjal- Chirurgie C - Hôpital d'enfants de Rabat) avant exérèse tumorale (a) en post opératoire immédiat d'une greffe de lambeau dorsal (b), et 3mois après radiothérapie (c). Notons qu'il ne fait pas partie de notre série car il n'a pas bénéficié d'un diagnostic moléculaire.

2. Prise en charge des complications ophtalmologiques :

L'amélioration du pronostic visuel passe également par un dépistage précoce des lésions oculaires précancéreuses et cancéreuses, et cela grâce à une surveillance régulière avec des contrôles semestriels jusqu'à l'apparition des premières lésions oculaires, puis des contrôles plus rapprochés sont fonction du profil évolutif de l'atteinte oculaire [80].

2.1. Traitement des complications 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 sont utilisés pour protéger la cornée contre les traumatismes mécaniques causés par les déformations de paupière [155]. La greffe de la 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.

2.2. Traitement des tumeurs oculaires :

Les tumeurs des paupières, de la conjonctive et de la cornée, sont habituellement traitées chirurgicalement. C'est le cas de la patiente 9XP de notre série (figure 36).

La radiothérapie externe ou de contact peut être utilisée en postopératoire, ou lorsque la tumeur est inaccessible à l'exérèse de par sa situation et son extension.

D'autres moyens sont également utilisés en fonction du type, du siège et de la taille de la tumeur. On cite : la cryothérapie, l'électrocoagulation, le 5FU topique, mais aussi la kératoplastie et les greffes [155].

3. Prise en charge des complications neurologiques et neurosensorielles: [156]

L'atteinte neurologique, bien que rare, peut s'installer de manière insidieuse, et nécessite de ce fait un contrôle neurologique périodique. La gestion des complications neurologiques est uniquement symptomatique : aucun traitement préventif n'étant disponible.

Elle concernera la prise en charge :

- des tumeurs cérébrales primitives, qui sont parfois rapportées
- des troubles trophiques de décubitus secondaires à l'hypotonie et aux troubles de la marche. La kinésithérapie, les matelas anti-escarres ainsi que la prévention thrombo-embolique trouvent toute leur place chez les patients présentant une infirmité motrice tels que la patiente 9XP de notre série.
- de la surdité de perception. Les appareils auditifs peuvent être d'une grande aide dans ce cas pour pallier aux difficultés d'apprentissage à l'école secondaires à cette atteinte.

4. Prise en charge psycho-sociale :

4.1. Prise en charge psychologique :

Elle s'impose dès que l'enfant prend conscience de sa maladie car le retentissement psychologique d'une telle affection est évidemment très important du fait de son caractère défigurant, de sa gravité, de son incurabilité, et de l'exclusion sociale résultant de l'évitement solaire [58, 128].

4.2. Assistance sociale :

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). Malheureusement, elle n'est pas en vigueur dans notre contexte [157].

4.3. Associations de malades :

Les associations de malades jouent un rôle prépondérant dans la prise en charge des patients XP. Dans les pays occidentaux, elles assurent l'éducation du malade et de sa famille sur la maladie. Elles jouent également le rôle de soutien moral et financier et aident à

l'aménagement de la vie familiale, professionnelle et surtout scolaire des patients XP, car l'école constitue l'unique moyen pour la socialisation de ces enfants XP. Au Maroc, il existe « l'Association de solidarité avec les enfants de la lune » à Casablanca [56], qui essaie, au mieux, de venir en aide à ces patients, mais dont l'impact reste limité par défaut de moyens. En conséquence, nous soulignons qu'aucun des patients de notre étude n'est scolarisé. En effet, à l'heure actuelle, aucune école n'est aménagée spécifiquement pour accueillir ces enfants de la lune. Ainsi, le maintien d'activités sociales nocturnes est l'unique moyen de socialisation de ces patients.

5. Traitements adjuvants :

5.1. Emollients :

L'adjonction de molécules hydratantes est recommandée vu l'importance de la xérose cutanée [158, 159].

5.2. Vitamine D :

La supplémentation en vitamine D est indispensable comme traitement adjuvant de la photoprotection pour éviter le rachitisme en particulier chez l'enfant (50,000 UI par voie orale). En effet, les patients XP ont une faible concentration en 25OH vitamine D par manque d'exposition solaire nécessaire à l'étape cutanée du métabolisme de cette vitamine.

5.3. Prise en charge d'une anémie carencielle :

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

C. Thérapies en investigation pour le traitement étiologique:

1. Thérapies ciblant les lésions d'ADN photoinduites (dimères cyclobutane de pyrimidine):

1.1. Bactériophage T4 endonucléase V

Une étude de 1975 montre que le bactériophage T4 endonucléase V est capable de faire une incision en 5' d'une lésion cyclobutane de pyrimidine (CPD) photoinduite, qui est éliminée ensuite par une 5'-3' exonucléase. Ceci laisse un espace comblé par une ADN polymérase qui utilise le simple brin d'ADN non endommagé comme modèle. Puis une ligase vient ensuite relier le fragment d'ADN néosynthétisé au brin parental [16]. Enfin, des liposomes sont utilisés comme véhicules pour permettre la pénétration de l'enzyme T4 dans les cellules.

Les T4N5 liposomes sont introduits dans une lotion hydrogel 1%. L'application de cette lotion à la suite des dommages induits par les UVB, a montrée une augmentation de réparation des CPD sur le site d'application. Le taux de kératoses actiniques et de carcinomes baso-cellulaires a été diminué jusqu'à 30% dans le groupe traité. Cependant, ce traitement est sensible à la chaleur et nécessite des applications répétées.

1.2. Photolyases :

Il existe chez certaines espèces une autre voie de réparation de l'ADN : «la photoréactivation» impliquant les enzymes photolyases. Ces enzymes monomériques, absentes chez l'Homme, sont capables de réparer les lésions de type CPD en se liant spécifiquement à ces dernières, et en les suppriment lors de l'exposition à la lumière [17].

L'application topique de la photolyase sur la peau offre une protection contre les dommages induits par les UVB et empêche la formation d'érythème. D'autres études cliniques réalisées chez des patients ayant des kératoses actiniques ont montré que son application combinée à celle des filtres de protection solaire est associée à une amélioration du champ de cancérisation [18]. D'autres études sont à mener pour s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité de cette molécule, qui pourrait constituer une modalité de traitement d'avenir des tumeurs photo-induites chez l'Homme.

2. Thérapie génique : [19, 21, 22, 160]

2.1. Thérapie génique par vecteur viral :

La thérapie génique est l'objectif idéal pour guérir le *xeroderma pigmentosum*, mais elle est encore au stade expérimental. Elle consiste à introduire dans une cellule cible un gène d'intérêt thérapeutique afin qu'il produise une protéine manquante (dans une cellule déficiente en une des protéines XP), ou un signal qui conduira à la mort cellulaire (dans une cellule cancéreuse). Elle passe par 4 étapes :

- Isoler et cloner le gène d'intérêt thérapeutique.
- Réaliser un vecteur (un virus) chargé d'amener le transgène dans le noyau cellulaire.
- Administrer le vecteur selon un protocole bien précis.
- Pénétration du vecteur dans la cellule de la même façon que le virus naturel, et synthèse de la protéine d'intérêt thérapeutique, sans production de particules virales.

Deux voies de recherche sont en cours (figure 38):

- La première est basée sur la greffe de la peau de XP reconstituée et réparée in vitro par transduction du gène déficient dans les kératinocytes du patient.
- La deuxième voie consiste à amener le gène déficient réparé jusqu'aux kératinocytes (in vivo) sans avoir recours à une greffe cutanée.

Ces techniques sont prometteuses, mais le risque de perte du gène réparé au cours de la multiplication cellulaire reste non résolu. De plus, il est également important de noter que ces greffes ne concernent pas les mélanocytes, responsables des mélanomes. Enfin, certains groupes de complémentation XP présentent également des lésions neurodégénératives, qui ne seront pas améliorés par les greffes de peau.

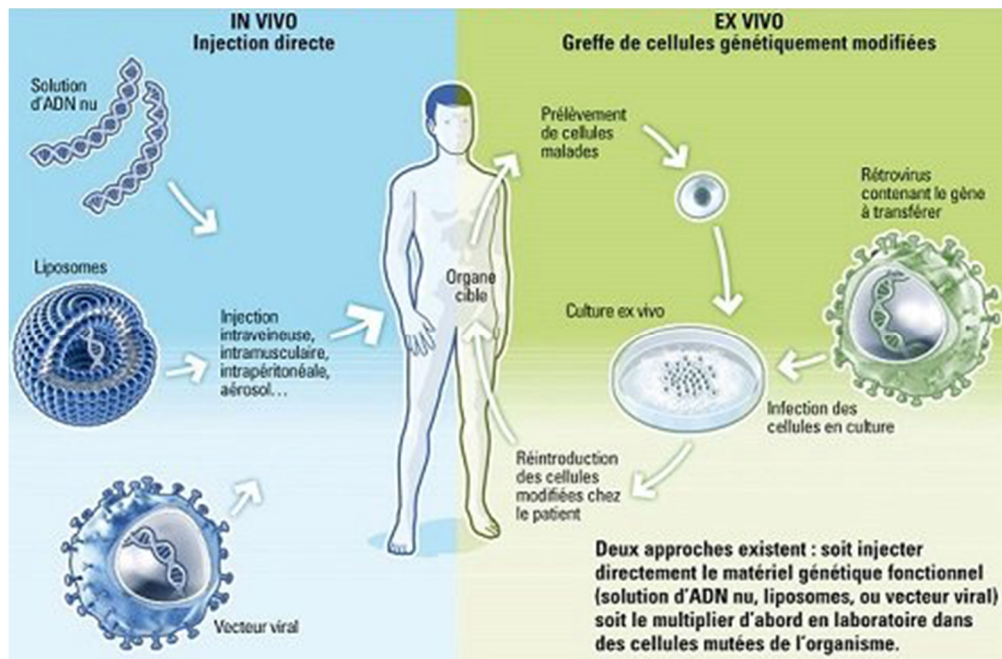


Figure 38: Les deux voies de la thérapie génique [23]

2.2. Thérapie génique ciblée par méganucléases pour la correction du gène XPC :

Les méganucléases sont des endodésoxyribonucléases ou « ciseaux moléculaires à ADN » que l'on peut utiliser pour remplacer, supprimer ou modifier des séquences d'ADN de façon extrêmement ciblée. En modifiant leur site de reconnaissance par ingénierie de protéines, on peut modifier la séquence ciblée.

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 [24].

2.3. Induction de cellules souches pluripotentes (iPS) par thérapie génique :

Les cellules souches pluripotentes induites (iPS Cells ou « Induced Pluripotent Stem Cell ») sont fabriquées en laboratoire, à partir de cellules humaines adultes (figure 39). En effet, l'injection de quatre gènes (Oct3/4, Sox2, c-Myc et Klf4) dans des fibroblastes de peau, à l'aide de virus vecteur, déclenche le « rajeunissement » des cellules qui deviennent des cellules souches pluripotentes induites (iPS). Leur différenciation en neurone, en cellule cutanée etc... se fait ensuite à l'aide de substances chimiques. L'avantage de cette méthode est qu'elle n'engendre pas de réaction immunologique aux iPSC chez les patients, car elle utilise leurs propres cellules. De plus, cette approche n'entraîne pas de questions éthiques telles que l'utilisation de cellules souches embryonnaires. Enfin, cette méthode pourrait servir également au traitement des lésions neuronales dégénératives du XP [24]. Malheureusement, il n'existe encore aucune référence sur ce genre de recherche pour *xeroderma pigmentosum*.

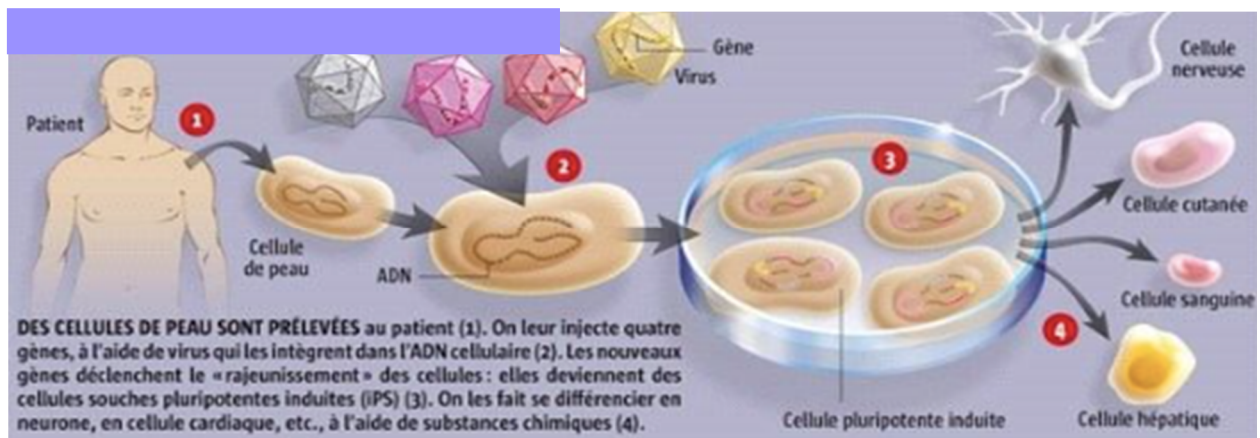


Figure 39: Induction de cellules souches pluripotentes par thérapie génique [24].

2.4. Thérapie génique par CRISPR Cas9 ou « ciseaux à ADN »:

Découvert en 2012, CRISPR Cas9 (« *Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats* » ou courtes répétitions en palindrome regroupées et régulièrement espacées) est l'association d'un brin d'ARN qui sert de guide à une enzyme (CAS9) permettant de couper, remplacer, inactiver, ou modifier le gène que l'on cherche à atteindre.

Cas9 a la capacité de couper l'ADN précisément à n'importe quel emplacement complémentaire de son ARN guide. Ces cassures peuvent conduire à l'inactivation de gènes ou à l'introduction de gènes hétérologues par jonction d'extrémités non homologues ou par recombinaison homologue (figure 40). Cette technique Crispr-Cas9, dite des « ciseaux moléculaires », donne l'espoir de guérir des maladies génétiques telles que le *xeroderma pimentosum* pour des raisons préventives ou thérapeutiques, et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance. De ce fait, la technologie du CRISPR Cas9 soulève encore des questions éthiques de leur utilisation sur des embryons humains. De plus, les risques des effets secondaires ne sont pas connus [161].

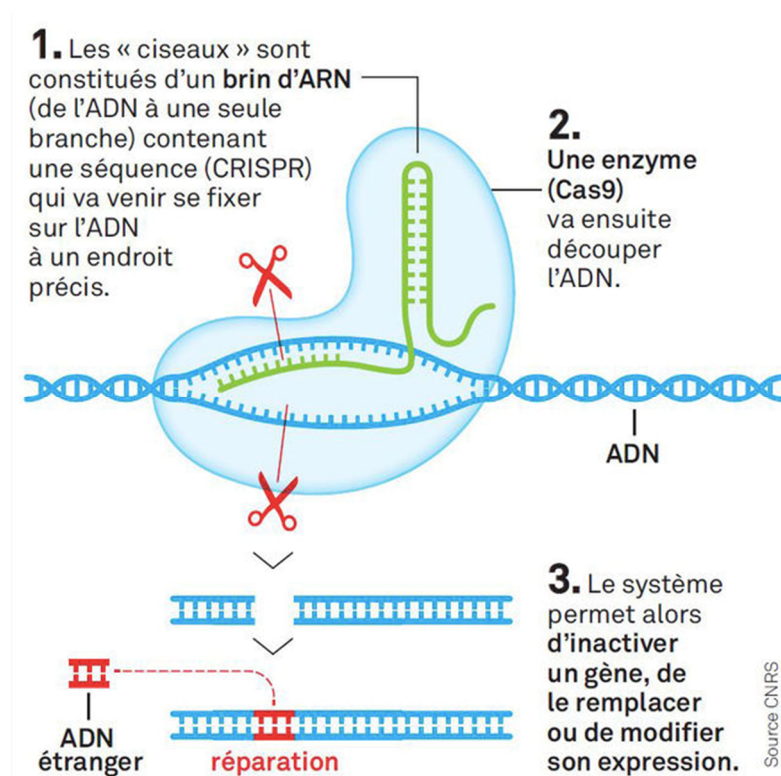


Figure 40: Mode d'action du CRISPR CAS9 pour le découpage et la réparation de l'ADN [161].



Conclusion

Le *xeroderma pigmentosum* est une affection génétique rare caractérisée par une sensibilité accrue aux UV [1]. C'est une maladie très hétérogène par sa présentation clinique et cellulaire du fait d'une hétérogénéité génétique. En effet, huit groupes de complémentation sont décrits de XPA à XPG défaillants en système de réparation de l'ADN par excision de nucléotides, en plus du XPV qui présente une atteinte de la synthèse post répllicative de l'ADN.

Le XP regroupe des manifestations dermatologiques et oculaires avec un risque élevé de survenue de néoplasies cutanéomuqueuses, marquant un tournant dans l'évolution fatale de la maladie. L'atteinte neurologique est parfois rapportée.

Le XP est une maladie autosomique récessive, ce qui explique sa relative fréquence dans les régions mondiales où règnent une forte consanguinité et une taille importante des familles, à l'instar du Maroc [2]. La prédominance des mutations récurrentes c.1643_1644delTG du gène *XPC*, puis c.682C>T du gène *XPA* dans notre contexte justifie leur recherche ciblée en premier lieu [65]. Le diagnostic clinique étant souvent aisément posé surtout lorsqu'il est associé à un contexte familial évocateur, tout l'intérêt du diagnostic génétique réside dans l'identification de la mutation causale. En effet, celle-ci permet de porter un conseil génétique aux apparentés à risque, en vue de diagnostiquer précocement de nouveaux cas et d'instaurer très tôt les moyens stricts de photoprotection. Ces derniers constituent le pilier central de la prise en charge du XP en réduisant considérablement la survenue des complications, surtout tumorales, en rapport avec l'évolution dramatique de la maladie.

Par conséquent, en l'absence de traitement curatif définitif de la maladie, la prise en charge reste basée sur les mesures préventives de photoprotection, et le traitement symptomatique chirurgical des tumeurs [13]. Elle doit être précoce et globale, médicale mais aussi sociale avec un suivi régulier pour réduire la morbidité et la mortalité. 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.

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 au 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.

Au cours de cette étude rétrospective colligeant les 11 cas de XP au niveau du DGM de l'INH à Rabat depuis 2008, on constate que les altérations du gène *XPC* sont responsables de la maladie xeroderma pigmentosum dans l'ensemble de notre échantillon de 11 cas appartenant à 9 familles non apparentées, ce qui vient appuyer les résultats rapportés dans différentes études des populations voisines.

Lors de notre étude, nous avons également constaté que le diagnostic de cette pathologie héréditaire dans les services de pédiatrie et de chirurgie pédiatrique, reposait sur les signes cliniques souvent au stade très avancé et en absence de tests génétiques dans la majorité des cas. Environ 300 cas XP seraient présents au Maroc alors que seuls 11 cas sont répertoriés au DGM. Les données moléculaires que nous venons d'évoquer sont donc de nature à attirer l'attention sur la nécessité d'intégrer le diagnostic moléculaire du XP chez les patients marocains. A travers ce travail, nous voulons souligner certaines recommandations :

- La méconnaissance de la pathologie explique en partie le diagnostic tardif ce qui limite l'efficacité de la prise en charge, d'où l'intérêt d'une éducation sur la maladie et d'une sensibilisation auprès de la population et des médecins.

- L'ensoleillement de notre pays, le niveau socio-économique bas des malades, l'absence de traitement curatif et le pronostic sombre de cette maladie nécessitent la réduction de la survenue de nouveaux cas par un planning familial ciblé.

- La réalisation de réseaux de prise en charge pluridisciplinaires pour ces patients comprenant médecins généralistes, pédiatres, généticiens, dermatologues, ophtalmologues, neurologues est nécessaire.

- De cette étude, nous recommandons vivement, dans notre contexte, l'analyse par séquençage Sanger ciblé de la mutation c.1643_1644delTG du gène *XPC* en premier lieu, suivi de la mutation c.682C>T du gène *XPA* si la mutation précédente n'est pas retrouvée. Cette approche s'est avérée être la plus simple et la plus économique pour le diagnostic du XP selon notre expérience au DGM. Elle a permis le diagnostic de 100% des patients de notre série. De plus, le niveau élevé de consanguinité et la grande taille des familles avec plus d'un frère affecté fournissent une démonstration claire que la maladie est un problème de santé majeur.

La caractérisation de l'anomalie moléculaire en cause permet de formuler un conseil génétique adéquat à la famille, et de proposer un test de dépistage moléculaire aux apparentés à risque pour la prise en charge précoce des patients et la prévention.



Résumés



Résumé

Titre : Diagnostic moléculaire des mutations récurrentes des gènes *XPC* et *XPA* chez les patients marocains atteints de *xeroderma pigmentosum*

Rapporteur : Pr RATBI Ilham

Auteur : KARRAKCHOU Basma

Mots clés : *xeroderma pigmentosum* – Diagnostic moléculaire, *XPA*, *XPC* – mutation récurrente

Le *xeroderma pigmentosum* (XP) est une maladie héréditaire rare, caractérisée par une hypersensibilité aux rayons UV due à des altérations de la voie de réparation par excision de nucléotides (NER). Les patients XP ont un risque élevé de développer des cancers cutanés et ophtalmologiques, certains présentent également des troubles neurologiques.

Sa transmission sur le mode autosomique récessif explique sa relative fréquence dans les pays où la consanguinité est élevée et la taille des familles est grande. À ce jour, huit gènes (*XPA* à *XPG* et *XPV*) sont responsables de la maladie, dont *XPA* et *XPC* sont les plus retrouvés chez les patients maghrébins.

Cette étude consiste en l'exploration des deux mutations qui semblent les plus fréquentes dans notre contexte : la délétion c.1643_1644delTG au niveau du gène *XPC*, et la mutation c.682C> T au niveau du gène *XPA*. L'étude s'est portée sur 11 cas issus de 9 familles non apparentées, et l'exploration des mutations a été réalisée par technique PCR-Séquençage Sanger. Les résultats ont montré que 10 cas présentaient la délétion c.1643_1644delTG du gène *XPC* à l'état homozygote, en accord avec la littérature, et 1 cas portait la mutation c.1644_1645insCATG à l'état homozygote au niveau du même gène.

La conception d'une méthode simple pour permettre le diagnostic moléculaire aurait un impact important sur l'amélioration de la prise en charge précoce des patients. Au moyen terme, cela permettrait la mise en place d'un programme « conseil génétique » pour les familles à risque, et le dépistage des porteurs asymptomatiques pour diminuer la fréquence d'hétérozygotie et l'incidence du XP par un planning familial ciblé.

Abstract

Title : Molecular diagnosis of the recurrent mutations in *XPC* et *XPA* genes in moroccan patients suffering from *xeroderma pigmentosum*

Director : Pr RATBI Ilham

Author : KARRAKCHOU Basma

Key words : *xeroderma pigmentosum* – Molecular diagnosis, *XPA*, *XPC* – recurrent mutation

Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare inherited disease, characterized by hypersensitivity to UV radiation due to deteriorations in the nucleotid excision repair pathway (NER). The XP patients have a high risk to develop skin and eye cancers, some also present neurological disorders.

Its autosomal recessive transmission explains its relative frequency in countries where consanguinity is high and family size is large. Up to date, eight genes (*XPA* to *XPG* and *XPV*) are responsible for the disease. Among them, the *XPA* and *XPC* genes are the most frequently mutated genes in XP patients in the Maghreb countries.

This study explores the two mutations that seem to be the most frequent in the North African countries: the deletion c.1643_1644delTG in the *XPC* gene, and the insertion c.682C> T located in the *XPA* gene. This study included 11 patients from 9 unrelated families, and the mutations exploration was carried out by the Sanger PCR-sequencing technique. The results showed that 10 cases had the mutation c.1643_1644delTG in the *XPC* gene at the homozygous state, which confirms the litterature's data, and 1 case with the mutation c.1644_1645insCATG at the homozygous state in the same gene.

The conception of a simple method for molecular diagnosis would have a significant impact on improving the patients care. This could contribute, in a medium term, to the implementation of a "genetic counseling" program for families at risk, and a screening of asymptomatic carriers to reduce the frequency of heterozygosity and of the incidence of XP by a targeted family planning.

الملخص

العنوان: التشخيص الجزيئي للطفرات الجينية المتكررة في الجينات *XPC* و *XPA* عند المرضى المغاربة المصابين بالجفاف الجلدي المصطبغ

المشرف: راتبي الهام

الكاتب: بسمة كركشو

الكلمات الأساسية: جفاف الجلد المصطبغ - التشخيص الجزيئي - *XPC* - *XPA* - طفرة جينية متكررة.

جفاف الجلد المصطبغ (XP) هو مرض وراثي نادر، يتميز بوجود حساسية مفرطة للأشعة فوق البنفسجية (UV) بسبب خلل في آلية إصلاح استئصال النوكليوتيدات (NER) التي تحدث للحمض النووي (DNA). المرضى XP لديهم مخاطر عالية لتطور سرطان الجلد والعين، وفي بعض الحالات الاضطرابات العصبية.

المرض هو وراثي جسمي متنحي وهذا ما يفسر التردد النسبي في البلدان التي يكون فيها زواج الأقارب عالي وحجم الأسرة كبير، مثل دول المغرب العربي.

حتى الآن، ثمانية مورثات (*XPA* إلى *XPG* و *XPV*) هي المسؤولة عن هذا المرض. ومن بينها الجينات *XPC* و *XPA* هي التي تم وصفها في معظم الأحيان في بلدان المغرب العربي .

ترمي هذه الدراسة إلى استكشاف اثنين من التحولات التي تظهر في البحوث في دول شمال أفريقيا: حذف زوجي قاعدتين TG على مستوى المورثة *XPC* وطفرة c.682C>T المتواجدة في الجين *XPA* . وشملت الدراسة 11 فردا منحدرا من 9 عائلة غير ذات قرابة عن طريق استعمال تقنية البيولوجيا الجزيئية (PCR séquençage Sanger)

أظهرت التحاليل المعلوماتية الحيوية أن من بين 11 حالة كانت 10 حالات حاملة للطفرة c.1643_1644delTG في الجين *XPC* بشكل متماثل. أما الحالة المتبقية كانت حاملة للطفرة c.1644_1645 CATG.

وكشفت نتائج الدراسة المتحصل عليها أن الطفرة (c.1643_1644) هي السبب الرئيسي لمرض الجلد المصطبغ عند الأسر المغربية.

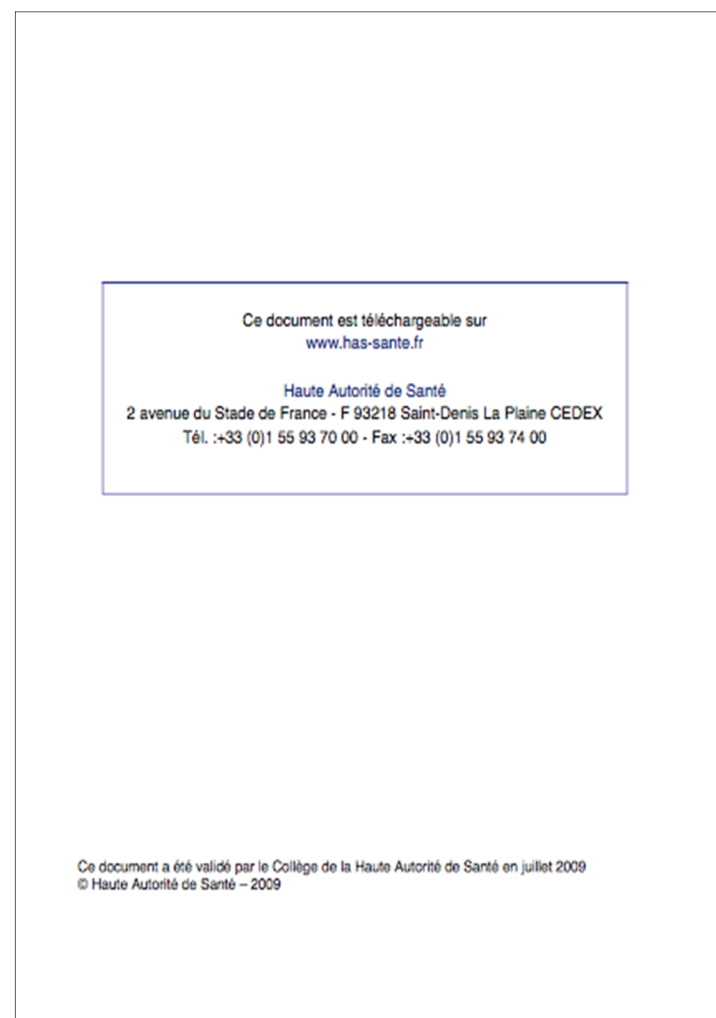
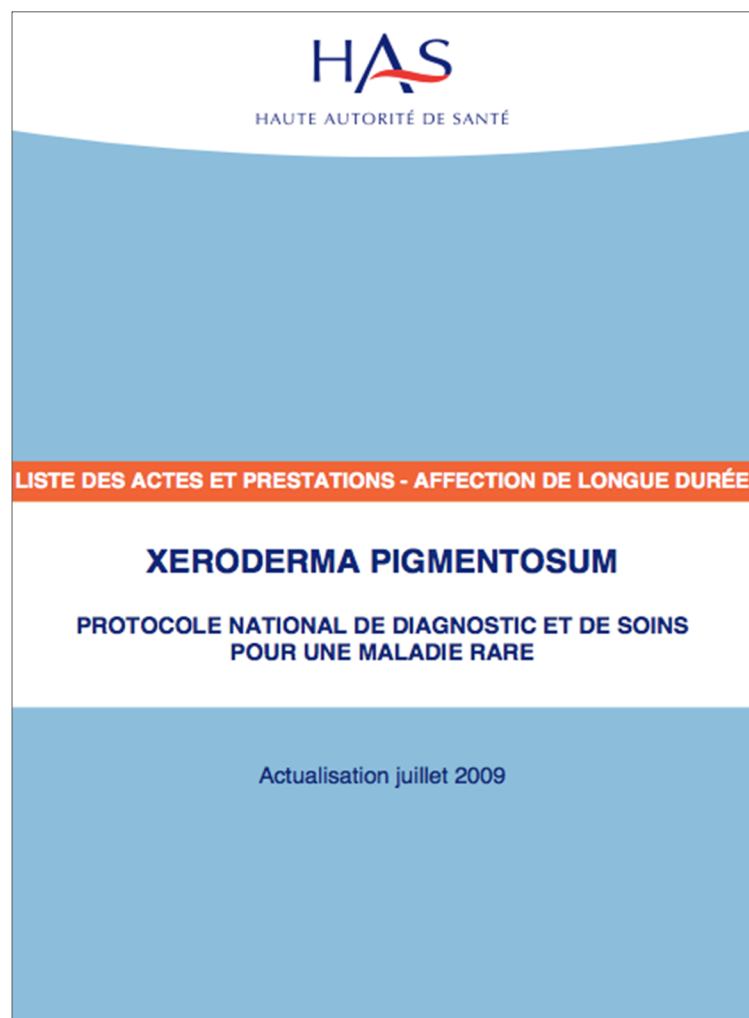
تصميم طريقة بسيطة للسماح بالتشخيص الجزيئي الدقيق سيكون لها تأثير كبير على تحسين رعاية المرضى وذويهم، وعلى المدى المتوسط يمكن أن تساهم في تنفيذ برنامج "الاستشارة الوراثية" للأسر المعرضة للخطر. على المدى الطويل سوف تساهم هذه النتائج لفحص الناقلين بدون أعراض، للحد من وتيرة تباين وتردد هذا المرض.



Annexes



**Annexes : Annexe1 : Protocole national français de diagnostic et de soins pour le *xeroderma pigmentosum* selon la Haute
Autorité de Santé (juillet 2009)**



Sommaire

1.	Avertissement.....	4
2.	Liste des actes et prestations.....	5
2.1	Actes médicaux et paramédicaux.....	5
2.2	Biologie.....	7
2.3	Actes techniques.....	8
2.4	Traitements.....	9
2.5	Dispositifs.....	10

Mise à jour des PNDS / ALD

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le Xeroderma pigmentosum a été élaboré par le centre de référence labellisé, avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

1. Avertissement

La loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, a créé la Haute Autorité de santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R.161-71 du code de la sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L.322-3 du code de la sécurité sociale qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré et, l'article L.324-1 du même code qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe, entre le médecin et le médecin conseil de la sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de santé formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L.324-1 pour lesquelles la participation de l'assuré peut-être limitée ou supprimée, en application du 3° de l'article L.322-3.

2. Liste des actes et prestations

2.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
Médecin généraliste	Tous les patients en coordination avec le centre de référence
Dermatologue, dermatologue pédiatrique, pédiatre	Tous les patients, bilan initial, suivi, événements intercurrents
Généticien, biologiste agréé	Nourrissons, enfants et adolescents Pour génotypage
Ophthalmologue	Tous les patients, bilan initial, suivi, événements intercurrents Si traitement par rétinoïde
Neurologue	Si atteinte neurologique Bilan initial si groupes de complémentation A, B, D et G
Chirurgien	Si atteinte cutanée néoplasique et/ou séquelle Si néoplasie oculaire
Autre spécialiste (Hématologue ORL, stomatologue)	En fonction des complications
Radiothérapeute	Après discussion pluridisciplinaire En conformité avec le Plan cancer Si atteinte néoplasique, cutanée et/ou autre
Cancérologue	Après discussion pluridisciplinaire En conformité avec le Plan cancer Si atteinte néoplasique, cutanée et/ou autre
Anesthésiste	Si intervention chirurgicale
Masseur-kinésithérapeute	En fonction des séquelles, fonctionnelles, neurologiques...
Infirmier(ère)	Si traitement à domicile en coordination avec le centre de référence
Psychiatre	Si nécessaire, selon la prise en charge psychologique
Psychologue	Tous les patients (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structure hospitalière et de réseaux)

Professionnels	Situations particulières
Psychomotricien	Si nécessaire, selon la prise en charge psychologique (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structure hospitalière et de réseaux)
Ergothérapeute	Adaptation au domicile Si forme neurologique (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structure hospitalière et de réseaux)
Orthophoniste	En fonction des complications

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de certains professionnels. Elle doit veiller à l'implication du patient (et de sa famille chez l'enfant) ayant une maladie Xeroderma pigmentosum : intelligibilité de sa maladie, maîtrise des gestes techniques et aménagement du mode de vie. Elle comporte :

- Une information, qui porte sur la connaissance de la maladie, les thérapeutiques disponibles, les effets indésirables possibles des traitements reçus par le patient, les signes d'aggravation motivant une consultation spécialisée, la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats.
- Un apprentissage des gestes techniques.
- Une éducation physique et/ou une pratique sportive adaptée.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

2.2 Biologie

Examens	Situations particulières
Unscheduled DNA synthesis	Pour tous les patients Acte hors NABM dont la prise en charge est possible dans le cadre des centres de référence
Génotype	Détermination du génotype chez certains patients Acte hors NABM dont la prise en charge est possible dans le cadre des centres de référence
Examens biologiques de suivi	Si radiothérapie, chimiothérapie. Selon suivi recommandé (<i>cf. recommandations HAS, cancers cutanés</i>)
Hémogramme y compris plaquettes	Tous les patients, 2 fois par an
Bilan phosphocalcique	Tous les patients, une fois par an

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

2.3 Actes techniques

Actes	Situations particulières
Imagerie (Tomodensitométrie, IRM...)	Selon symptômes, sur avis spécialisé (dermatologue, neurologue, ophtalmologue...) Bilan d'extension, de récurrence
Audiogramme	Selon contexte Bilan initial (<i>si groupes de complémentation A, B, D et G</i>) Suivi si atteinte
Électroencéphalogramme	Si forme neurologique
Potentiels évoqués	Si forme neurologique
Électromyogramme	Si forme neurologique
Biopsie neuromusculaire	Si forme neurologique
Examen ophtalmologique du segment antérieur	Selon contexte

2.4 Traitements

Traitements pharmacologiques 1	Situations particulières
Vitamine D	Tous les patients
5 fluoro-uracile topique	Si lésion précancéreuse cutanée
Aminolévullinate de méthyle	Si lésion précancéreuse cutanée
Imiquimod 5 %	Sur avis spécialisé (pour carcinome basocellulaire)
Topiques cicatrisants ou vitaminiques	Si troubles trophiques de la cornée
Autres traitements	Situations particulières
Produits topiques de protection solaire sous forme de crème, indice de protection 50+	Tous les patients <i>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation).</i> « En instance d'admission au remboursement à titre dérogatoire article L.162-17-2-1, l'inscription définitive à ce titre ne devant intervenir qu'une fois l'arrêté publié »
Larmes artificielles ou gels	Tous les patients
Émollients cutanés	Tous les patients
Cryothérapie	Si lésions pré-épithéliomateuses
Dermabrasion	Sur avis spécialisé, accord préalable
Photothérapie dynamique	Sur avis spécialisé, accord préalable

1 Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

2.5 Dispositifs

Dispositifs et autres matériels	Situations particulières
Lunettes de soleil couvrantes	Tous les patients <i>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)</i> « En instance d'admission au remboursement à titre dérogatoire article L.162-17-2-1, l'inscription définitive à ce titre ne devant intervenir qu'une fois l'arrêté publié »
Filtres anti-UV	Tous les patients <i>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)</i>
Protection vestimentaire Masque Gants	Tous les patients <i>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)</i> « En instance d'admission au remboursement à titre dérogatoire article L.162-17-2-1, l'inscription définitive à ce titre ne devant intervenir qu'une fois l'arrêté publié »
Sources lumineuses sans UV	Tous les patients <i>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)</i>
Dosimètre	Tous les patients <i>(prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)</i>



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Annexe 2 : Brochure délivrée au patient XP par l'Association de solidarité avec les enfants de la lune du Maroc (2018).

Association de solidarité	avec les enfants de la lune	 Association de solidarité avec les enfants de la lune جمعية التضامن مع أطفال القمر بالمغرب  Nous avons besoin de vous نحن بحاجة لكم
LES CONSÉQUENCES DE LA MALADIE * LA PERTE DE LA VUE * TROUBLES NEUROLOGIQUES * TROUBLES DES ONGLES & DES CHEVEUX * CANCER DE LA PEAU * LA MORT SURVENANT GÉNÉRALEMENT DANS LE BAS ÂGE, AVANT 20 ANS التعريف البنكي IDENTITÉ BANCAIRE ASS SOLIDARITE AVEC ENFANT AL KAMAR Compte bancaire (RIB) 190 780 21116 84896110007 25 Ensemble pour les sauver معا لإنقاذهم 	VOTRE GÉNÉROSITÉ peut contribuer à sauver les enfants de la lune. Aidez-nous à leur fournir les moyens de protection nécessaires pour faciliter leur vie quotidienne : sortir, étudier, et s'épanouir Participer avec nous dans la réussite de ce noble combat. ENSEMBLE POUR LES SAUVER يمكنكم المساهمة في إنقاذ أطفال القمر، بفضل تعاطفكم وكرمكم ساعدونا على توفير وسائل الحماية اللازمة لتسهيل حياتهم اليومية مثل الخروج، الدراسة والانفتاح... كونوا معنا لإنجاح هذا العمل النبيل. معا لإنقاذهم  /EnfantsDeLaLuneMarocains Dar Chabab Hay Adil, 20270 - Casablanca Tél.: 05 22 60 35 15 GSM : 06 14 71 63 10 E-mail : asel.amroc@gmail.com www.enfantsdelalunemarocains.ma	

C'est quoi le Xeroderma Pigmentosum (XP) ?

Le xeroderma pigmentosum est une maladie non contagieuse qui se transmet de génération en génération. L'enfant n'hérite pas de cette maladie si le gène muté n'est présent qu'en un seul exemplaire, ce qui suppose que pour l'avoir il faut que les deux parents transmettent le même gène muté en un exemplaire chacun. Contrairement à l'enfant, les parents eux ne sont pas concernés par la maladie puisque porteur que d'un seul exemplaire.

Si les parents ont donné naissance à un enfant malade, la probabilité d'avoir un second enfant atteint de cette même maladie est donc de 25 %.

ماهو جفاف الجلد المصطبغ ؟

● مرض وراثي غير معدي، ينتقل عن طريق الجينات المتنحية ولا بد لحدوثه من أن يكون كلا الوالدين حامليين للجين المرضي، حيث لا تظهر أعراضه إلا بوجود اثنين من الجينات المرضية في المصاب، وفي تلك الحالات فإن زواج الأقارب يزيد احتمالات الإصابة بدرجة كبيرة.

● وبمرور الوقت تظهر على الجلد حبيبات تغطيها قشور جافة متقرنة، تتحول فيما بعد إلى أورام خبيثة مثل القرحة الأكلة، وسرطان الخلايا القاعدية، والمelanom الخبيث، وتظهر تلك الأورام بصورة متكررة، فما إن يستأصل أحدها حتى يظهر غيره، وهكذا إلى أن تقضي على المريض في أوائل الشباب.



Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement. On ne peut que limiter les symptômes en appliquant des mesures préventives drastiques et très onéreuses.

Mesures de protection

Le seul moyen de lutter efficacement contre le xeroderma pigmentosum est de protéger la totalité du corps des rayons ultraviolets (UV)



تدابير وقائية

الطريقة الوحيدة لمكافحة فعالة

ضد جفاف الجلد المصطبغ

هي حماية كامل الجسم من

الأشعة فوق البنفسجية

f /EnfantsDeLaLuneMarocains



Nos objectifs

- ✓ Contribuer à atténuer la douleur des enfants atteints de la maladie de xeroderma pigmentosum
- ✓ Dessiner un sourire sur leurs visages.
- ✓ Faire connaître la maladie et ses dangers
- ✓ Sensibiliser la société sur la gravité de cette maladie et les impliquer comme acteurs civils

أهدافنا

- ✓ المساهمة في التخفيف من معاناة أطفال القمر.
- ✓ رسم ابتسامة في وجوههم.
- ✓ التعرف بمرض جفاف الجلد المصطبغ.
- ✓ التعرف بخطورة المرض وتحسيس المجتمع المدني وإشراكهم كفاعلين مدنيين.



Nous avons besoin de vous
نحن بحاجة لكم



Références



- [1]. Fearon ER, Vogelstein B: **A genetic model for colorectal tumorigenesis.** *Cell* 1990, **61**:759-767.
- [2]. Jaouad IC, Elalaoui SC, Sbiti A, Elkerh F, Belmahi L, Sefiani A: **Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders.** *J Biosoc Sci* 2009, **41**:575-581.
- [3]. Zghal M, Kamoun MR: **Etude clinique et histologique du coup de soleil "sun burn reaction" au cours du xéroderma pigmentosum.** *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 1999, **126**.
- [4]. Zghal M, Fazaa B, Abdelhak S, Mokni M: **Xéroderma pigmentosum.** *Emsévier Masson* 2014.
- [5]. Krieger L, Berneburg M: **[Pigmentary lesions in patients with increased DNA damage due to defective DNA repair].** *Ann Dermatol Venereol* 2012, **139** Suppl 3:S78-82.
- [6]. Leibel D, Laspe P, Emmert S: **Nucleotide excision repair and cancer.** *J Mol Histol* 2006, **37**:225-238.
- [7]. Kraemer KH, DiGiovanna JJ: **Xeroderma pigmentosum.** *Gene Reviews* 2012.
- [8]. Loeb LA, Springgate CF, Battula N: **Errors in DNA replication as a basis of malignant changes.** *Cancer Res* 1974, **34**:2311-2321.
- [9]. Bélanger F, Rajotte V, Drobetsky EA: **A majority of human melanoma cell lines exhibits an S phase-specific defect in excision of UV-induced DNA photoproducts.** *PLoS One* 2014, **9**:e85294.
- [10]. Auclair Y, Rouget R, Belisle JM, Costantino S, Drobetsky EA: **Requirement for functional DNA polymerase eta in genome-wide repair of UV-induced DNA damage during S phase.** *DNA Repair (Amst)* 2010, **9**:754-764.
- [11]. Yang LC, Hsiao YP, Lu CT, Huang CH, Chao WR, Lin YT, Su HA, Chang SL, Chung JG: **Xeroderma pigmentosum complementation group C protein (XPC) expression in basal cell carcinoma.** *In Vivo* 2015, **29**:35-38.
- [12]. Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ: **Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship.** *Neuroscience* 2007, **145**:1388-1396.

- [13]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_810313/en/avis-de-la-has-sur-la-prise-en-charge-derogatoire-de-la-photoprotection-des-patients-atteints-de-la-maladie-rare-xeroderma-pigmentosum. *Haute Autorité de Santé* 2007.
- [14]. Diasio RB, Harris BE: **Clinical pharmacology of 5-fluorouracil**. *Clin Pharmacokinet* 1989, **16**:215-237.
- [15]. Giannotti B, Vanzi L, Difonzo EM, Pimpinelli N: **The treatment of basal cell carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum with a combination of imiquimod 5% cream and oral acitretin**. *Clin Exp Dermatol* 2003, **28** Suppl 1:33-35.
- [16]. 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 HVJ (Sendai virus)**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975, **72**:4071-4075.
- [17]. Essen LO, Klar T: **Light-driven DNA repair by photolyases**. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2006, **63**:1266-1277.
- [18]. Puviani M, Barcella A, Milani M: **Efficacy of a photolyase-based device in the treatment of cancerization field in patients with actinic keratosis and non-melanoma skin cancer**. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, **148**:693-698.
- [19]. Marchetto MCN, Correa RG, Menck CFM, Muotri AR: **Functional lentiviral vectors for xeroderma pigmentosum gene therapy**. *Journal of Biotechnology* 2006, **126**:424-430.
- [20]. Bernerd F, Asselineau D, Sarasin A, Magnaldo T: **Reconstruction in vitro de peau de patients atteints de xeroderma pigmentosum**. *médecine/sciences* 2001, **17**.
- [21]. Magnaldo T, Sarasin A: **Xeroderma pigmentosum: From symptoms and genetics to gene-based skin therapy**. *Cells Tissues Organs* 2004, **177**:189-198.
- [22]. Vailly J, Ortonne JP, Meneguzzi G: **Cutaneous gene therapy: Overview and perspectives**. *médecine/sciences* 2000, **16**:1371-1377.
- [23]. <http://dics-et-therapie-genique.skyrock.com>. 2018.

- [24]. Goncalves- Maia M, Magnaldo T: **Genetic therapy of xeroderma pigmentosum analysis of strategies and translation.** *Journal expert opinion on orphan drugs* 2017, **5**:5-17.
- [25]. Doubaj Y, Smaili W, Laarabi FZ, Sefiani A: **A novel frameshift mutation in the XPC gene in a Moroccan patient: A case report.** *Journal of Medical Case Reports* 2017, **11**.
- [26]. Oriel JD: **Moritz Kaposi (1837-1902).** *Int J STD AIDS* 1997, **8**:715-717.
- [27]. Friedberg EC, Aguilera A, Gellert M, Hanawalt PC, Hays JB, Lehmann AR, Lindahl T, Lowndes N, Sarasin A, Wood RD: **DNA repair: From molecular mechanism to human disease.** *DNA Repair* 2006, **5**:986-996.
- [28]. Raffin A: **Phénotypage de la réparation de l'ADN de lignées xéoderma pigmentosum, par un test in vitro multiparamétrique.** *Thèse de Chimie et sciences du vivant, Université Joseph Fourier de Grenoble* 2009.
- [29]. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat JL: **Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biochemical features.** *Mutat Res* 2003, **531**:5-23.
- [30]. Joudi W: **Xéoderma pigmentosum: étiopathogénie et manifestations cliniques.** *Thèse de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdelah de Fès* 2016.
- [31]. Pourquier P, Robert J: **General overview on DNA repair.** 2015.
- [32]. Courdavault S, Baudouin C, Charveron M, Canguilhem B, Favier A, Cadet J, Douki T: **Repair of the three main types of bipyrimidine DNA photoproducts in human keratinocytes exposed to UVB and UVA radiations.** *DNA Repair (Amst)* 2005, **4**:836-844.
- [33]. Cadet J, Sage E, Douki T: **Ultraviolet radiation-mediated damage to cellular DNA.** *Mutat Res* 2005, **571**:3-17.
- [34]. Mouret S, Baudouin C, Charveron M, Favier A, Cadet J, Douki T: **Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, **103**:13765-13770.

- [35]. Mouret S, Charveron M, Favier A, Cadet J, Douki T: **Differential repair of UVB-induced cyclobutane pyrimidine dimers in cultured human skin cells and whole human skin.** *DNA Repair (Amst)* 2008, **7**:704-712.
- [36]. Pourquier P: **La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie.** *Bulletin du cancer* 2006:124-144.
- [37]. Joubert A, Foray N: **[Intrinsic radiosensitivity and DNA double-strand breaks in human cells].** *Cancer Radiother* 2007, **11**:129-142.
- [38]. Sutherland BM, Bennett PV, Sutherland JC, Laval J: **Clustered DNA damages induced by x rays in human cells.** *Radiat Res* 2002, **157**:611-616.
- [39]. Ababou M: **Le cancer: une pathologie pas comme les autres.** *Module de physiopathologie, Faculté des sciences, Université Mohammed V de Rabat* 2018.
- [40]. Hanaoka F: *Brenner's Encyclopedia of Genetics* 2013, **Second Edition**:359-362.
- [41]. Singh A, Compe E, Le May N, Egly JM: **TFIIH subunit alterations causing xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy specifically disturb several steps during transcription.** *Am J Hum Genet* 2015, **96**:194-207.
- [42]. Sehgal M, Singh TR: **Systems biology approach for mutational and site-specific structural investigation of DNA repair genes for xeroderma pigmentosum.** *Gene* 2014, **543**:108-117.
- [43]. Gillet LC, Scharer OD: **Molecular mechanisms of mammalian global genome nucleotide excision repair.** *Chem Rev* 2006, **106**:253-276.
- [44]. Sugawara K: **Multiple DNA damage recognition factors involved in mammalian nucleotide excision repair.** *Biochemistry (Mosc)* 2011, **76**:16-23.
- [45]. Liu Y, Yang Z, Utzat C, Wang G, Basu AK, Zou Y: **Cooperative interaction of human XPA stabilizes and enhances specific binding of XPA to DNA damage.** *Biochemistry* 2005, **44**:7361-7368.
- [46]. Camenisch U, Dip R, Vitanescu M, Naegeli H: **Xeroderma pigmentosum complementation group A protein is driven to nucleotide excision repair sites by the electrostatic potential of distorted DNA.** *DNA Repair (Amst)* 2007, **6**:1819-1828.

- [47]. Fuss JO, Tainer JA: **XPB and XPD helicases in TFIIH orchestrate DNA duplex opening and damage verification to coordinate repair with transcription and cell cycle via CAK kinase.** *DNA Repair* 2011, **10**:697-713.
- [48]. Houtsmuller AB, Rademakers S, Nigg AL, Hoogstraten D, Hoeijmakers JHJ, Vermeulen W: **Action of DNA repair endonuclease ERCC1/XPF in living cells.** *Science* 1999, **284**:958-961.
- [49]. Paul-Konietzko K, Thomale J, Arakawa H, Iliakis G: **DNA Ligases I and III Support Nucleotide Excision Repair in DT40 Cells with Similar Efficiency.** *Photochemistry and Photobiology* 2015, **91**:1173-1180.
- [50]. Svejstrup JQ: **Mechanisms of transcription-coupled DNA repair.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002, **3**:21-29.
- [51]. Foustieri M, Mullenders LH: **Transcription-coupled nucleotide excision repair in mammalian cells: molecular mechanisms and biological effects.** *Cell Res* 2008, **18**:73-84.
- [52]. Saijo M: **The role of Cockayne syndrome group A (CSA) protein in transcription-coupled nucleotide excision repair.** *Mech Ageing Dev* 2013, **134**:196-201.
- [53]. Friedberg EC, Lehmann AR, Fuchs RP: **Trading places: how do DNA polymerases switch during translesion DNA synthesis?** *Mol Cell* 2005, **18**:499-505.
- [54]. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>. *The Human Gene Mutation Database* 2018.
- [55]. Ozoux B: **Xeroderma pigmentosum, actualisation des connaissances sur la maladie et les traitements associés.** *Thèse de Pharmacie, Faculté des sciences pharmaceutiques, Université Toulouse III Paul Sabatier* 2013.
- [56]. Ghazaoui E: **Association de solidarité avec les enfants de la lune.**
- [57]. Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, Nardo T, Fawcett H, Gratchev A, Jaspers NG, Sarasin A, Stefanini M, Lehmann AR: **Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy.** *DNA Repair (Amst)* 2008, **7**:744-750.
- [58]. Zghal M, Fazaa B, Kamoun MR: **Xéoderma pigmentosum.** *Elsevier Masson* 2006:1-20.

- [59]. Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, Noda A, Cullings HM, Macphee DG, Kodama K, Mabuchi K, Kraemer KH, Land CE, Nakamura N: **Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population.** *Mutat Res* 2006, **601**:171-178.
- [60]. Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, Kharfi M, Ezzine N, Kamoun MR: **[Melanoma in xeroderma pigmentosum: 12 cases].** *Ann Dermatol Venereol* 2001, **128**:503-506.
- [61]. Moussaid L, Benchikhi H, Boukind EH, Sqalli S, Mouaki N, Kadiri F, Lakhdar H: **[Cutaneous tumors during xeroderma pigmentosum in Morocco: study of 120 patients].** *Ann Dermatol Venereol* 2004, **131**:29-33.
- [62]. Ben Rekaya M, Jerbi M, Messaoud O, Ben Brick AS, Zghal M, Mbarek C, Chadli-Debbiche A, Jones M, Mokni M, Boussen H, et al: **Further evidence of mutational heterogeneity of the XPC gene in Tunisian families: a spectrum of private and ethnic specific mutations.** *Biomed Res Int* 2013, **2013**:316286.
- [63]. Doubaj Y, Laarabi FZ, Elalaoui SC, Barkat A, Sefiani A: **Carrier frequency of the recurrent mutation c.1643_1644delTG in the XPC gene and birth prevalence of the xeroderma pigmentosum in Morocco.** *J Dermatol* 2012, **39**:382-384.
- [64]. Stary A, Sarasin A: **The genetics of the hereditary xeroderma pigmentosum syndrome.** *Biochimie* 2002, **84**:49-60.
- [65]. Soufir N, Ged C, Bourillon A, Austerlitz F, Chemin C, Stary A, Armier J, Pham D, Khadir K, Roume J, et al: **A prevalent mutation with founder effect in xeroderma pigmentosum group C from north Africa.** *J Invest Dermatol* 2010, **130**:1537-1542.
- [66]. Bradford P, Goldstein A, Tamura D, Khan S, Ueda T, Boyle J, Oh K, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, et al: **Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair.** *J Med Genet* 2011:168-176.
- [67]. Fassihi H, Sethi M, Fawcett H, Wing J, Chandler N, Mohammed S, Craythorne E, Morley AM, Lim R, Turner S, et al: **Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016, **113**:E1236-1245.

- [68]. Moriwaki S, Kraemer KH: **Xeroderma pigmentosum--bridging a gap between clinic and laboratory.** *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001, **17**:47-54.
- [69]. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J: **Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases.** *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 1987, **123**:241-250.
- [70]. Essouiri J: **Xeroderma pigmentosum (à propos de 13 cas avec revue de la littérature).** *Thèse de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdelah de Fès* 2009.
- [71]. Zghal M: **Particularités du xeroderma pigmentosum en Tunisie.** . *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2008:256-266.
- [72]. Hafeez Diwan A: **Xeroderma Pigmentosum.** 2011.
- [73]. Ichihashi M, Ando H: **The maximal cumulative solar UVB dose allowed to maintain healthy and young skin and prevent premature photoaging.** . . *Experimental dermatology* 2014, **23**.
- [74]. 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.** *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2005, **132**.
- [75]. El-Hayek M, Lestringant GG, Frossard PM: **Xeroderma pigmentosum in four siblings with three different types of malignancies simultaneously in one.** *J Pediatr Hematol Oncol* 2004, **26**:473-475.
- [76]. Hebert J: *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 1994, **121**:382-386.
- [77]. Baudouin C: *Journal Français d'Ophtalmologie* 2009, **32**:183.
- [78]. Ramkumar H, Brooks BP, Xiaoguang C, Deborah T, DiGiovanna JJ, Kraemer K, Chan C: *Survey of Ophtalmology* 2011, **56**.
- [79]. Dollfus H, Porto F, Caussade P, Speeg-Schatz C, Sahel J, Grosshans E, Flament J, Sarasin A: **Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders.** *Surv Ophthalmol* 2003, **48**:107-122.

- [80]. Touzri RA, Mohamed Z, Khalil E, Ilhem MB, Insaf M, Bassima F, Amel MO: **[Ocular malignancies of xeroderma pigmentosum: clinical and therapeutic features]**. *Ann Dermatol Venereol* 2008, **135**:99-104.
- [81]. El Fekih N, Fredj M, Aounallah-Skhiri H, Fazaa B, Zghal M, Ridha Kamoun M: **[Neurological abnormalities in xeroderma pigmentosum]**. *Rev Neurol (Paris)* 2009, **165**:967-970.
- [82]. Kobayachi O, Miyahara H, Abe N, Goto C: *Pediatric Neurology* 2014, **50**:619-621.
- [83]. Adamec D, Xie J, Poisson A, Broussolle E, Thobois S: **xeroderma pigmentosum: a rare cause of chorea**. *Revue Neurologique* 2011, **167**:837-840.
- [84]. Matsunaga T, Mu D, Park C, Reardon JT, 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**. *Journal of Biology and Chemistry* 2010.
- [85]. Dereure O: *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2012, **139**:862-863.
- [86]. Boutaleb N, Ouhabi H, Bourazza A, Mosseddaq R: **[Neurological manifestations of xeroderma pigmentosum]**. *Rev Neurol (Paris)* 2000, **156**:790-793.
- [87]. Ayako M, M A, S Yo, Hiroko I W, Kaori K, Kaori M, Yuri C, Kazuyo S, Seiji K: **Laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum**. *Brain and Development* 2005, **27**:598-601.
- [88]. Daya-Grosjean L, 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**. *Mutat Res* 2005, **571**:43-56.
- [89]. Fazaa B, Kamou M: **Xéroderma pigmentosum**. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2003, **130**:69-73.
- [90]. Legrand A: **Xeroderma pigmentosum**. *Anabible* 2009.
- [91]. **Xeroderma pigmentosum**. *Encyclopaedia Universalis France* 2018.
- [92]. Fourati M, Fazaa B, Zaggloui F, Ezzine N, Zermani M, Kamoun R, Zghal M, El Fekih N, Benjilani S, Mokhtar I: **Etude anatomoclinique des carcinomes cutanés au cours du xeroderma pigmentosum**. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2003, **130**.

- [93]. Takashi K, Masaya O, Mihoko Y, Kimiko T, Fumiko, Ryouichi H, Hiroshi T: **Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum.** *Brain* 1990, **113**:1025-1044.
- [94]. Kraemer K, Lutzner M, Festoff B, Coon H: **Xeroderma pigmentosum: An inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair.** *Annales of Internal Medicine* 1974, **80**:221-248.
- [95]. Lehmann AR, Stevens S: **A rapid procedure for measurement of DNA repair in human fibroblasts and for complementation analysis of xeroderma pigmentosum cells.** *Mutat Res* 1980, **69**:177-190.
- [96]. Vogelstein B, Kinzler K: **The genetic basis of human cancer.** 2002, **Nucleotide excision repair syndrome**:217-222.
- [97]. Robbins JH, Burk PG: **Relationship of DNA repair to carcinogenesis in xeroderma pigmentosum.** *Cancer Res* 1973, **33**:929-935.
- [98]. 98. van Steeg H, Kraemer KH: **Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer.** *Mol Med Today* 1999, **5**:86-94.
- [99]. Tamura D, Merideth M, DiGiovanna JJ, Zhou X, Tucker MA, Goldstein AM, Brooks BP, Khan SG, Oh KS, Ueda T, et al: **High-risk pregnancy and neonatal complications in the DNA repair and transcription disorder trichothiodystrophy: report of 27 affected pregnancies.** *Prenat Diagn* 2011, **31**:1046-1053.
- [100]. Merkle TJ, O'Brien K, Brooks PJ, Tarone RE, Robbins JH: **DNA repair in human fibroblasts, as reflected by host-cell reactivation of a transfected UV-irradiated luciferase gene, is not related to donor age.** *Mutat Res* 2004, **554**:9-17.
- [101]. Carreau M, Eveno E, Quilliet X, Chevalier-Lagente O, Benoit A, Tanganelli B, Stefanini M, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, Sarasin A, et al.: **Development of a new easy complementation assay for DNA repair deficient human syndromes using cloned repair genes.** *Carcinogenesis* 1995, **16**:1003-1009.
- [102]. Millau J: **Test fonctionnel de mesure des activités enzymatiques de réparation de l'ADN par excision resynthèse sur support miniaturisé: mise au point et applications** *Thèse de doctorat en ingénierie pour la santé, Université Joseph Fourier Grenoble 1* 2006.

- [103]. Liang C, Kraemer K, Morris A, Schiffmann R, Price V, Menefee E, DiGiovanna JJ: **Characterization of tiger tail banding and hair shaft abnormalities in trichothiodystrophy.** *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;224-232.
- [104]. 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* 2008, **45**:609-621.
- [105]. Broughton BC, Berneburg M, Fawcett H, Taylor EM, Arlett CF, Nardo T, Stefanini M, Menefee E, Price VH, Queille S, et al: **Two individuals with features of both xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy highlight the complexity of the clinical outcomes of mutations in the XPD gene.** *Human Molecular Genetics* 2001, **10**:2539-2547.
- [106]. https://www.ensembl.org/Human/Search/Results?q=xeroderma%20pigmentosum;site=ensembl;facet_feature_type=;facet_species=Huma;page=1.
- [107]. Messaoud O, Ben Rekaya M, Kefi R, Chebel S, Boughammoura-Bouatay A, Bel Hadj Ali H, Gouider-Khouja N, Zili J, Frih-Ayed M, Mokhtar I, et al: **Identification of a primarily neurological phenotypic expression of xeroderma pigmentosum complementation group A in a Tunisian family.** *Br J Dermatol* 2010, **162**:883-886.
- [108]. Lai J, Liu Y, Alimchandani M, Liu Q, Aung P, Matsuda K, Lee C, Tsokos M, Hewitt S, Rushing E, et al: **The influence of DNA repair on neurologic degeneration, cachexia, skin cancer and internal neoplasms: autopsy report four xeroderma pigmentosum patients (XP-A, XP-C and XP-D).** *Acta Neuropathologica Communications* 2013.
- [109]. Oh KS, Imoto K, Boyle J, Khan SG, Kraemer KH: **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.
- [110]. Volker M, Mone MJ, Karmakar P, van Hoffen A, Schul W, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, van Driel R, van Zeeland AA, Mullenders LH: **Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo.** *Mol Cell* 2001, **8**:213-224.

- [111]. Lehmann AR: **DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy.** *Biochimie* 2003, **85**:1101-1111.
- [112]. Lehmann AR: **The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases.** *Genes Dev* 2001, **15**:15-23.
- [113]. Stoyanova T, Yoon T, Kopanja D, Mokyr MB, Raychaudhuri P: **The xeroderma pigmentosum group E gene product DDB2 activates nucleotide excision repair by regulating the level of p21Waf1/Cip1.** *Mol Cell Biol* 2008, **28**:177-187.
- [114]. Tan LJ, Saijo M, Kuraoka I, Narita T, Takahata C, Iwai S, Tanaka K: **Xeroderma pigmentosum group F protein binds to Eg5 and is required for proper mitosis: implications for XP-F and XFE.** *Genes Cells* 2012, **17**:173-185.
- [115]. Lalle P, Nospikel T, Constantinou A, Thorel F, Clarkson SG: **The founding members of xeroderma pigmentosum group G produce XPG protein with severely impaired endonuclease activity.** *J Invest Dermatol* 2002, **118**:344-351.
- [116]. Lehmann AR: **Replication of damaged DNA by translesion synthesis in human cells.** *FEBS Lett* 2005, **579**:873-876.
- [117]. Laugel V: **Cockayne Syndrome.** *GeneReview* 2000.
- [118]. Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, Jaspers NGJ, Raams A, Argentini M, Van Der Spek PJ, et al: **A new, tenth subunit TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A.** *Nature Genetics* 2004, **36**:714-719.
- [119]. Niedernhofer LJ: **Tissue-specific accelerated aging in nucleotide excision repair deficiency.** *Mech Ageing Dev* 2008, **129**:408-415.
- [120]. Kraemer KH, Lee M, Scotto J: **DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: evidence from xeroderma pigmentosum.** *Carcinogenesis* 1984, **5**:511-514.
- [121]. 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 U S A* 2004, **101**:15410-15415.

- [122]. Berneburg M, Kraemer K: **Xeroderma pigmentosum and other DNA repair-deficient photodermatoses.** . *Photodermatology New York* 2007.
- [123]. Kraemer K, Ruenger T: **Genome instability DNA repair and cancer** *Dermatology in General Medicine* 2008.
- [124]. Ruenger T, DiGiovanna J, Kraemer K: **Hereditary Diseases of genome instability and DNA repair.** *Dermatology in General Medicine* 2008.
- [125]. Kraemer K: **Sunlight and skin cancer: another link revealed.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997.
- [126]. Friedberg EC: **How nucleotide excision repair protects against cancer.** *Nat Rev Cancer* 2001, **1**:22-33.
- [127]. **Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : carcinomes cutanés** *Collège National des Enseignants de Dermatologie* 2011.
- [128]. Hebert J, Lefait J, Hebert O: **Le xéroderma pigmentosum chez l'enfant mahorais.** . *Médecine d'Afrique noire* 1992.
- [129]. Lynch HT, Fusaro RM, Johnson JA: **Xeroderma pigmentosum. Complementation group C and malignant melanoma.** *Arch Dermatol* 1984, **120**:175-179.
- [130]. Bories N, Dalle S, Debarbieux S, Balme B, Ronger-Savle S, Thomas L: **Dermoscopy of fully regressive cutaneous melanoma.** *Br J Dermatol* 2008, **158**:1224-1229.
- [131]. Bhatia S, Estrada-Batres L, Maryon T, Bogue M, Chu D: **Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma.** *Cancer* 1999, **86**:2014-2020.
- [132]. Kocabalkan O, Ozgur F, Erk Y, Gursu KG, Gungen Y: **Malignant melanoma in xeroderma pigmentosum patients: report of five cases.** *Eur J Surg Oncol* 1997, **23**:43-47.
- [133]. Dagmar L, Hauser E, Greber T, Sander C, Sommerhoff C, Röcken M: **Mast cells in an angiosarcoma complicating Xeroderma pigmentosum in a 13-year-old girl.** *J am acad dermatol* **43**:900-902.
- [134]. Rouberol F, Burillon C, Kodjikian L, Simon P, Bouvier R, Denis P: **[Conjunctival epithelial carcinoma in a 9-year-old child with xeroderma pigmentosum. Case report].** *J Fr Ophtalmol* 2001, **24**:639-642.

- [135]. Paridaens AD, McCartney AC, Hungerford JL: **Premalignant melanosis of the conjunctiva and the cornea in xeroderma pigmentosum.** *Br J Ophthalmol* 1992, **76**:120-122.
- [136]. Aoyagi M, Morishima N, Yoshino Y, Imagawa N, Kiyosawa M, Ito M, Kondou S, Matsubara O: **Conjunctival malignant melanoma with xeroderma pigmentosum.** *Ophthalmologica* 1993, **206**:162-167.
- [137]. Moussala M, Behar-Cohen F, D'Hermies F, Bisseck AC, Renard G: **[Xeroderma pigmentosum and its ocular manifestations. The first case in Cameroon].** *J Fr Ophtalmol* 2000, **23**:369-374.
- [138]. Renard G, Lelievre A, Bierent P: **Xeroderma pigmentosum : à propos de 1 cas. .** *J Fr Ophtalmol* 2002.
- [139]. Kenyon G, Booth J, Prasher D, Rudge P: **Neuro-otological abnormalities in Xeroderma pigmentosum with particular reference to deafness.** *Brain* 1985, **108**:771-784.
- [140]. Longridge NS: **Audiological assessment of deafness associated with xeroderma pigmentosa.** *J Laryngol Otol* 1976, **90**:539-551.
- [141]. Ottaviana S, Forestb A, Dieudéa P, Crickxb B, Meyera O: **Ostéosarcome chez un patient ayant une Xeroderma Pigmentosum: 1er cas rapporté.** *Revue du Rhumatisme* 2006, **73**:1207.
- [142]. Boudghene Stambouli O, Belbachir A: **Xeroderma pigmentosum et manifestations osseuses** *Annales de dermatologie et de vénérologie* 2003, **130**.
- [143]. Nospikel T, Lalle P, Leadon SA, Cooper PK, Clarkson SG: **A common mutational pattern in Cockayne syndrome patients from xeroderma pigmentosum group G: implications for a second XPG function.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997, **94**:3116-3121.
- [144]. Graham JM, Jr., Anyane-Yeboah K, Raams A, Appeldoorn E, Kleijer WJ, Garritsen VH, Busch D, Edersheim TG, Jaspers NG: **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* 2001, **69**:291-300.

- [145]. Ramsay CA, Coltart TM, Blunt S, Pawsey SA, Giannelli F: **Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum. Report of the first successful case.** *Lancet* 1974, **2**:1109-1112.
- [146]. <http://adala.justice.gov.ma/production/html/Fr/liens/..%5C45389.htm>.
- [147]. <https://www.medias24.com/DROIT/154991-L-avortement-sera-legalise-dans-trois-cas-et-restera-criminalise-dans-les-autres.html>. 2015.
- [148]. Mazereeuw-Hautier J, Durand F, Martin Ij, Cadet J, Thomas P: **Dermatoses et poïkilodermies congénitales avec photosensibilité.** *Annales de dermatologie et de vénérologie* 2007, **134**.
- [149]. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/mohs-surgery/?region=nl>. *Société canadienne du cancer* 2018.
- [150]. Brzezinski P: **Cryotherapy as an altelnative treatment in keratoakanthoma: own experience.** *Dermatologia Praktyczna* 2012.
- [151]. Strumia R: **Keratoacanthoma.** *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy* 2016:685-687.
- [152]. Morère J, Mornex F, Soulières D: **Thérapeutique du cancer.** 2011:691-693.
- [153]. Khader A, Gritli S, Boussen I, Oueslati Z, Ferjaoui M, Nouria R, Ladgham A, Boussen H: **[Topical and systemic chemotherapy with 5-fluouracil in facial carcinoma secondary to xeroderma pigmentosum].** *Tunis Med* 2005, **83**:672-674.
- [154]. Arlett C, Plowman P, Rogers P, Parris C, Addaszadeh F, Green M, McMillan T, Bush C, Foray N, Lehmann A: **Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum.** *The British journal of radiology* 2014.
- [155]. Somen M, Jawahirlal B, Misra N, Padghan D: **Advanced squamous cell carcinoma of cornea in a child with xeroderma pigmentosum.** *Nigerian journal of ophtalmology* 2015:67.
- [156]. Zghal M: **xeroderma pigmentosum: particularités cliniques et génétoques d'une famille dont tous les membres sont atteints.** *Annales de dermatologie et de vénérologie* 2003, **130**:31-36.
- [157]. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M: **Xeroderma pigmentosum.** *Orphanet J Rare Dis* 2011, **6**:70.

- [158]. Ishizaki K, Oshimura M, Sasaki MS, Nakamura Y, Ikenaga M: **Human chromosome 9 can complement UV sensitivity of xeroderma pigmentosum group A cells.** *Mutat Res* 1990, **235**:209-215.
- [159]. Jones M, Nakouri I, Zghal M, Koubaa W, Ben Brahim I, Chedly-Debbiche A: **xeroderma pigmentosum.** *Annales de dermatologie et de vénérologie* 2014, **141**:378.
- [160]. Bernerd F, Asselinau D, Sarasin A, Magnaldo T: **Reconstruction In vitro de peau de patients atteints de xeroderma pigmentosum.** *Medecine/science* 2001 2001, **17**:1330-1332.
- [161]. <https://www.franceinter.fr/sciences/crispr-cas9-la-grande-menace> 2017

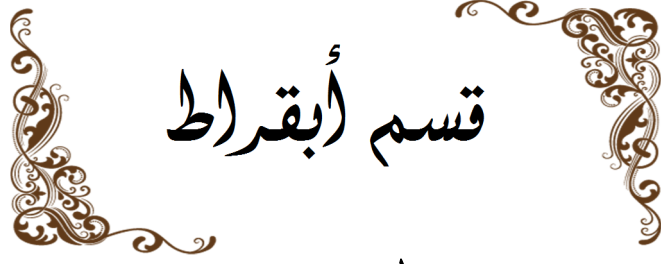


Serment d'Hippocrate



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.*



بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

**التشخيص الجزيئي للطفرات الجينية المتكررة
في الجينات *XPC* و *XPA* عند المرضى المغاربة المصابين
بالجفاف الجلدي المصطبغ
(بصدد سلسلة من 11 حالة)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة : بسمة كراکشو

المزودة في 05 أكتوبر 1993

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: جفاف الجلد المصطبغ - التشخيص الجزيئي *XPC* - *XPA* -
طفرة جينية متكررة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد العزيز سفياني

أستاذ في علم الوراثة الطبي

مشرف

السيدة : إلهام رتبي

أستاذة في علم الوراثة الطبي

السيدة : فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيد : نوفل فجال

أستاذ في الجراحة الترميمية والتجميلية