



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 258

Xeroderma pigmentosum : aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique.

Au service de chirurgie plastique
CHU Med VI –Marrakech.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/12/2019

PAR

Mlle. **Fatiha OUMOUZOUNE**

Née Le 02 Janvier 1993 à CHTOUKA-AIT BAHA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Xeroderma pigmentosum – NER syndrome – Carcinomes cutanés –
Mélanome –chirurgir– Photoprotection.

JURY

M. **Y. BENCHAMKHA**

Professeur de Chirurgie Plastique

PRESIDENT

M. **M. D. EL AMRANI**

Professeur agrégé D'anatomie et Chirurgien plasticien

RAPPORTEUR

Mme. **H. RAIS**

Professeur D'anatomopathologie

Mme. **O. HOCAR**

Professeur de Dermatologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



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.

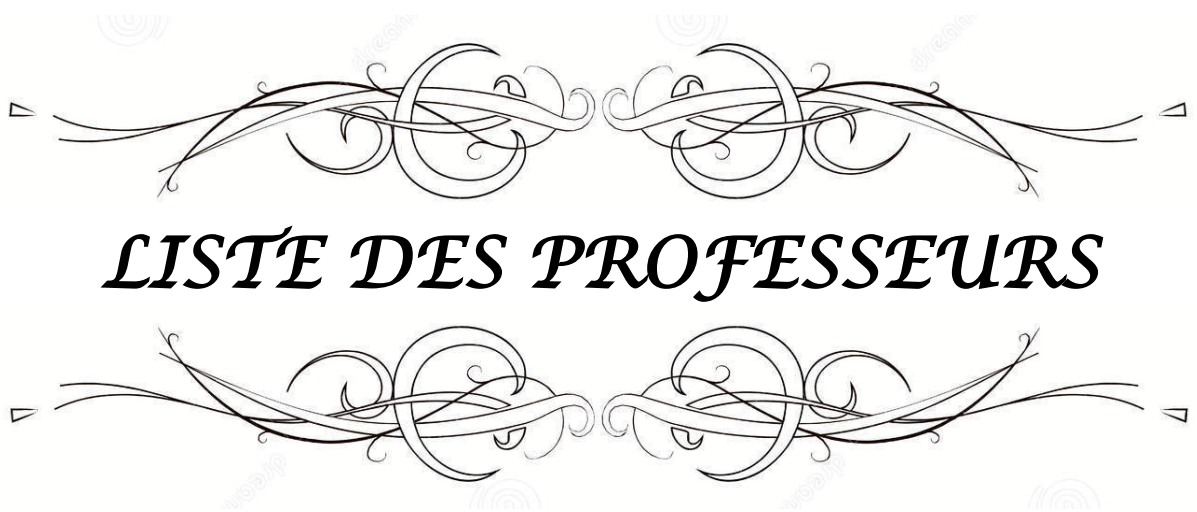
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

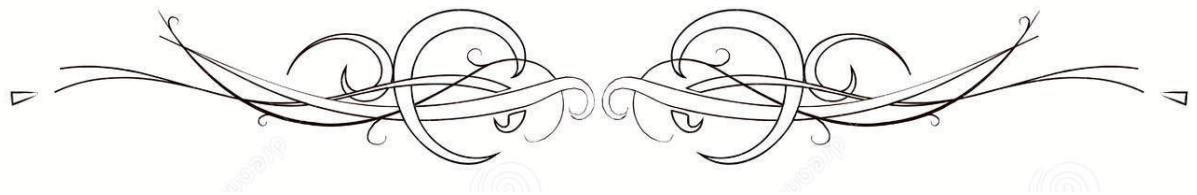
Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LOUHAB Nistrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUËL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAÏTY Brahim	Oto–rhino– laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOÛAT Aïcha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRÏSSI Mariem	Radiologie
BOUSKRAOÛI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOÛSS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAÏSS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo facial	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI	Oto-Rhino - Laryngologie

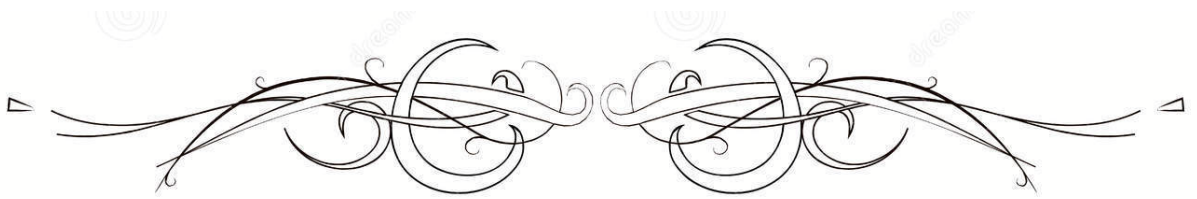
		Mohammed	
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardiovasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et Plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

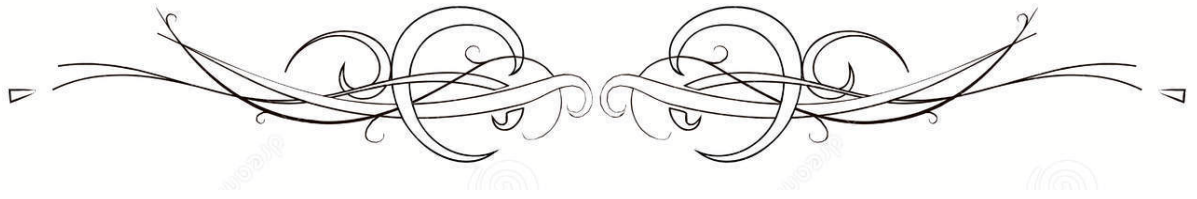
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie

BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie – réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

A MON PÈRE IBRAHIM OUMOUZOUNE :

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

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

*aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que tu
représente dans ma vie, mon grand attachement et mon grand amour,
mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant
de sacrifices.*

que dieu te protège et t'accorde santé , longue vie et bonheur

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE REKIA NAITLOUZ

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

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

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

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

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

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

A MA TRÈS CHÈRE GRANDE MÈRE LHAJA REKIA LGAREH

*Vous étiez toujours et vous le continuez à être un exemple à suivre. Vous
avez toujours exprimé
envers nous amour et soutien. J'exprime envers vous reconnaissance et
amour inconditionnels.
Puisse Dieu vous procure longue vie*

***A LA MÉMOIRE DE MON GRAND PÈRE MATERNEL LHAJ
ABDELLAH NAIT LOUZ***

*Toi qui nous a quitté il ya quelque mois, tu reste présent dans nos coeurs
et pour tant de moments passés à tes cotés.
Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude
et l'immense amour que j'ai pour toi.
Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutient permanent venu
de toi. Si la mort nous sépare, je ne t'oublierai jamais.
Puisse dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte
miséricorde.*

***A LA MÉMOIRE DE MON DÉFUNT GRAND PÈRE AHMED
OUMOUZOUNE***

*Je ne vous ai connu que peu, mais votre souvenir chez moi et l'éducation
que j'ai reçue en
Héritage de vous à travers ma père m'ont toujours guidé.*

A MES TRÈS CHÈRES FRÈRES AZIZ,OMAR,MOHAMED,MUSTAPHA

*J'exprime pour vous fierté, amour, reconnaissance et attachement
inconditionnels .je vous souhaite
plus de succès dans vous vie, je vous aime.*

A MES TRÈS CHÈRES SŒURS FATIMA ET ZAINAB

*J'exprime pour vous fierté, amour, reconnaissance et attachement
inconditionnels. je vous souhaite
Plus de succès, de réussite et beaucoup de bonheur, je vous adore.*

A MES NIÈCES ET NEVEUX, MES BOUTS D CHOUX

ZAKARIA,SAFAE,MAROUA ET YASSINE

Vous êtes ma source de bonheur, je vous aime tant

*A MON CHÈRE ONCLE HASSANE NAITLOUZ.MOHAMED
OUMOUZOUNE*

J'exprime pour vous fierté, amour et attachement inconditionnels

A MES TRÈS CHÈRES COUSINES et COUSINS

LATIFA,FADMA.REKIA,

SIHAM ,ASMA,FATIMAZZAHRA,FATIHA,KHADIJA,NAIMA,

FOUZIA, YASSINE.AHMED

*J'exprime pour vous fierté, amour, reconnaissance et attachement
inconditionnels. Je vous souhaite
Plus de succès, de réussite et beaucoup de bonheur.*

A MES TANTES FATIMA AIT MOUH, FATIMA ENIA

J'exprime pour vous fierté, amour et attachement inconditionnels

A TOUTE LA FAMILLE OUMOUZOUNE

ET

A TOUTE LA FAMILLE NAIT LOUZ

A MES AMIES

*:HIND,BOUCHRA,NADIA,FATIMAEZZAHR,OUMAIMA,SANAE,
NOURA*

et tous ceux ou celles que j'aurais omis de citer

Je ne peux trouver les mots justes et sincères

pour vous exprimer mon affection et mes pensées,

vous êtes pour moi des soeurs et des amies sur qui je peux compter.

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

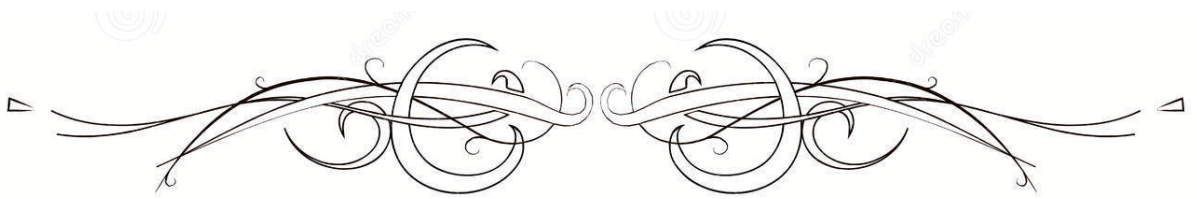
DEDICACES SPÉCIALES A TOUTE L'ÉQUIPE DE CHIRURGIE

PLASTIQUE ET BRULÉS :

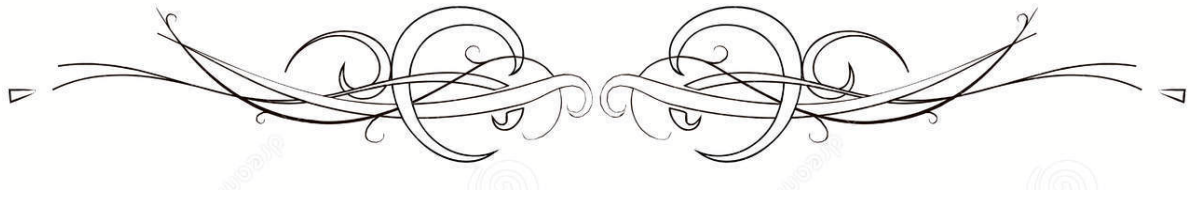
PROFESSEUR BENCHAMKHA YASSINE

PROFESSEUR ELAMRANI MOULAY DRISS ET TOUS LE

PERSONNEL DU SERVICE.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Monsieur y. BENCHAMKHA

*Professeur de chirurgie plastique et chef de service de chirurgie plastique
et brulés au CHU Mohammed VI*

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous m'avez donné en
acceptant de présider cette thèse.*

*Je vous exprime ma profonde admiration pour la sympathie et la
modestie qui émanent de votre personne.*

*Veuillez considérer ce modeste travail comme expression de ma
reconnaissance.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur Moulay D. ELAMRANI

*Professeur d'Anatomie et Chirurgien Plastique au CHU Mohammed VI
Malgré vos multiples préoccupations, vous avez bien voulu me confier ce
travail et le diriger.*

*Vos qualités humaines et professionnelles m'ont toujours marquée.
Votre disponibilité et votre acharnement m'inspirent un grand respect.*

*Veuillez trouver, ici, le témoignage de mon estime et de ma sincère
gratitude.*

A notre maître et juge de thèse

Madame la professeur O.HOCAR

Professeur de Dermatologie au CHU Mohammed VI Marrakech

*Je vous suis infiniment reconnaissante d'avoir accepté aimablement de
juger ce travail.*

Votre compétence et votre sens du devoir m'ont profondément imprégnée.

*Que ce travail soit l'expression de mon profond respect et de ma
reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse

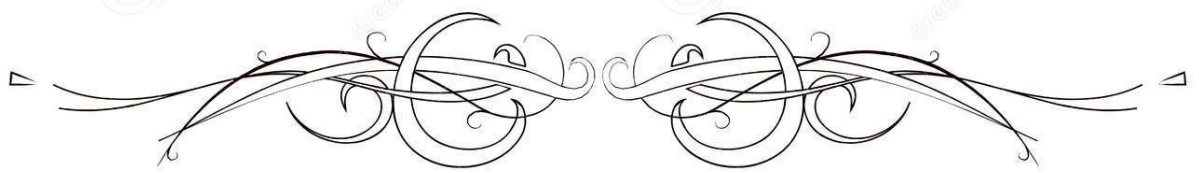
Madame la professeur H.RAIS

Professeur d'Anatomopathologie au CHU Mohammed VI Marrakech

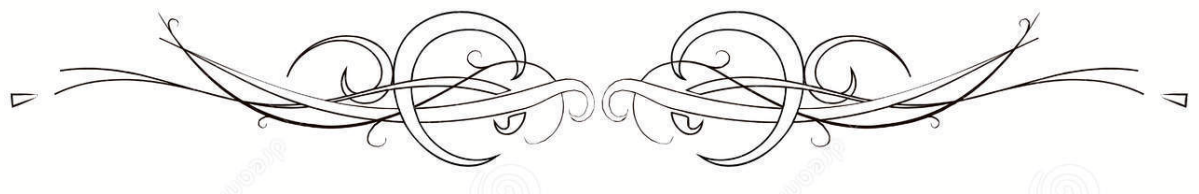
*Je vous remercie d'avoir voulu répondre à mon souhait de vous voir
parmi les membres de jury.*

*En acceptant de juger mon travail, vous m'accordez un très grand
honneur.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de mon
profond respect.*



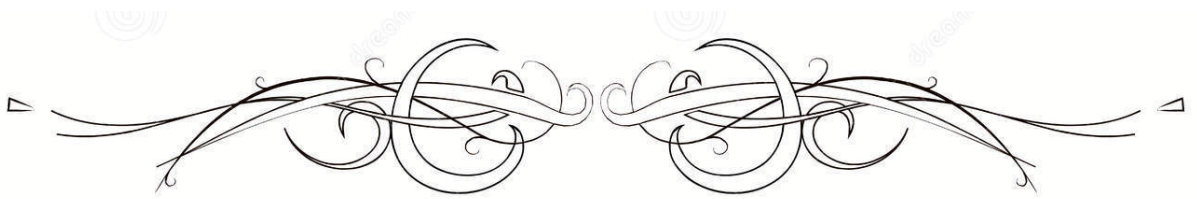
ABBREVIATIONS



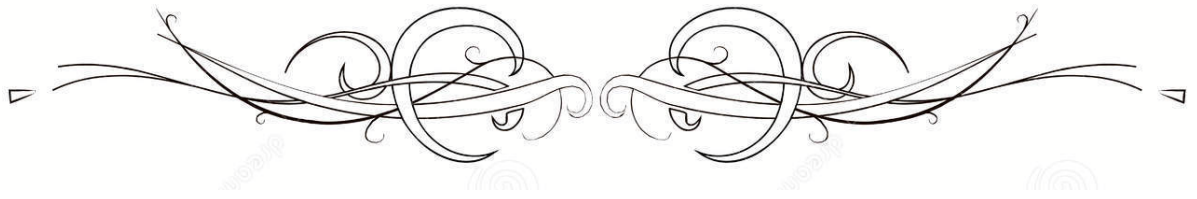
List des abréviations

5FU	: 5 fluoro-uracil
AD	: Autosomique dominant
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
AL	: Anesthésie locale
AG	: Anesthésie générale
AR	: Autosomique récessive
AV	: Acuité visuelle
CBC	: Carcinome basocellulaire
CE	: Carcinome épidermoïde
CHU	: Centre hospitalier universitaire
Cm	: Centimètre
CSC	: Carcinome spinocellulaire
DS	: déviation standard
MI	: Membre inférieur
Mm	: Millimètre
MS	: Membre supérieur
NER	: Nucléotide excision repair (réparation par excision resynthèse des nucléotides)
NFS	: Numération de la formule sanguine
NI	: Néoplasie interne
ODG	: OEil droite et gauche
PDV	: Perdu de vue
PEC	: Prise en charge
PNI	: Programme national d'immunisation
ROT	: Réflexes ostéotendineux
SC	: Syndrome de Cockayne
SR	: Sexe Ratio

TCR : Transcribed coupled repair
TDM : Tomodensitométrie
TTD : Trichothiodystrophie
UV : Ultrats violets
XP : Xeroderma pigmentosum
XP A : Xeroderma pigmentosum groupe A
XP B : Xeroderma pigmentosum groupe B
XP C : Xeroderma pigmentosum groupe C
XP D : Xeroderma pigmentosum groupe D
XP E : Xeroderma pigmentosum groupe E
XP F : Xeroderma pigmentosum groupe F
XP G : Xeroderma pigmentosum groupe G



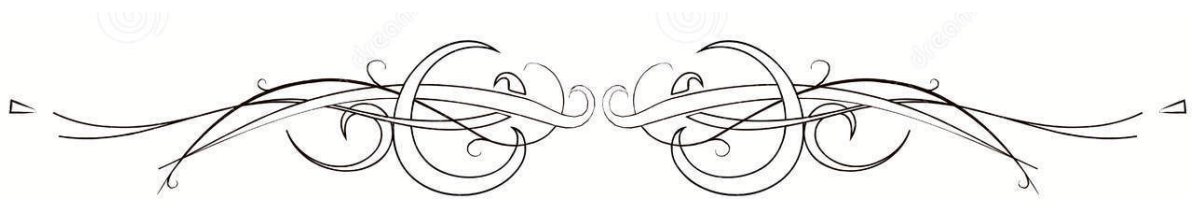
PLAN



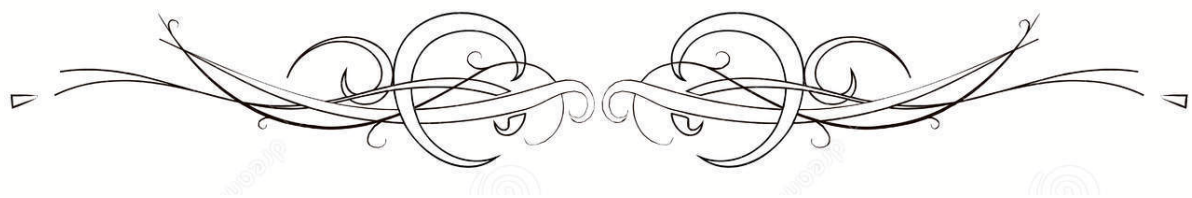
INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODE	4
I. PATIENTS	5
II. MÉTHODE	5
RÉSULTATS	6
I. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE	7
1. Répartition annuelle	7
2. Fréquence	7
3. L'AGE	7
4. Le sexe	9
5. Origine.....	10
6. La scolarisation	11
7. Le niveau socio-économique	11
8. Les antécédents	12
II. PROFIL CLINIQUE	14
1. Les manifestations dermatologiques	14
2. Manifestation ophtalmologique	18
3. Les manifestations neurologiques	21
4. Les formes cliniques	21
III. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	22
IV. LE PROFIL PARA CLINIQUE	24
1. Examens biologique	24
2. Examens radiologique	25
3. Tests génétiques	26
4. Biopsies tumorales	26
V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	26
1. Mesures préventives	26
2. Traitements chirurgicaux	26
3. Traitement adjuvant.....	29
VI. LE SUIVI ET L'ÉVOLUTION	29
1. Suivi postopératoire	29
2. L'évolution	29
CAS CLINIQUE	30
DISCUSSION	54
I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE DE LA PEAU	55
1. EPIDERME.....	55
2. DERME	56
3. LES ANNEXES	57
II. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMAL	59
1. L'EPIDERME	61

2. DERMÉ	67
3. La jonction dermo-épidermique	69
4. Hypoderme	70
5. Vascularisation de la peau	71
6. Innervation	72
7. Annexes cutanées	73
III. HISTORIQUE	78
IV. ETIOPATHOGÉNIE	81
1. Caractéristiques génétiques	81
2. La carcinogenèse	86
3. La neuro-dégénérescence	88
V. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE	88
1. LA FREQUENCE	89
2. L'AGE	90
3. LE SEXE	92
4. L'origine	92
5. Niveau socio-économique	93
6. LES FACTEURS DE RISQUE	93
7. L'EXPOSITION SOLAIRE	93
VI. LE PROFIL CLINIQUE	94
1. Manifestations cutanées	95
2. Manifestation ophtalmologique	100
3. Manifestations neurologiques	103
4. Les autres manifestations	104
5. Les formes cliniques	104
VII. ETUDE HISTOLOGIQUE	106
1. Tumeurs bénignes	107
2. Lésions précancéreuses	107
3. Tumeurs malignes	107
VIII. LES ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES	113
1. Néoplasies internes	113
2. Maladies de réparation de l'ADN	113
IX. DIAGNOSTIC POSITIF	114
1. Diagnostic clinique	114
2. Explorations complémentaires	115
3. Diagnostic prénatal	128
4. Formes cliniques selon le groupe de complémentation	129
X. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	131
1. Les maladies de réparation d'ADN	132
2. Syndrome de bloom	132
3. Syndrome de rothmund-thomson	133
4. Syndrome de baller-gerold	133
5. Le complexe de carney	133
6. Maladie de hartnup	134

7. Le syndrome de kindler.....	134
8. Certaines formes de porphyrie héréditaire	135
XI. PROFIL PARA CLINIQUE	136
1. le bilan radiologique d'extension	136
XII. PROFIL THÉRAPEUTIQUE	138
1. La chirurgie	139
2. Traitements adjuvants	150
3. Quelques indications.....	151
4. La prise en charge des complications ophtalmologiques.....	152
5. La prise en charge des complications neurologiques	152
6. Prévention secondaire.....	152
7. Prévention tertiaire.....	157
8. Traitement étiologique et perspectives d'avenir.....	158
XIII. LE SUIVI ET ÉVOLUTION	160
XIV. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL	161
1. Le conseil génétique	161
2. Le diagnostic prénatal	162
XV. ROLE DES ASSOCIATIONS DE MALADES	162
CONCLUSION.....	163
ANNEXES.....	165
RÉSUMÉS.....	169
BIBLIOGRAPHIE.....	175



INTRODUCTION



Décrite pour la première fois en 1874 par Moritz Kaposi, dermatologue hongrois, le Xeroderma Pigmentosum, en latin "derme sec et pigmente", une génodermatose rare et handicapante, caractérisée cliniquement par des altérations cutanées photo-induites, souvent associées à des lésions oculaires et parfois à une atteinte neurologique.

Le pronostic redoutable de cette affection est lié à la survenue, dès l'enfance, de cancers cutanéomuqueux qui vont rapidement se multiplier ; il s'agit d'une modalité évolutive d'une dermatose prénéoplasique, Sa transmission sur le mode autosomique récessive explique sa relative fréquence dans les pays où la consanguinité est élevée et la taille des familles est grande, comme les pays du Maghreb. L'hétérogénéité de l'expression clinique, les risques tumoraux et le pronostic redoutable de cette affection imposent un suivi régulier des sujets atteints de XP et une prise en charge multidisciplinaire.

La mise en évidence dans les cellules de XP, par Cleaver en 1968, d'un déficit de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) altéré par les UV a ouvert une voie de recherche en plein essor.

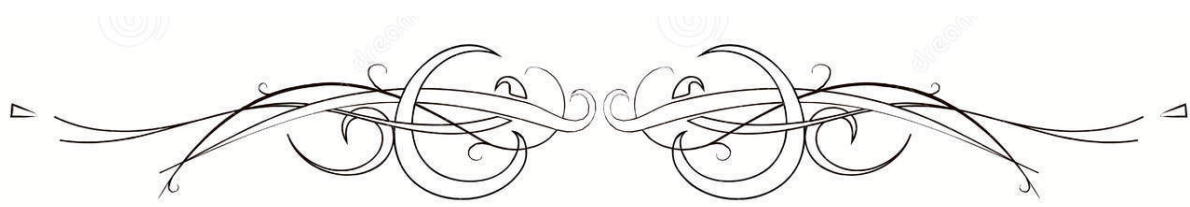
En effet, il a été démontré que l'hétérogénéité clinique de cette maladie répondait aux mutations de sept gènes différents (classés de XPA à XPG) nécessaires au système de réparation, par excision resynthèse des nucléotides, en plus de la forme variante efficiente dans ce système. Les gènes responsables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

De telles découvertes ont donné une grande impulsion à l'exploration des mécanismes de la photocarcinogenèse à l'opposé de la prise en charge qui est encore limitée au domaine préventif et l'évolution qui est souvent dramatique.

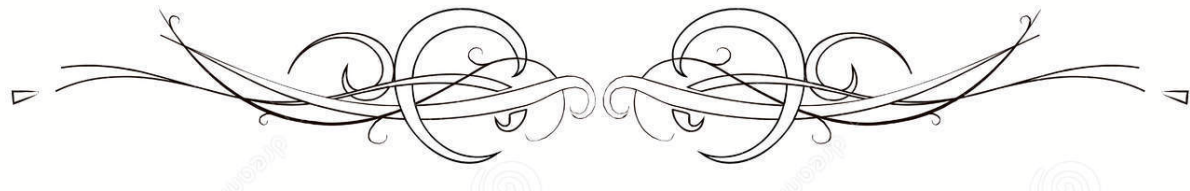
En effet, à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif pour le XP, les dommages d'ADN sont cumulés et irréversibles, ainsi le diagnostic précoce de la maladie est capital pour mettre en route sans délai les mesures de photoprotection, seul moyen disponible, pour prévenir ou tout au moins retarder l'apparition de néoplasies cutanées et oculaires.

Le traitement repose surtout sur la prévention et la chirurgie des tumeurs graves. Cette chirurgie est souvent répétée et délabrant faisant à différents moyens chirurgicaux offerts par la chirurgie plastique.

Les objectifs de ce travail est de dresser un profil épidémiologique, clinique, histologique des patients atteints de xeroderma pigmentosum traités au sein du service de chirurgie plastique, reflètent la réalité épidémiologique du sud du Maroc, ainsi que de préciser les modalités du traitement chirurgical carcinologique et réparateur.



PATIENTS & MÉTHODE



I. PATIENTS :

Notre travail est une étude rétrospective au service de chirurgie plastique, esthétique et brûlés du CHU MOHAMED IV de Marrakech, entre octobre 2007 et octobre 2018, et porte sur 28 patients, traités pour xeroderma pigmentosum. Ils sont tous recrutés par le biais de lettre de référence. Nos patients sont repartis comme suit : 100% des patients ont été hospitalisés, de l'an 2007 à 2018, avec 22.2 % des patients multi-hospitalisés au sein de notre service.

II. MÉTHODE :

A travers une étude rétrospective, durant la période 2007–2018, on a étudié les dossiers de 28 patients ayant un XP et suivis au service de chirurgie plastique, esthétique et brûlés du CHU MOHAMED IV de Marrakech.

Chez nos patients, le diagnostic de XP a été fait en se basant sur les données épidémiologiques et le contexte clinique évocateur avec un ou plusieurs des critères suivants (à défaut d'étude génétique des patients) :

- Notion de consanguinité des parents.
- Notion d'un cas similaire ou plus dans la famille.
- Le début des manifestations à l'occasion d'exposition solaire.
- La photosensibilité cutanée et la photophobie.
- L'état poikilodermie-like.
- Tumeurs cutanéomuqueuses.
- L'atteinte oculaire.
- L'atteinte neurologique.

Les données qui ont servi à l'élaboration de ce travail ont été recueillies à partir des dossiers de ces 28 cas, figurent dans la fiche d'exploitation préétablie à cet effet (annexe 1).



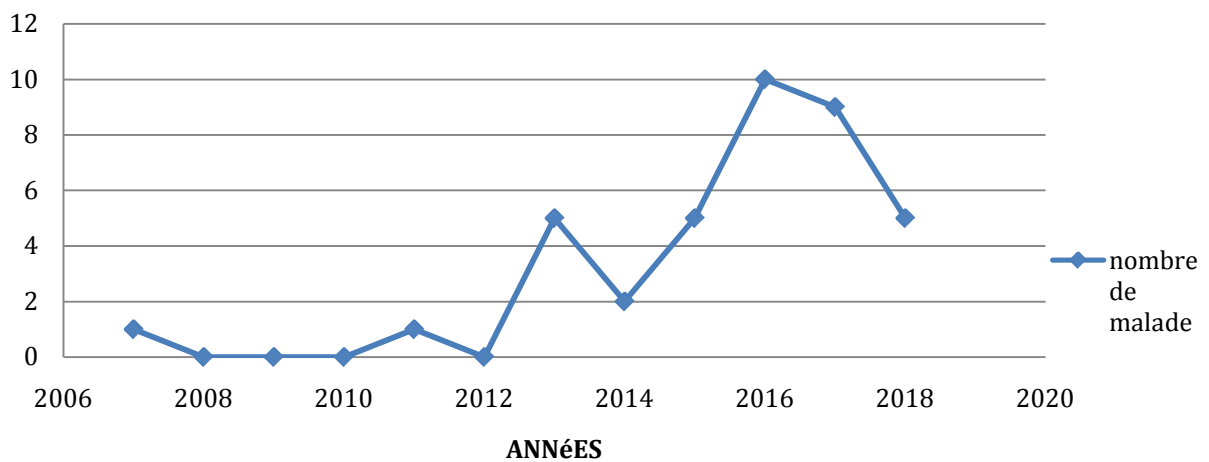
RÉSULTATS



I. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

1. Répartition annuelle :

La fréquence des cas qui ont consulté était variable durant les années étudiées ; ainsi l'année 2016 a enregistré la fréquence la plus élevée, alors qu'entre 2008 ET 2010 on n'a enregistré aucun cas



(Figure1: répartition annuelle des malades.)

2. Fréquence :

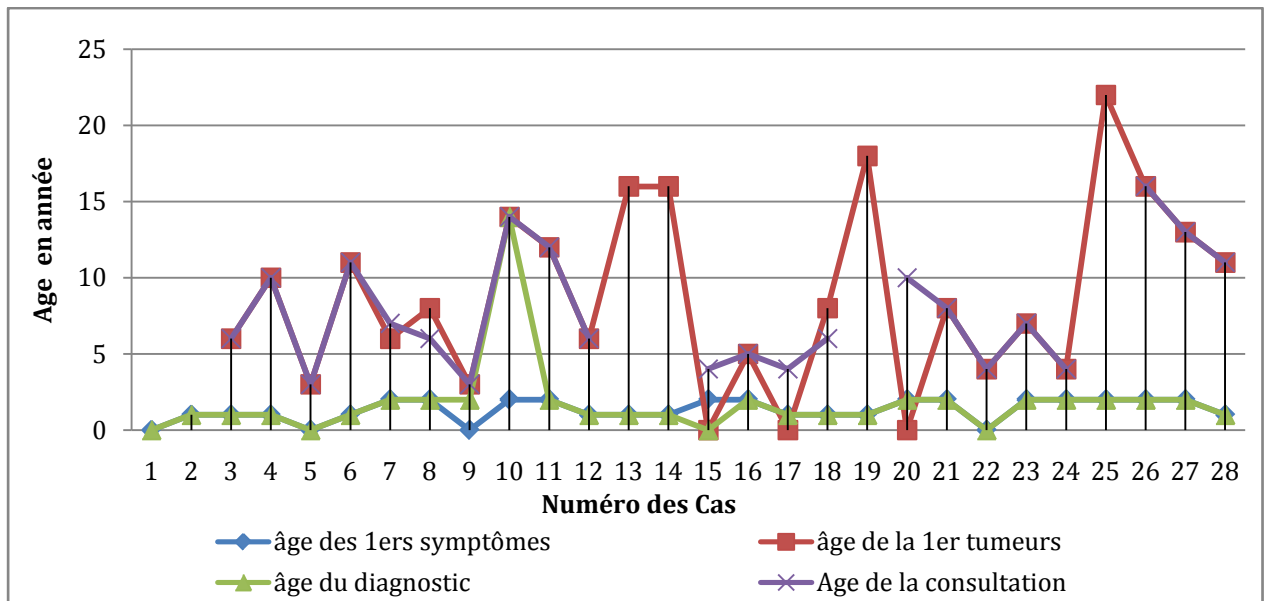
Les admissions en cas de XP du service de chirurgie plastique, esthétique et brûlés du CHU MOHAMED IV de Marrakech était deux patients par an en moyenne.

3. L'âge :

- ❖ La moyenne d'âge des premiers signes cutanés était de 1.41 ans (1 mois-2 ans)
- ❖ la moyenne d'apparition de la première tumeur était de 8,7 ans (3 ans-22 ans).
- ❖ La moyenne d'âge de consultation était de 7,72 ans(3 ans-16 ans).

**Tableau I:la répartition des malades selon l'âge des 1ers symptômes, l'âge du diagnostic
 et l'âge de la 1^{ère} tumeur.**

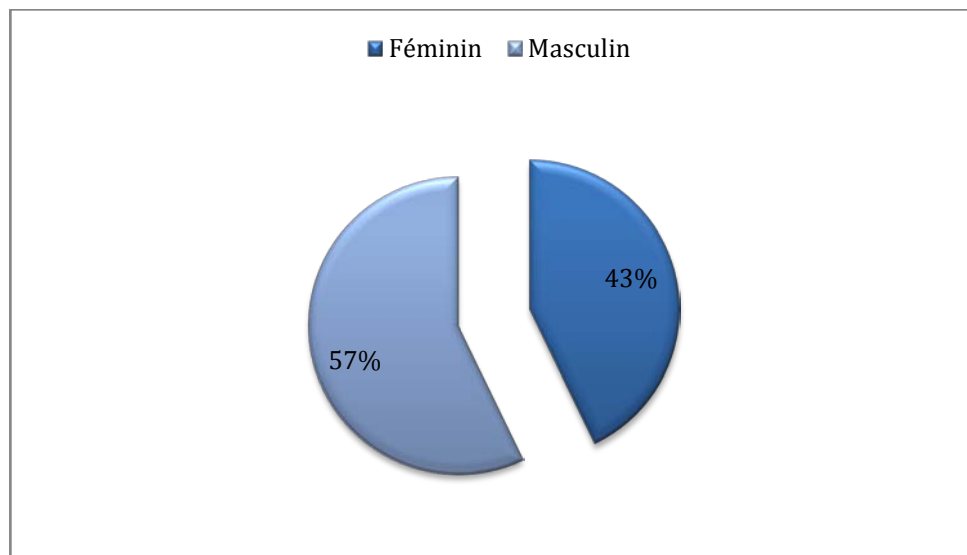
CAS N°	âge des 1ers symptômes	âge de la 1er tumeurs	âge du diagnostic	âge de la consultation	forme clinique
1	1.5	-	1.5		INTERMEDIAIRE
2	1	-	1		INTERMEDIAIRE
3	1	6	1	6	GRAVE
4	1	10	1	10	GRAVE
5	1 mois	3	1 mois	3	GRAVE
6	1	11	1	11	INTERMEDIAIRE
7	2	6	2	7	GRAVE
8	2	8	2	6	GRAVE
9	3 mois	3	2	3	GRAVE
10	2	14	14	14	INTERMEDIAIRE
11	2	12	2	12	variant
12	1	6	1	6	GRAVE
13	1	16	1		INTERMEDIAIR?
14	1	16	1		INTERMEDIAIRE
15	2	4.5	4.5	4	GRAVE
16	2	5	2	5	GRAVE
17	1	3.9	1	4	GRAVE
18	1	8	1	6	GRAVE
19	1	18	1		INTERMEDIAIRE
20	2	10.10	2	10	INTERMEDIAIRE
21	2	8	2	8	GRAVE
22	6mois	4	6mois	4	GRAVE
23	2	7	2	7	GRAVE
24	2	4	2	4	GRAVE
25	2	22	2		variant
26	2	16	2	16	INTERMEDIAIRE
27	2	13	2	13	INTERMEDIAIRE
28	1	11	1	11	INTERMEDIAIRE



(figure 2:la répartition des malades selon l'âge de la 1^{er} symptômes, l'âge du diagnostic et l'âge de la 1^{er} tumeur.

4. Le sexe :

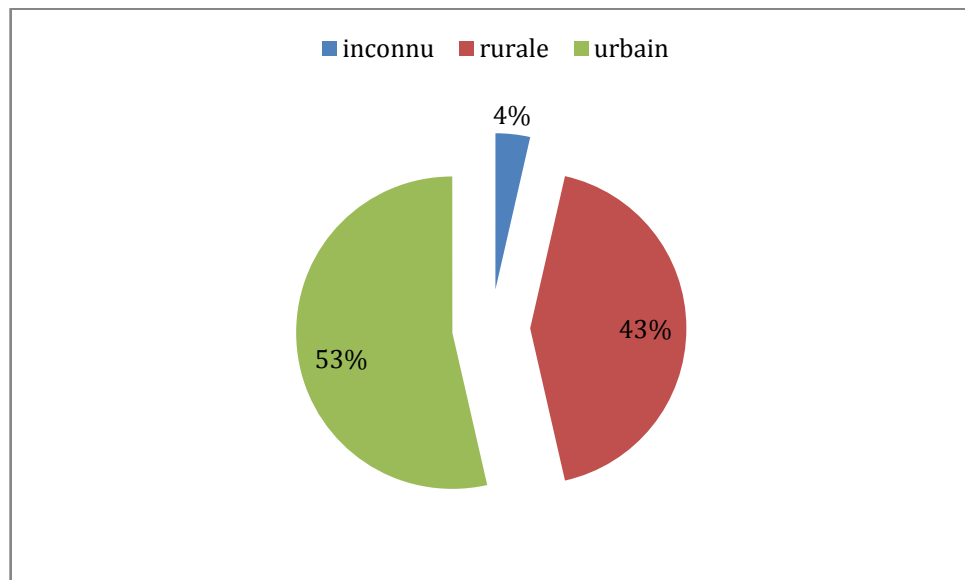
Dans cette étude sont inclus 12cas de sexe féminin avec un pourcentage de 44%et 16cas de sexe masculin, avec un pourcentage de 56%, soit un sexe ratio de 1.33.



(figure 3 :répartition selon le sexe.

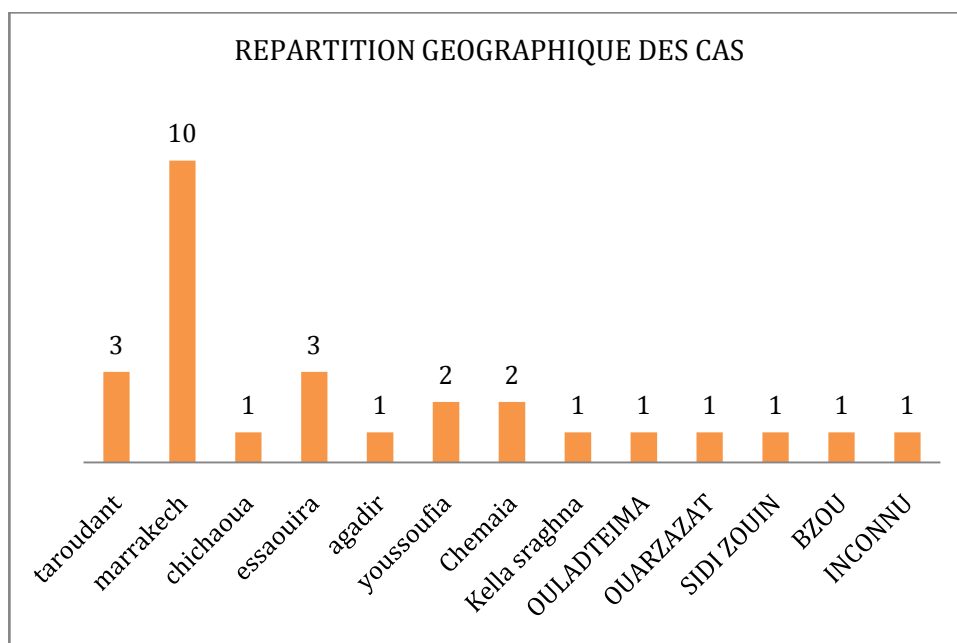
5. Origine:

14 patients inclus dans ce travail étaient d'origine urbaine, 12 étaient d'origine rurale,



(figure 4:la répartition selon l'origine.

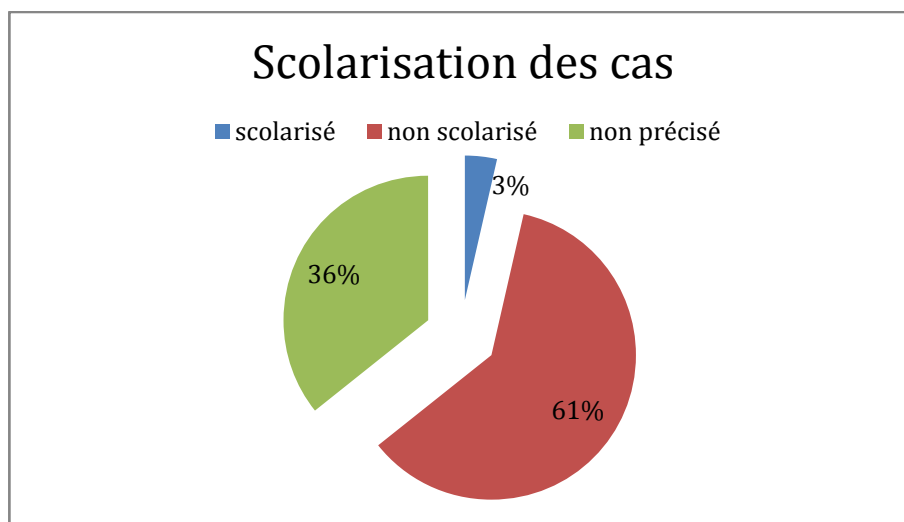
La majorité des patients étaient originaires de Marrakech et de ces régions.



(figure 5 :la répartition selon les régions.

6. La scolarisation :

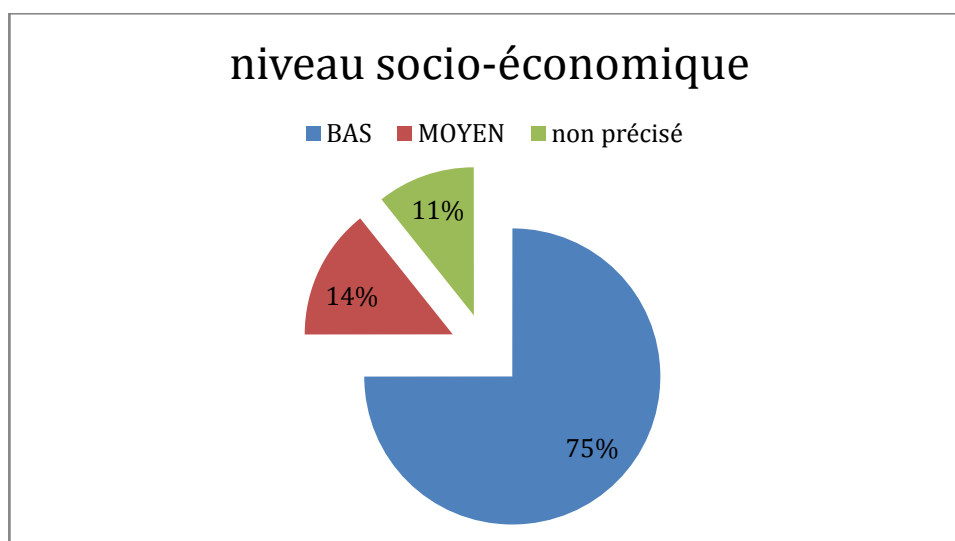
La majorité de nos patients (17 cas) n'était pas scolarisés, contre un seul cas scolarisé (les Heures des cours et le niveau de sa scolarisation ne sont pas mentionnés sur les donnés)



(figure 6:la répartition selon la scolarité.)

7. Le niveau socio-économique :

La plupart des cas (21 patients) étaient de bas niveau socio-économique.

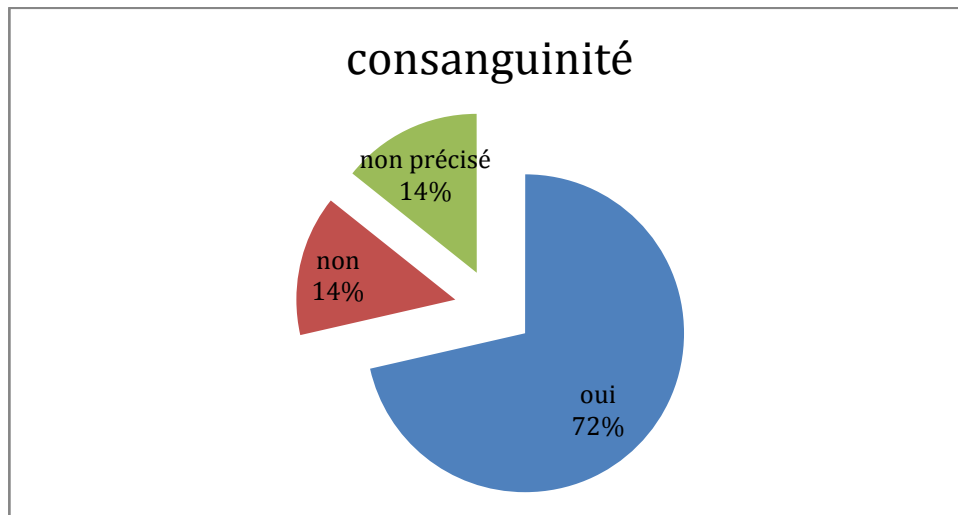


(figure 7:la répartition selon le niveau socio-économique.)

8. Les antécédents :

8.1. Consanguinité :

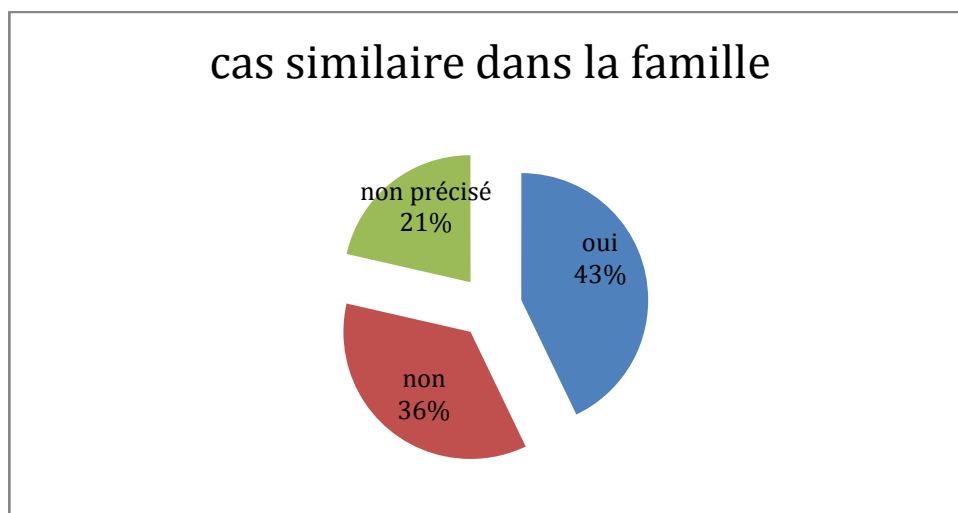
La consanguinité était retrouvée dans 72% des cas (20 cas), elle était du 1er degré chez 9cas, de 2^{ème} degré chez 4cas et de 3^{ème} degré dans un seul cas.



(figure 8:répartition selon la notion de consanguinité.

8.2. Les cas similaires dans la famille :

Cette notion est retrouvée chez 43% de nos malades (12cas).



(figure 9:pourcentage de présence de cas similaire dans la famille.



(figure10 :Deux frères atteint de XP.

8.3. Exposition solaire :

Dans notre étude, la plupart de nos patients ont été exposés au soleil.

La protection solaire par écrans solaire, le port de chapeaux et de lunettes pour la totalité des patients. Le port de combinaison anti-UV par 8 patients.



(figure 11 :malade xp de 4 ans bien habillé. manches longues, pantalon long, gants anti-uv, chaussures à bout fermé et capuche anti-uv avec écran facial transparent, lunettes pour la photophobie[67]

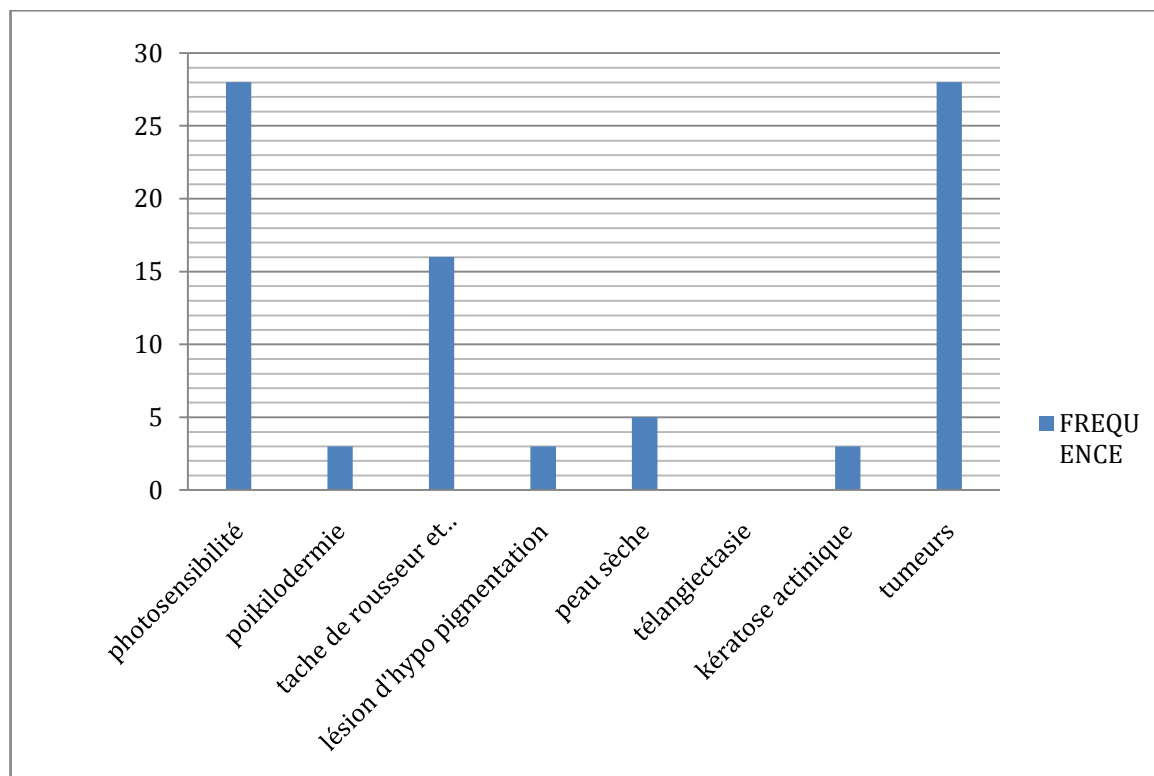
II. PROFIL CLINIQUE :

1. Les manifestations dermatologiques :

1.1. Signes physique :

Tous les malades avaient une atteinte cutanée faite de photosensibilité et divers tumeurs cutanées.

Pour les autres symptômes, étaient décrits dans 16 cas, et répartis de la façon suivante :



(figure 12 :les signes physiques chez nos patients.

1.2. Tumeurs cutanéomuqueuses :

a. NOMBRE DE LESIONS OPEREES :

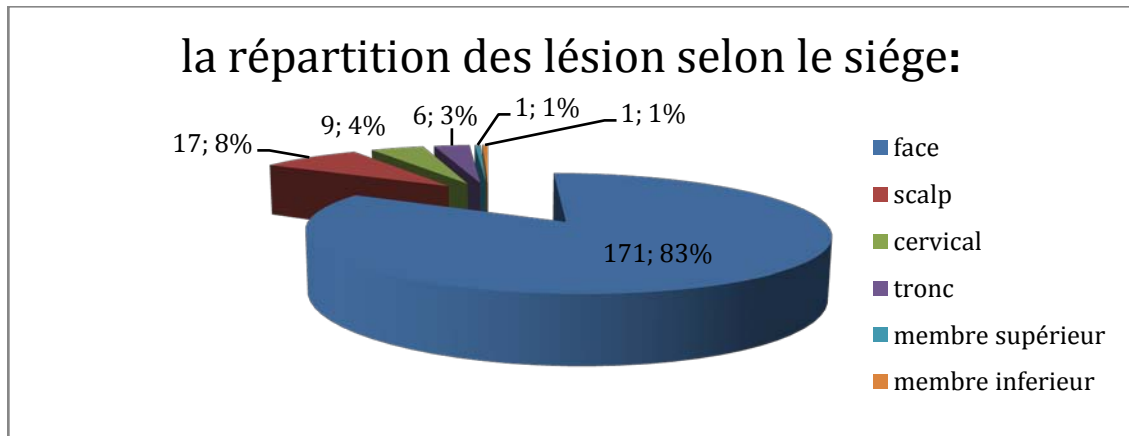
On a recruté 28 patients dans cette étude, ayant présentés 205 tumeurs réparties comme suit :

Tableau II:répartition des tumeurs chez les malades.

NUMERO DU PATIENT	NOMBRE D'acte chirurgical	nombre de tumeur/acte	nombre total de tumeur
1	1	3	3
2	1	2	2
3	1	3	3
4	1	1	1
5	1	1	1
6	1	1	1
7	1	1	1
8	1	7	7
9	5	acte1:5 – acte2:5 – acte3:2 – act4:3 – acte4:3	18
10	3	acte1:11 – acte2:5 – acte3:3	19
11	2	acte1:16 – acte2:7	23
12	1	8	8
13	1	5	5
14	1	4	4
15	2	acte1:4 – acte2:3	7
16	1	7	7
17	2	acte1:7 – acte2:5	12
18	1	9	9
19	1	7	7
20	3	acte1:6 – acte2:5 – acte3:1	12
21	1	8	8
22	1	12	12
23	1	9	9
24	1	1	1
25	1	13	13
26	1	3	3
27	1	2	2
28	1	7	7

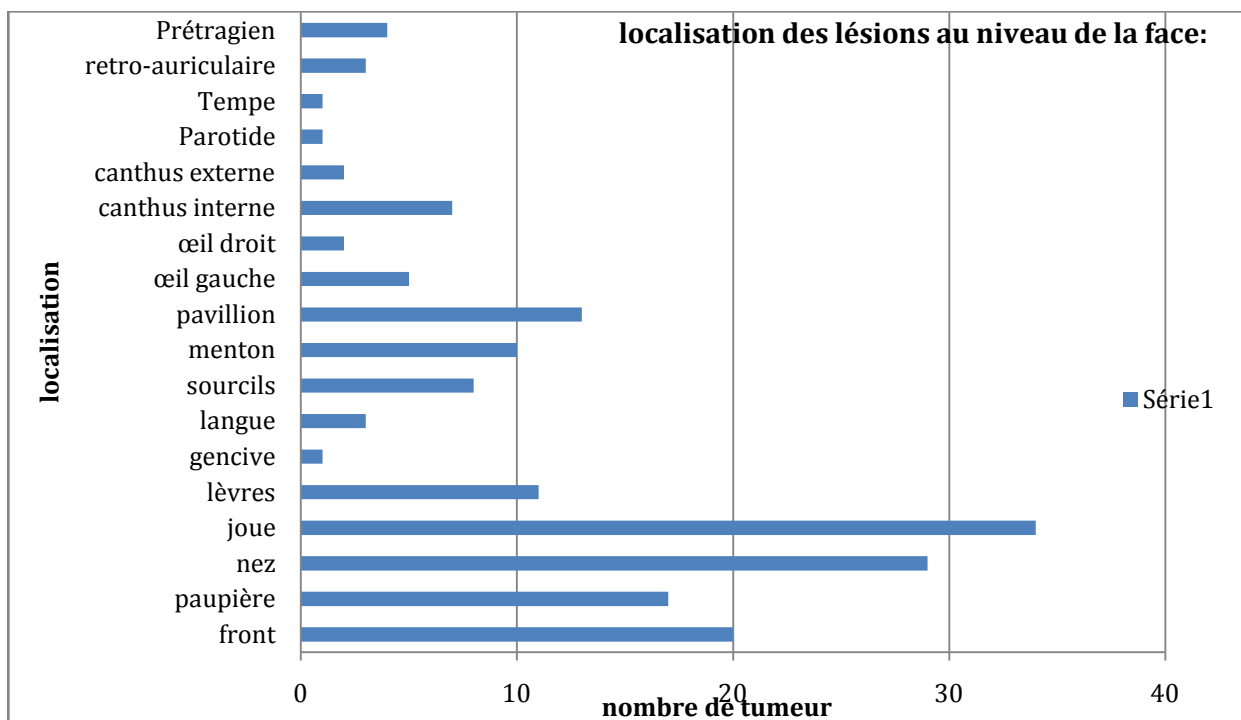
b. SIEGE :

Les lésions intéressent pratiquement toutes les unités de la face à des proportions différentes, le scalp, le cou, le tronc et les membres supérieurs et inférieurs avec une prédominance faciale de 83%.



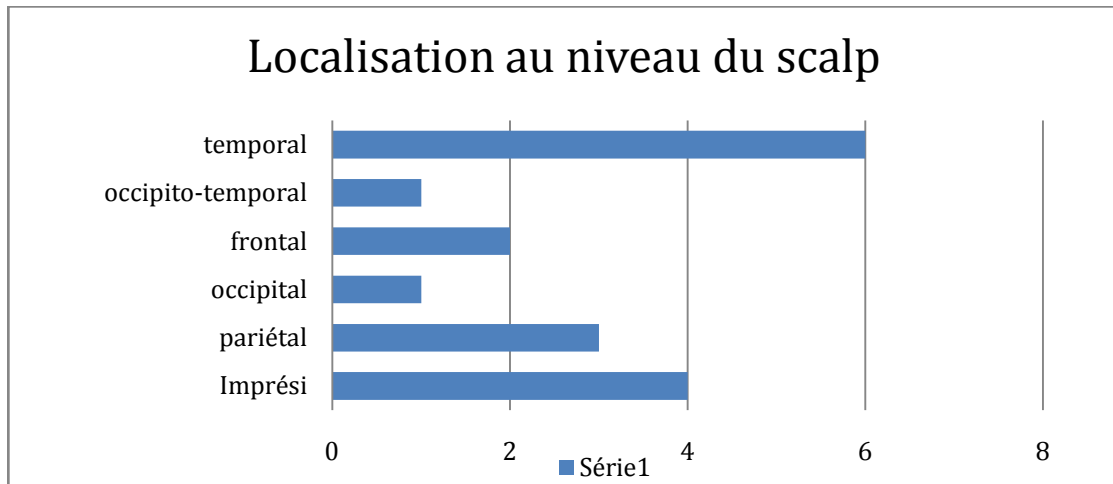
(figure 13: pourcentage selon le siège.

b.1. AU NIVEAU DE LA FACE :



(figure 14: localisation des lésions au niveau de la face.

b.2. AU NIVEAU DU SCALPE :

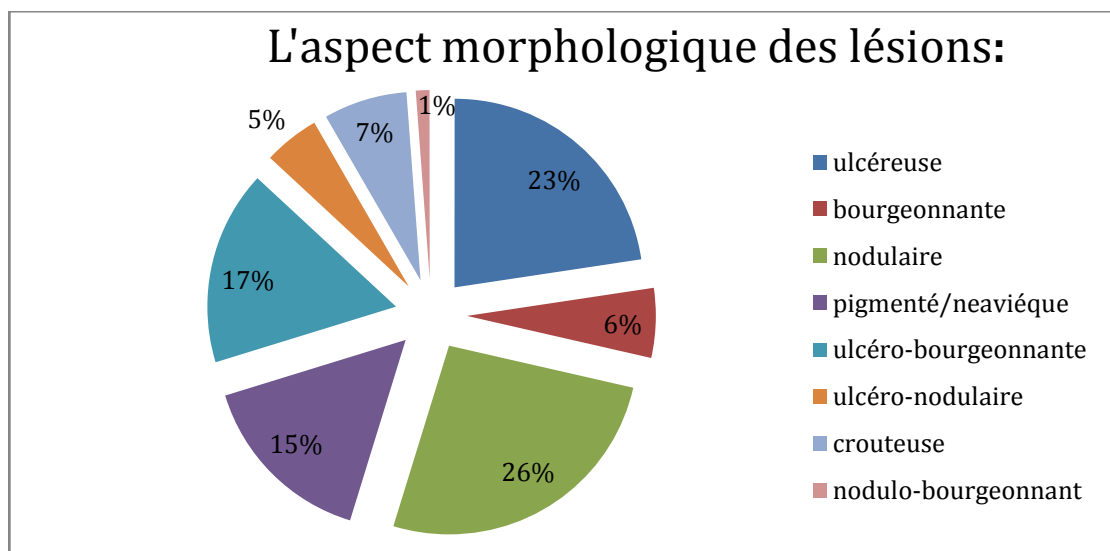


(figure 10:localisation au niveau du scalp.)

c. ASPECT MACROSCOPIQUE :

Dans 78 des tumeurs décrites (41%) on trouve :

L'aspect macroscopique est dominé par les lésions nodulaires dans 26% des cas, suivies par les lésions ulcéreuses dans 23%, puis par les lésions ulcéro-bourgeonnante dans 17% des cas, suivent les lésions pigmentées par un pourcentage de 15%, crouteuses 7%, bourgeonnantes 6%,ulcéro-nodulaires 5% et enfin nodulo-bourgeonnantes ne représente que 1%.



(figure 16:répartition des aspects morphologiques des lésions.)

1.3. L'atteinte ganglionnaire clinique :

Lors de cette étude 4 patients ont présenté des adénopathies cervicales palpables bilatérales.

2. Manifestation ophtalmologique :

La photophobie était mentionnée chez 3 malades de la série.

L'examen ophtalmologique spécialisé a été systématiquement demandé pour l'ensemble des patients de la série,

L'examen ophtalmique était normal chez 6 cas, 18 cas présentaient une atteinte ophtalmologique mais de sévérité variable.

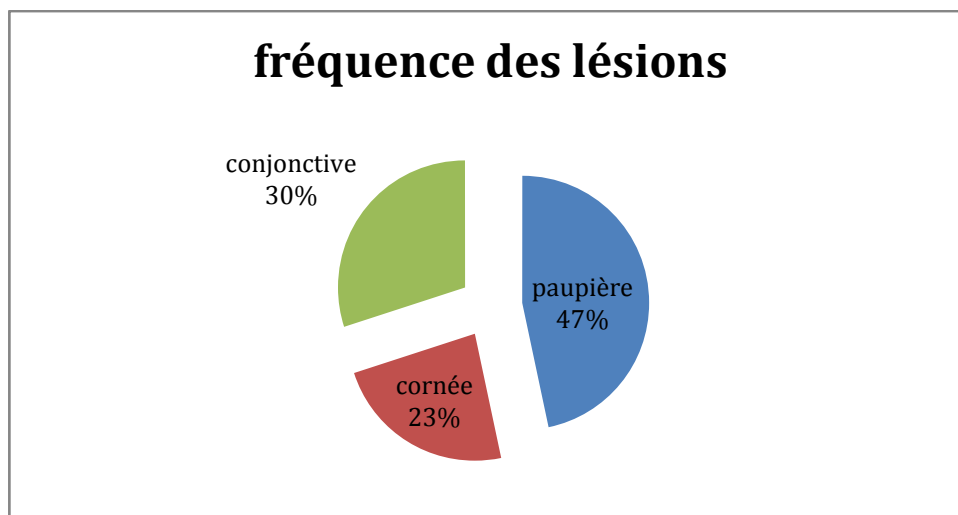
Les autres cas (2 CAS) n'avaient pas d'informations précises

Tableau III:les manifestations ophtalmologiques chez les malades.

	paupière	conjonctive	cornée	photophobie	AUTRE
cas 1	-	rougeur et ulcérations multiples	opacification bilatéral	-	
cas 2	ectropion	ulcération 0.5cm 1/3 externe	-	-	
cas 3-4-5	-	-	-	-	NORMAL
cas 6	Tumeur (CBC)	rougeur	opacification cornéenne droite	-	
cas 7					IMPRECI
cas 8				-	NORMAL
cas 9	Tumeur(CE)	non	non	-	
cas 10	Tumeurs (CE-CBC)	NON	NON	-	
cas 11	Tumeur (CE)	prolifération bénigne	prolifération bénigne	-	
cas 12	-	Tumeur conjunctivo-cornéene OG(TEMPORAL ET NASAL)OD(NASAL)		-	
cas 13	ectropion	épithélialisation de conjonctive	-	-	
cas 14				-	NORMAL
cas 15	-	Tumeur conjonctival suspecte au niveau de L'OD	-	Oui	
cas 16	Tumeur (kératose sénile)	non	non	-	
cas 17	Tumeur(CE)	non	non	-	
cas 18		Conjonctivite gauche	opacificationCornéenne (OD:infiltration temporal;OG:infiltration central)	Oui	

Tableau IV:les manifestations ophtalmologiques chez les malades. «suite»

	paupière	conjonctive	cornée	photophobie	AUTRE
cas 19	Tumeur(CBC)	non	cataracte bilatéral/opacification cornéenne	-	
cas 20	Tumeur(?)	non	non	-	
cas 21	ectropion tarsale Inferieur gauche	non	opacification cornéenne gauche (cécité)	-	
cas 22	Tumeur(CBC) ulcéro-bourgeonnante infecté	Conjonctivite Gauche	-	oui	
cas 23	Tumeur(CBC)			-	
cas 24					IMPRECI
cas 25	Tumeur(CBC)			-	
cas 26				-	NORMAL
cas 27				-	NORMAL
Cas 28			Opacification bilatéral avec néovascularisation		



(figure 17: pourcentage des lésions oculaires selon la localisation.)

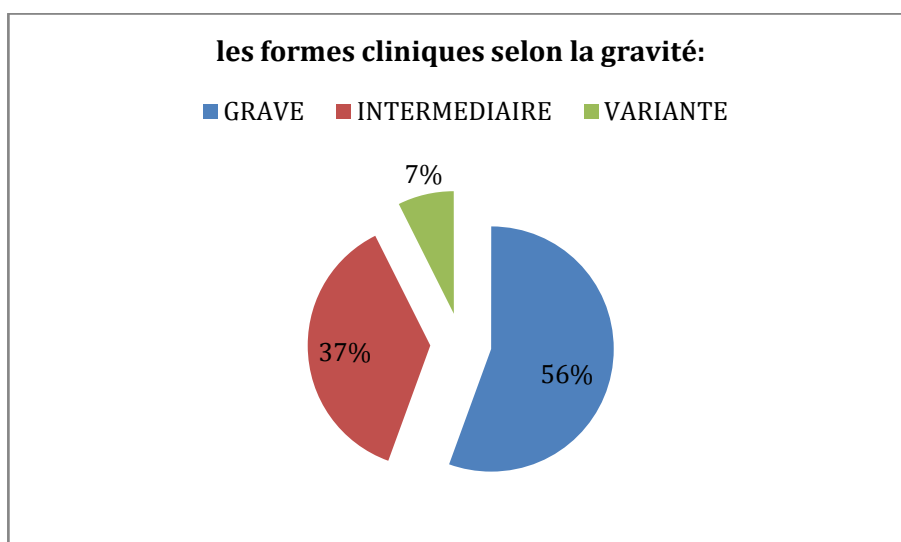
3. Les manifestations neurologiques :

Pas d'atteinte neurologique trouvée dans l'examen clinique

4. Les formes cliniques :

La forme grave est la plus fréquente chez les malades de la série.

(cf. Fiche d'exploitation pour voir la classification des XP en fonction de la gravité)



(figure 18: les formes cliniques selon la gravité.)

III. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

la nature histologique des tumeurs cutané-muqueuses, tout type histologique confondu, étaient rapportées dans 86.8% des tumeurs.

L'âge moyen d'apparition de la 1ère tumeur cutanée, tout type histologique confondu, était de 8,7 ans avec un intervalle d'âge allant de 3ans à22 ans.

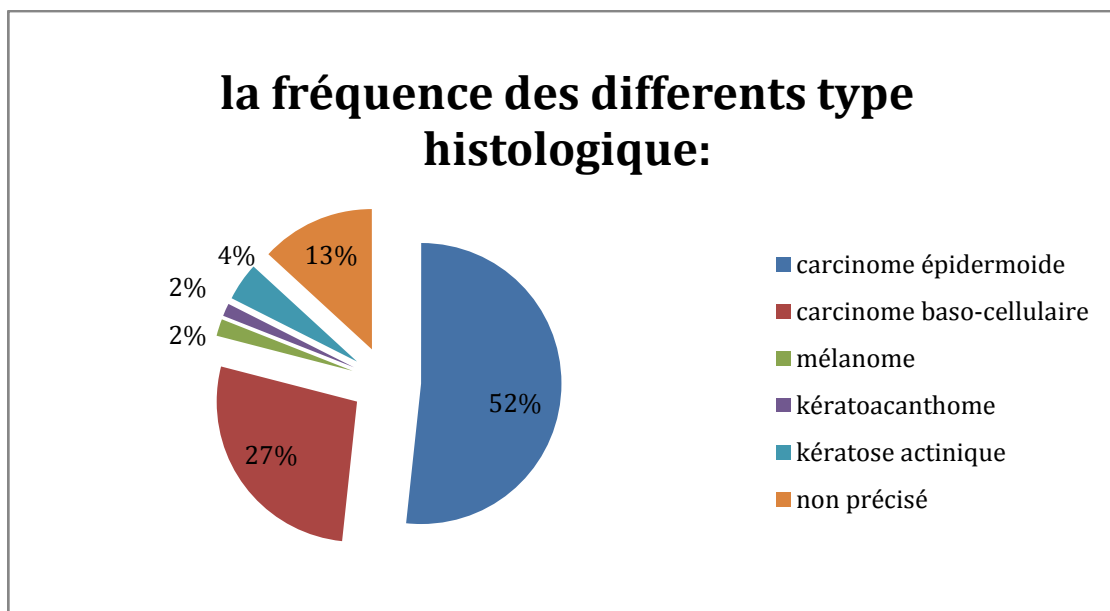
Les tumeurs malignes sont dominées par les carcinomes épidermoïdes 52% avec une prédominance bien et moyennement différencié et infiltrant. Suivi par les carcinomes baso-cellulaires 27%, mélanome 2%.

Les tumeurs bénignes :kératoachanthome 2%

Lésions pré néoplasique : kératose actinique 4%

Tableau V:la répartition des types histologiques chez les malades.

patient numéro:	type histologique:	Nombre de tumeur
4	mélanome	1
6	carcinome épidermoïde peu différencié infiltrant	1
7	kératoacanthome	1
8	carcinome épidermoïde peu différencié infiltrant	6
	carcinome baso-cellulaire	1
9	kératose actinique	1
	carcinome épidermoïde bien différencié infiltrant kératinisant	17
10	carcinome épidermoïde moyennement différencié et infiltrant	12
	carcinome baso-cellulaire	5
	kératoacanthome	2
11	carcinome épidermoïde	22
	Kératose sénile	1
12	carcinome épidermoïde bien à moyennement différencié	8
16	carcinome épidermoïde bien différencié infiltrant	3
	carcinome baso-cellulaire superficiel	1
	kératose sénile	3
17	Carcinome épidermoïde	11
	mélanome lentigine	1
18	Carcinome baso-cellulaire infiltrant	4
	carcinome épidermoïde peu différencié infiltrant	5
19	Carcinome baso-cellulaire	7
20	carcinome baso-cellulaire sclérodermiforme	7
	carcinome épidermoïde moyennement différencié et infiltrant	6
21	carcinome épidermoïde moyennement différencié et infiltrant	8
22	carcinome épidermoïde moyennement différencié et infiltrant	2
	carcinome épidermoïde acantholytique	1
	carcinome baso-cellulaire sclérodermiforme	5
	mélanome nodulaire lentigine	1
	Kératose sénile	3
23	carcinome baso-cellulaire	8
	kératose sénile	1
25	carcinome baso-cellulaire solide	12
	Carcinome épidermoïde	1
26	carcinome épidermoïde bien différencié et infiltrant	3
28	carcinome baso-cellulaire	6
	mélanome	1
1/2/3/5/13/14/15/24/27	Non précisé	27



(figure 19:la fréquence des différents type histologique.

IV. LE PROFIL PARA CLINIQUE :

Ils rentrent dans le cadre de la recherche d'une anémie, de la nature histologique d'une tumeur ou de son bilan d'extension.

1. Examens biologique :

- La NFS a montrée une anémie ferriprive chez 2 malades.
- Le reste des examens ont été normaux.

Tableau VI:les bilans demandé chez les malades.

	NOMBRE DES MALADES
NFS-BILAN D'Hémostase	22
IONOGRAMME	9
CPR/VS	3
PROTÉINURIE	2
Glycémie	3
GROUPE	3
NON Précisé	5

2. Examens radiologique :

- La radiographie thoracique a été réalisée chez 2cas elle n'a montré aucune anomalie.
- L'échographie des adénopathies cervicales a été réalisées chez 4cas:
 - Cas 10 :hypotrophie thyroïdienne;2nodules thyroïdien classés TIRADS 2 a droit et 3 a gauche;absence d'ADPs cervicale
 - Cas12 :ADPs cervicals jugulo-carotidiennes bilatérales inflammatoires
 - CAS22 : ganglions cervicaux bilatéraux infra-cm inflammatoires
 - CAS 25:ADPs cervicals de type inflammatoires
- L'échographie oculaire OG chez 1 seul cas : normal
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne chez 6 malades:normal
- TDM facial :
 - Cas 6 : processus lésionnel de la partie ANT de l'orbite droit englobent la moitié ANT du globe oculaire avec infiltration de l'insertion des muscles oculomoteurs,
 - Cas 13::processus lésionnel de la fosse nasale gauche infiltrant localement avec lyse osseuse
 - Cas 14 :lésion tissulaire des parties molles en regard du canthus interne gauche sans envahissement loco-régional
 - Cas 17 :Tumeur des parties molles latéro-facial droite de 5cm infiltrant le lobe parotidien superficiel adjacent évoquent une dégénérescence maligne
 - Cas 19 : volumineux processus tumoral palpébro-jugal droit envahissant le sinus maxillaire droit avec probable envahissement de la cavité orbitaire droite.
 - Cas 21 :TDM ORBITAIRE:épaississement palpébrale gauche sans infiltration de la graisse intra-conique ;BLONDEAU scanner:lésions cutanées nodulaires diffuse associés a des lésions infiltrante spécialement de la paupière gauche

➤ TDM cérébrale :

- Cas 12 : processus pariétal du scalp droit hypervascularisé sans atteinte osseuse ou extension intra-cranienne.

➤ IRM Cérébrale :

- Cas 8 : CEREBRO-CERVICAL:complexe GG-tumoral(latéro-cervical) gauche avec infiltration loco-régional,

3. Tests génétiques :

N'ont été faits chez aucun cas.

4. Biopsies tumorales :

- Biopsie cutanée partielle pour 7 malades devant la grande taille de la tumeur.
- Le reste de nos patients ont bénéficiés d'une biopsie exérèse au bloc opératoire en respectant une marge de 2 mm.

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

1. Mesures préventives :

La photo protection topique et vestimentaire a été recommandée dans tous les cas (combinaison, chapeau et lunette).

2. Traitements chirurgicaux :

2.1. TYPE D'ANESTHÉSIE :

Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. 100% des patients étaient opérés sous anesthésie générale.

2.2. EXÉRESE TUMORALE :

Avant toute exérèse, le patient en décubitus dorsal. On dessine les limites d'incision avec du bleu de méthylène. On utilise la Bétadine comme solution de badigeonnage.

2.3. Marge d'exérèse:

L'acte chirurgical a consisté en une exérèse périphérique ou complément d'exérèse de la tumeur avec des marges latérales de 0.5cm à 3cm et en fonction du type histologique(les EBC et épidermoïde :0.5 à 1cm en fonction de la taille et de la localisation, de 1 à 3cm pour les mélanomes en fonction de l'indice de BRESLOW).

a. L'exérèse en profondeur :

Dans notre série l'exérèse en profondeur avait emporté l'hypoderme dans tous les cas :

- Les muscles profonds chez 2cas avec tumeurs latéro-cervicales.
- Le cartilage 15 tumeurs du pavillon de l'oreille et 25 tumeurs nasales.
- Le périoste pour 1 tumeur palpébrale et 1 tumeur nasale(touchant l'os maxillaire et les os propre du nez).

b. Les organes emportés au cours de l'exérèse :

- la parotidectomie : était une parotidectomie superficielle conservatrice du nerf facial pour 1 cas.
- L'exentération : pour 2 cas,une au service d'ophtalmologie.
- Pavillon de l'oreille : amputation de 1 /3 du pavillon chez 1 cas
- Pyramide nasale chez 1 cas.

c. Le curage ganglionnaire :

Dans notre série, le curage ganglionnaire a été réalisé chez 1 patient présentant un carcinome épidermoïde peu différencié infiltrant, devant la présence d'adénopathies cervicales avec parotidectomie superficielle.

Toutes les pièces d'exérèses étaient envoyées pour étude anatomopathologique, afin de confirmer le diagnostic et d'étudier les marges d'exérèse.

2.4. RECONSTRUCTION DE LA PERTE DE SUBSTANCE :

La reconstruction a été immédiate dans 150 tumeurs et différé pour 55 tumeurs.

Les moyens de couverture :

a. la cicatrisation dirigée :

Utilisée pour 27 tumeurs, localisées loin des orifices.

b. La suture directe :

La fermeture par suture directe de la perte de substance (PDS) a concerné 117 tumeurs.

c. Les greffes cutanées :

Les greffes cutanées ont été utilisées pour 59 tumeurs au niveau de la face et du scalp.

- Il s'agissait de peau totale pour 30 tumeurs (prélever au niveau inguinal).
- Peau semi épaisse :19 tumeurs.
- Peau mince : 10 tumeurs.
- le site de prélèvement était au niveau de la cuisse et une mise en place de prothèse d'expansion a capacité de 600cc au niveau de la paroi latéro-thoracique gauche a été utilisé chez un seul cas pour excision couverture de toute la peau du visage.

d. Les lambeaux :

Utilisé dans 3 cas :

Deux Lambeaux musculaires temporaux dans 2 cas d'exentération oculaire, lambeau d'avancement du scalp pour une tumeur de cuir chevelu.

2.5. EXERESSES PREVENTIF :

Exérèse en unité esthétique du visage puis greffe cutanée réalisée chez 3 cas.

3. Traitement adjuvant:

Ni la chimiothérapie ni la radiothérapie n'ont été indiqués dans notre série.

VI. LE SUIVI ET L'ÉVOLUTION :

1. Suivi post-opératoire :

- Antibiothérapie : amoxicilline acide clavulinique 1gx3 par jour et Antalgique : codoliprane 1cpX3 par jour
- Pansement pro inflammatoire a base de tulle gras vaseliné et fucidine au niveau des pertes de substances menées en cicatrisation dirigées jusqu'à récupération des résultats anapath.
- vitaminothérapie
- fer.

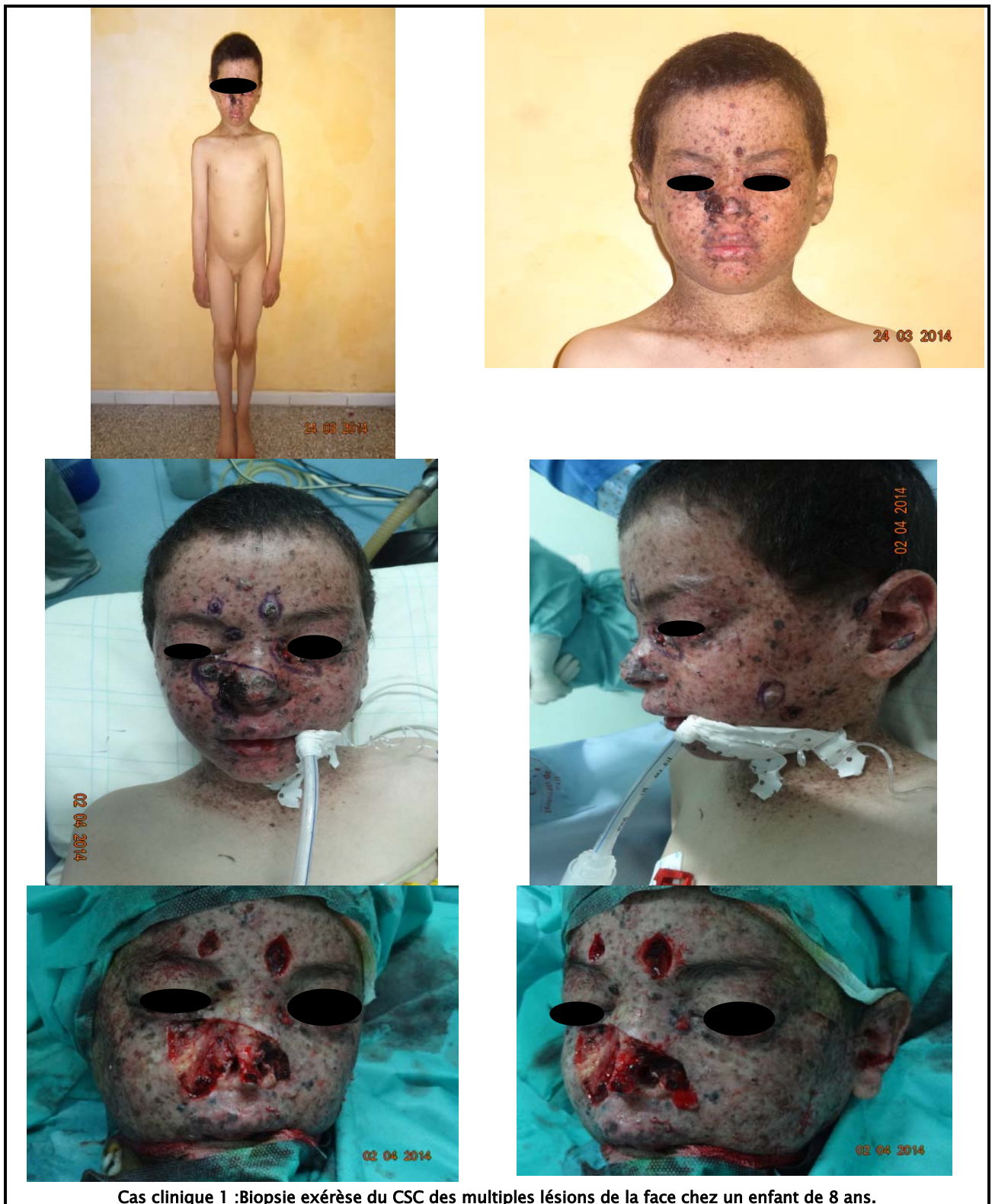
2. L'évolution :

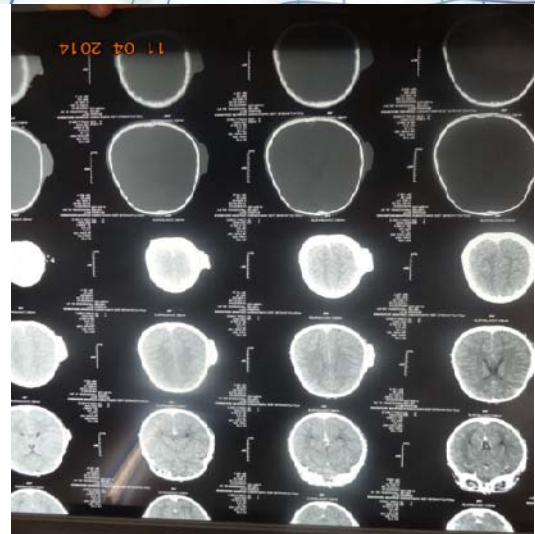
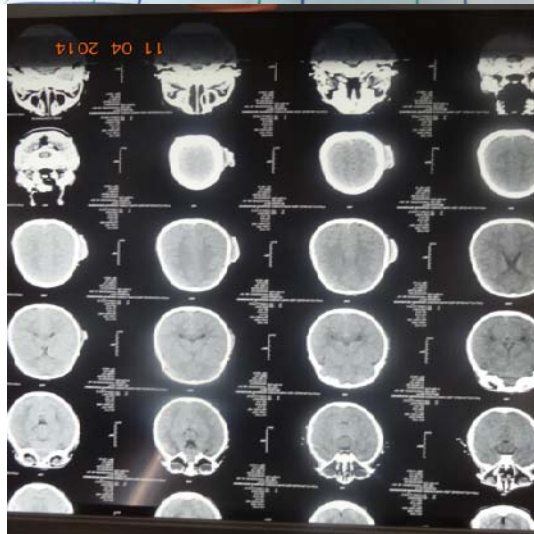
- La récurrence et apparition de nouvelles lésions au niveau du visage et de tout le corps chez 10 cas.
- CAS 15/Cicatrisation complète de la face
- Une cécité par envahissement oculaire a été notée dans 8 cas (CAS 1/6/11/18/21/19/22/28)
- CAS17/ peau hypo pigmentée en regard de la région temporal gauche/placard disgracieux en regard de la zone greffe
- CAS 8/reprise thérapeutique
- Les CAS num 1/2/3/4/5/6/7/13/14/16/19/21/23/25/26/27 : ont été perdus de vue (15 cas).



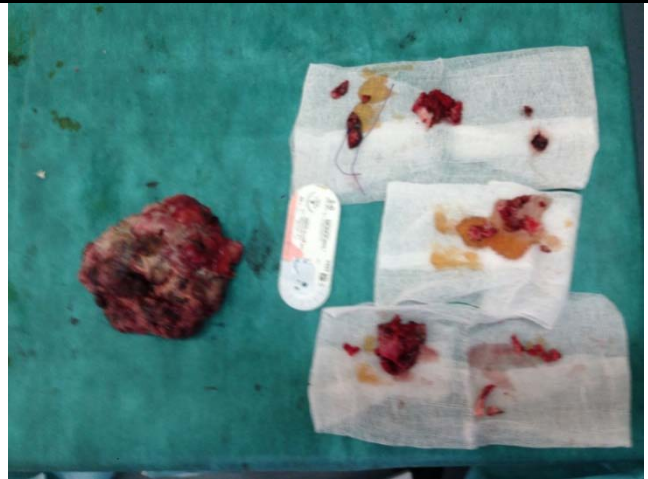
CAS CLINIQUE



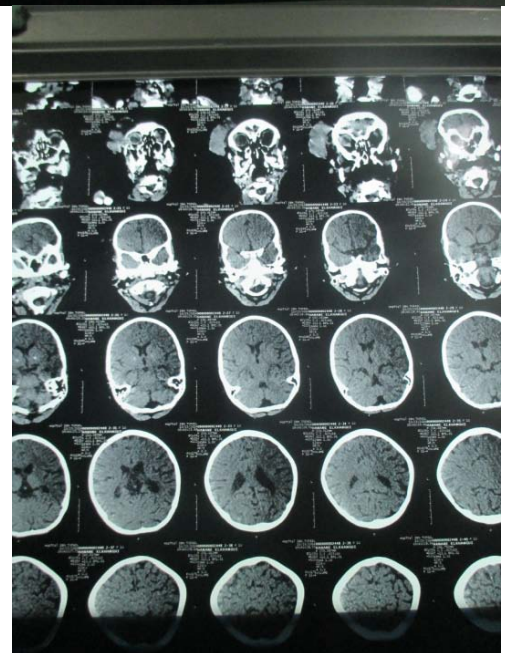
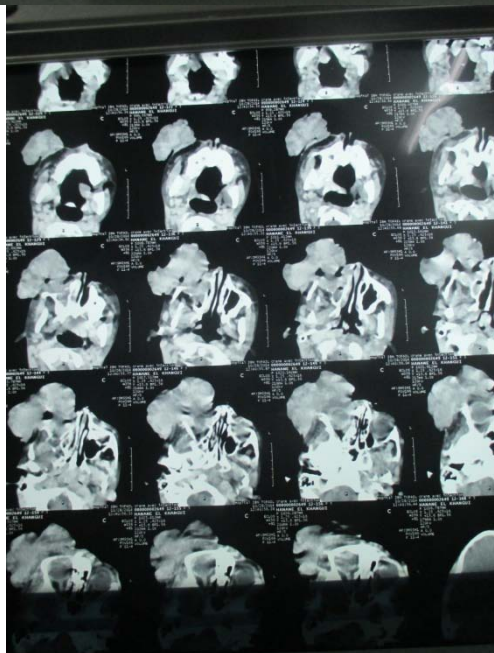
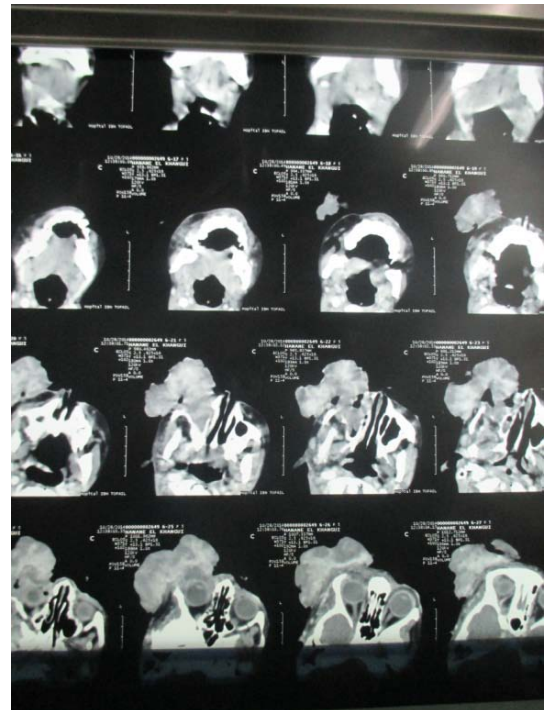
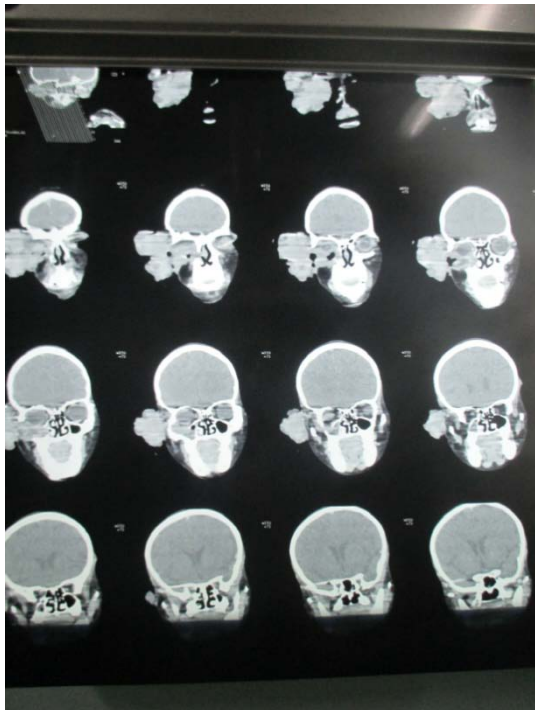




Cas clinique 2 : exérèse du CSC de multiples tumeurs de la face et du scalp avec greffe de peau semi épaisse chez un enfant de 8 ans.
TDM CÉRÉBRAL: processus pariétal du scalp droit hyper vascularisé sans atteinte osseuse ou extension intracrânienne



Cas clinique :A ;exentération oculaire et exérèse de multiple tumeurs de la face à l'âge de 10 ans avec reconstruction par cicatrisation dirigé puis lambeau cutané .



B ;TDM : volumineux processus tumoral palpébro-jugal droit envahissant le sinus maxillaire droit avec probable envahissement de la cavité orbitaire droite.



C :récidive de multiples lésions tumorales au niveau de la face et cervicale postérieur a l'âge de 13ans.





Cas clinique 3 : exérèse de tumeur frontale de CSC avec une greffe de peau semi épaisse de la face interne de la cuisse droite chez un enfant de 5 ans.

Exérèse des autres tumeurs de la face de CSC, CBC et de kératose sénile et fermeture par des points séparé.



Cas clinique 4 :exérèse de multiples tumeurs de la face de CSC et de prolifération bénigne chez une patiente de 26 ans



Cas clinique5 :patiente de 17 ans présentant des tumeurs du nez ulcero-bourgeonnante de la pointe du nez et aile gauche , prétragienne droite , de la langue - pointe.





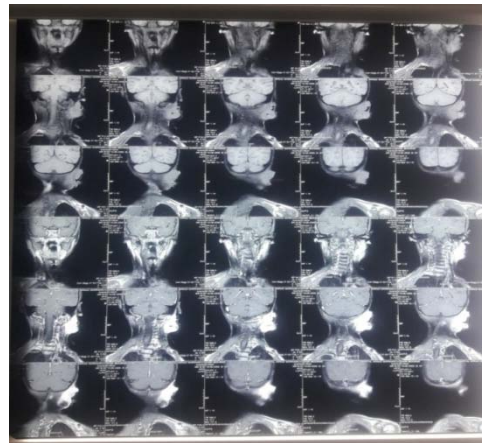
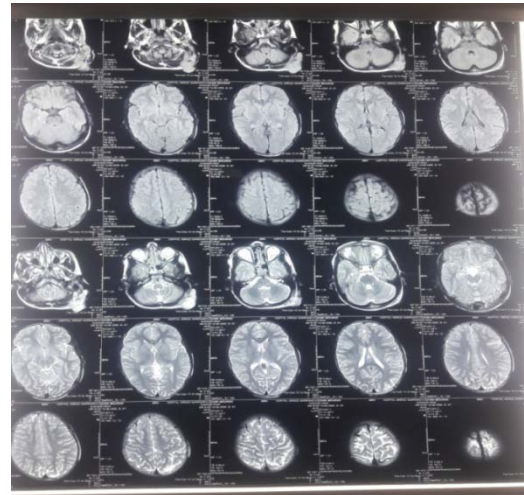
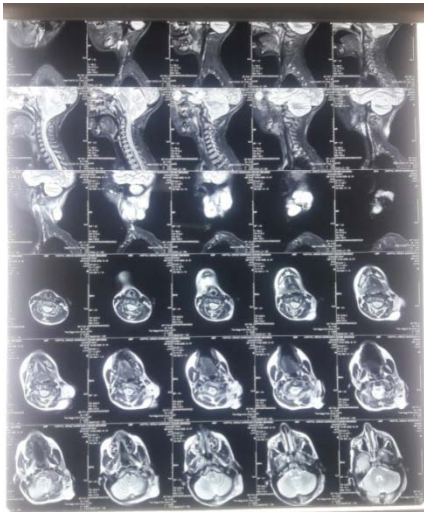
Cas clinique 7:exérèse du CSC du scalp(occipital;temporal;supra-sourciliaire gauche)avec greffe de peau semi épaisse chez un enfant de 9 ans .



Exérèse du CSC des tumeurs occipitale, supra sourcilière, jugale et du CBC du nez avec greffe frontale de peau semi épaisse et fermeture par des points séparés pour les autres lésions.



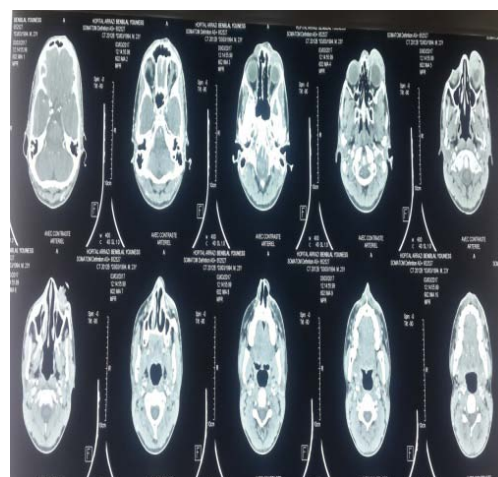
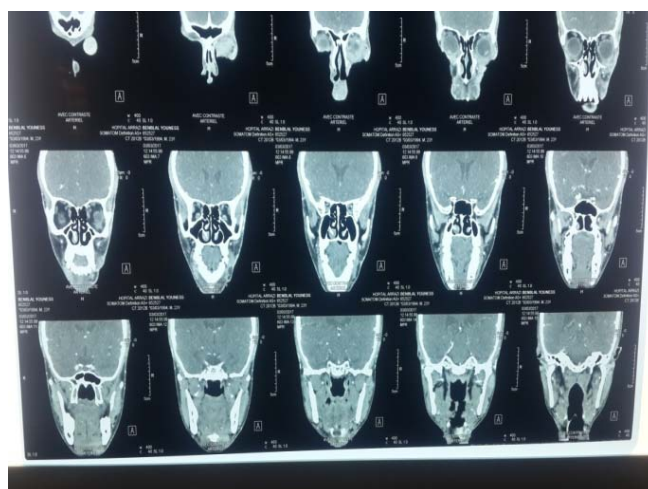
Complément d'exérèse du CSC de la tumeur occipitale et greffe .



IRM CEREBRO-CERVICAL: complexe GG-tumoral(latéro-cervical)gauche avec infiltration loco-régional.



Cas clinique 8 : exérèse chirurgicale e(emportant le globe oculaire en monobloc gauche) du CSC chez un adulte de 23 ans.(reconstruction par un lambeau musculaire)



TDM FACIAL: processus lésionnel de la partie antérieure de l'orbite droit englobant la moitié antérieure du globe oculaire avec infiltration de l'insertion des muscles oculomoteurs,



Cas clinique 9 :mélanome in situ jugale chez un enfant de 10 ans.



Cas clinique 10: biopsie exérèse du CSC (joue droite+ paupière inf droite+ lèvres sup + joue gauche + paupière inf gauche) et du CBC (nez+ sillon NG gauche) avec greffe de peau total palpébrale et fermeture directe des autres lésions



biopsie exérèse du CSC de multiple lésions de la face(nez ,lèvre supérieur,prétragien)et CBC(palpébral) avec greffe de à l'âge de 15ans.



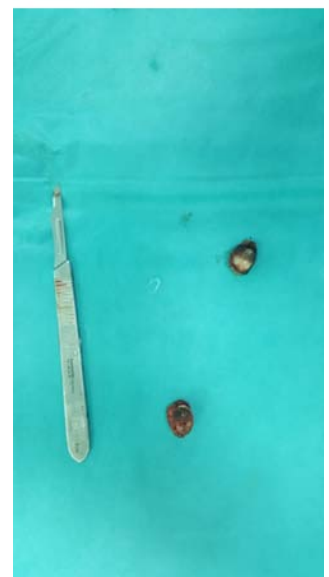
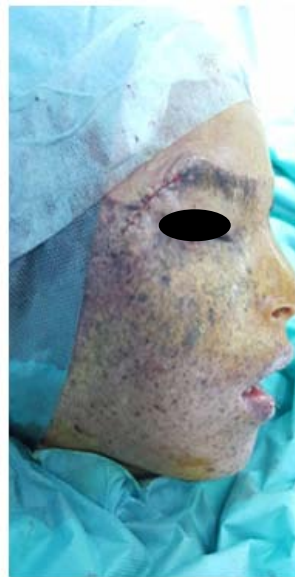
exérèse du CSC au niveau frontal et prétragien avec greffe de peau semi épaisse.
Et libération plus greffe de l'ectropion palpébral droit.



exérèse tumeur sous mandibulaire gauche : CSC avec greffe de peau semi épaisse.



Cas clinique 11 :biopsie exérèse de multiple lésions de la face du CSC avec greffe de peau mince.chez un enfant de 4 ans.



Biopsie exérèse du CSC de lésions tumorales(sourcil droit et lèvres inférieures) avec suture directe



Cas clinique 12 :biopsie exérèse de multiples lésions tumorales de la face avec fermeture directe chez un enfant de 6 ans.



Cas clinique 13 : Exérèse chirurgicale CBC au niveau de la pointe du nez et narinaire droite , lésion dégénérative avec surcharge mélanique de la lésion jugale gauche et mélanome canthale chez un patient de 17 ans.



Reprise de marges + Greffe de peau mince reprise des marges 1 cm au niveau du canthus externe 0.5 cm au niveau de la tumeur jugal gauche et narinaire.



DISCUSSION



I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE DE LA PEAU :

La peau est composée de trois couches : L'hypoderme, le derme et l'épiderme ; elle a une double origine illogique l'épiderme se développe à partir de l'ectoblaste superficiel et le derme qui provient du mésoblaste sous jacent [1, 2].

1. Épiderme[1]

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

- Le périderme, couche superficielle de cellules aplaties ;
- La couche basale.

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

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

- La couche germinative ou couche basale : qui continue à donner des cellules. Cette couche forme des crêtes et des sillons que remplit le mésoblaste sous-jacent (au niveau des doigts, ces sillons, plus profonds, déterminés génétiquement forment les empreintes digitales !!).
- La couche de Malpighi : est constitué de cellules polyédriques de grande taille attachée par des tight-junctions.
- La couche granuleuse : dont les cellules contiennent de la kératine et dont le noyau commence à disparaître.
- La couche cornée : qui forme la couche squameuse, résistante et superficielle de l'épiderme, constituée de plusieurs couches de cellules mortes, resserrées, chargées de Kératine.

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

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

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

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

2. Derme [1]

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

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

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

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

3. Les annexes [2]

3.1. Les follicules pileux:

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

Le follicule pileux apparait d'abord comme un petit amas de cellules ectodermiques, le germe du poil, dans la couche basale de l'épiderme primitif bistratifié. Il est admis que les germes des poils sont induits par le derme sous jacent.

Ils prolifèrent pour former un cordon, le bourgeon pileux, qui s'enfonce dans le derme dans celui-ci, la pointe du bourgeon pileux s'étale, formant le bulbe du poil, et les cellules du derme situées juste en dessous de ce dernier forment un petit relief, la papille dermique.

Celle-ci s'invagine dans la base étalée du bulbe du poil, environ quatre semaines après que le germe du poil se soit mis à grandir. Sauf au niveau des sourcils et des cils, la couche dermique qui entoure le poil s'associe à un faisceau de cellules musculaires lisses, constituant le muscle arrecteur du poil, qui a pour effet de faire dresser le poil.

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

mûrissent incorporent le pigment produit par les mélanocytes du bulbe pileux. Les cellules épidermiques qui bordent le canal du follicule constituent les gaines épithéliales interne et externe.

Les poils de première génération sont fins et non pigmentés ; ils constituent le Lanugo.

Ces poils apparaissent pour la première fois au cours de la douzième semaine. Ils disparaissent pour la plupart avant la naissance pour être remplacée par d'autres, plus épais, au cours de la période périnatale.

3.2. Les glandes sébacées, sudoripares et apocrines:

Plusieurs types de grandes naissent par des invaginations de l'épiderme.

Trois de ces types–glandes sébacées, les sudoripares et les apocrines sont répandues sur toute la surface du corps. Les glandes mammaires, qui produisent le lait, constituent un cas particulier de glandes épidermiques.

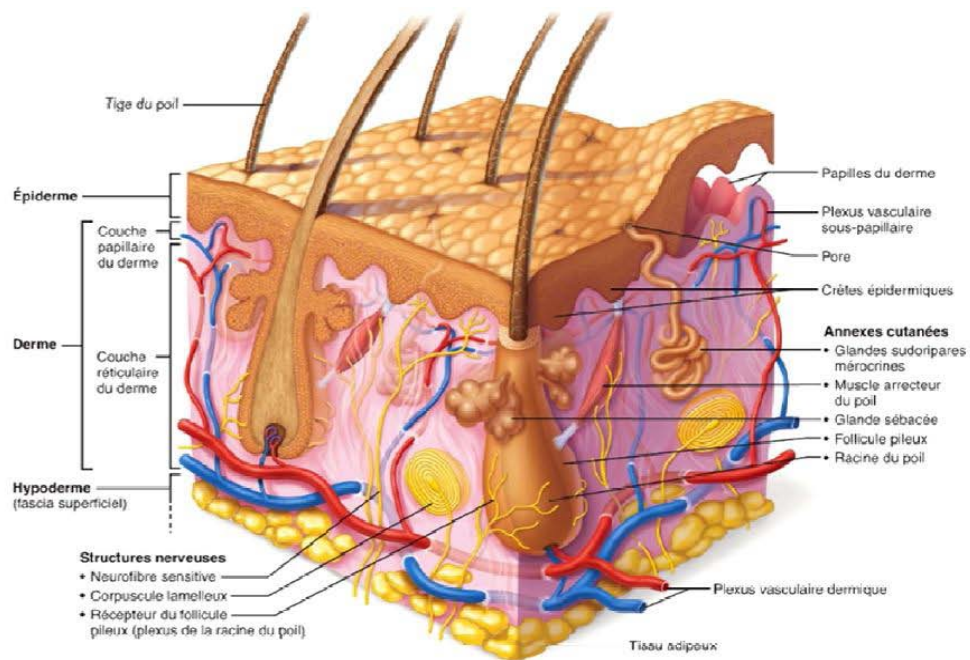
Environ quatre semaines après que le germe de poil ait commencé à s'allonger. Dans certaines régions dépourvues de poils des glandes sébacées se développent comme des invaginations indépendantes de l'épiderme. Le bourgeon s'enfonce dans le derme et se ramifie pour constituer un petit système de conduits qui se terminent par des acini sécréteurs. Ces acini fonctionnent selon le mode holocrine.

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

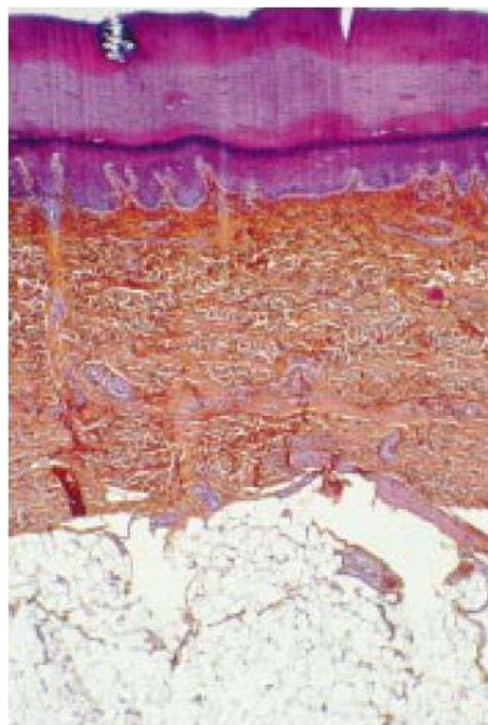
En réponse aux taux accrus de stéroïdes sexuels circulants. Les glandes apocrines, fortement pelotonnées et non ramifiées, se développent en association avec les follicules pileux. A l'origine, elles sont présentes sur la plus grande partie du corps mais, dans les derniers mois de vie foetale, elles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

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

II. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE :



(figure 20:structure de la peau normale[3].



(figure 21:Trois couches cutanées : épiderme, derme, hypoderme, bien visibles enmicroscopie (HES × 25) sur ce prélèvement réalisé au niveau plantaire.

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

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

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

La structure de base de la peau, d'une part, et de ses annexes d'autre part, est identique partout, mais dans le détail, il existe d'importantes variations régionales [4].

Sur le plan histologique elle est composée de trois couches : l'épiderme en surface, le derme (tissu conjonctif de soutien où sont implantés les poils, les glandes sudoripares et les glandes sébacées), et l'hypoderme en profondeur (tissu adipeux). C'est l'organe le plus lourd 3 à 4 kg et le plus étendu du corps humain 1,5 à 2 m² d'une épaisseur moyenne de 1,2 mm avec 5 millions de follicules pilo-sébacés et 3 millions de glandes sudoripares exocrines et une valeur de pH entre 4,2 à 6,1 avec variations régionales. [4, 5, 6, 7, 8, 9,10, 11]

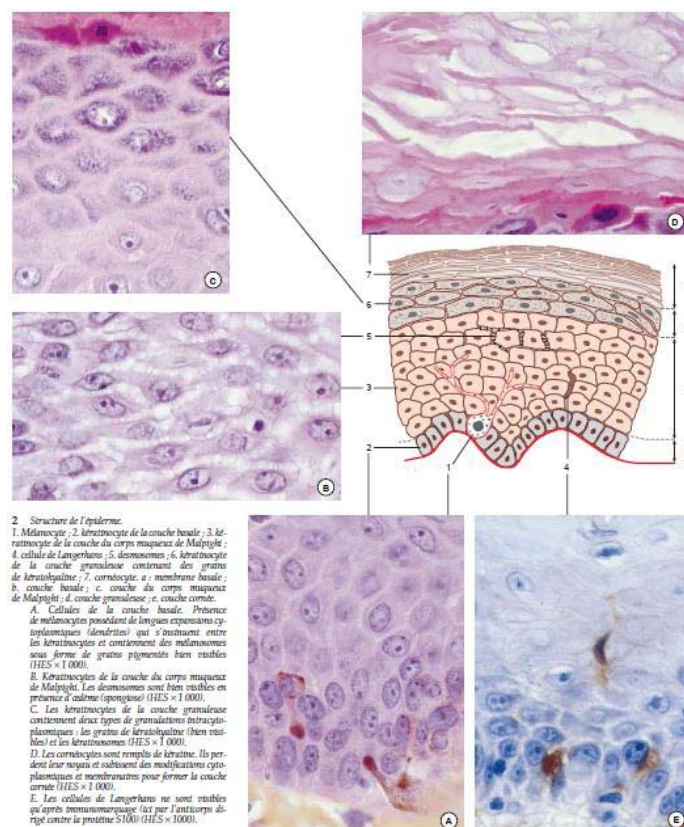
Sa structure histologique est adaptée à ses différentes fonctions :

- fonction de protection contre les différents types d'agression de notre environnement ;
- fonction de barrière et d'échanges entre les milieux extérieur et intérieur ;
- fonction de thermorégulation ;
- fonction sensorielle (organe du toucher) ;
- fonction métabolique (synthèse de vitamine D, métabolisme lipidique).

1. L'épiderme [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]

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

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



(figure 22:structure de l'épiderme.)

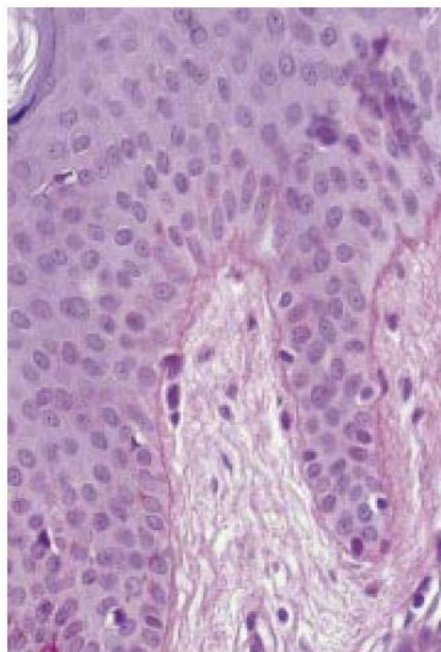
L'épiderme est classiquement décrit comme un « épithélium pavimenteux stratifié ». En effet, il est composé de plusieurs couches de cellules ou kératinocytes qui s'aplatissent en surface et synthétisent de la kératine. Mais cette dentition est incomplète car elle ne prend pas en compte d'autres types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

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

1.1. Kératinocytes :

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

1.2. Couche basale :



(figure 23: Membrane basale après coloration de PAS (periodic acid Schiff) (PAS ×40).

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

1.3. Couche du corps muqueux de Malpighi

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

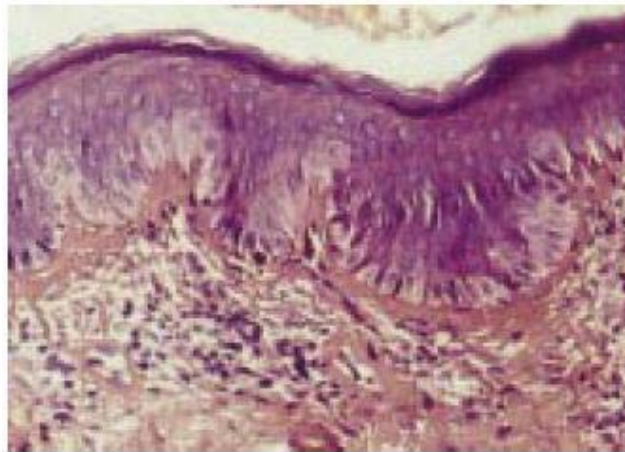
1.4. Couche granuleuse :



(figure 24:Visualisation de la couche granuleuse (HES, ×25).

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

1.5. Couche claire



(figure 25:Cellules basales claires (HES, ×64).

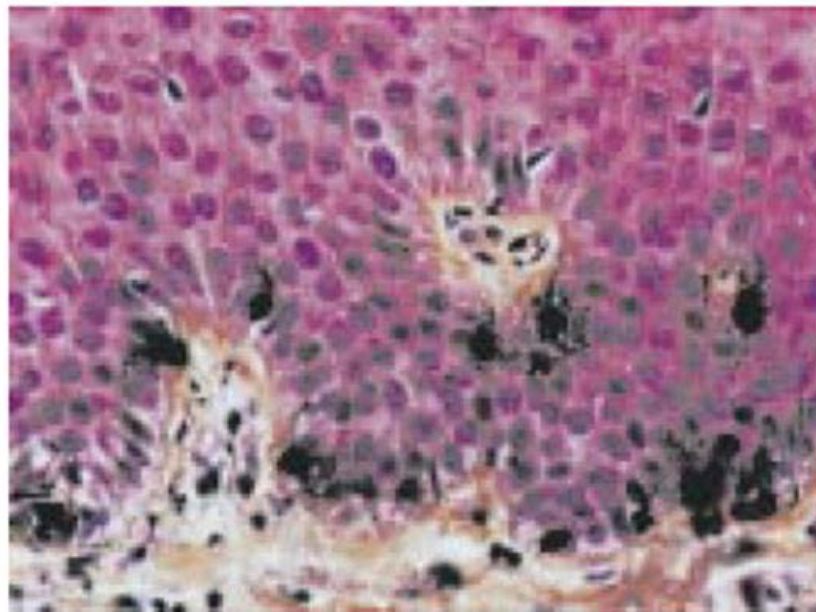
Elle n'existe que dans les peaux épaisses (cellules plates et claires).

1.6. Couche cornée

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

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

1.7. Mélanocytes



(figure 26:Visualisations des mélanocytes de la couche.

Ils reposent sur la basale épidermique et sont spécialisés dans la production et la distribution des mélanines aux kératinocytes. Les mélanines ont une fonction de photoprotection et déterminent la couleur de la peau. Les mélanocytes représentent moins de 1 % de la totalité des cellules de l'épiderme et dérivent de précurseurs (mélanoblastes) qui, entre la 8^{ème} et la 14^{ème} semaine de vie foetale, migrent des crêtes neurales vers l'épiderme. La distribution des mélanocytes est hétérogène, mais leur nombre est globalement constant d'un individu à l'autre, indépendamment de la race et du sexe. Ils sont plus abondants au niveau des organes génitaux, des aréoles mammaires et du visage. Ils sont également présents dans la matrice des follicules pileux et des ongles. Les mélanocytes possèdent de longues expansions cytoplasmiques (dendrites) s'insinuant entre les kératinocytes de la couche de Malpighi. Ils peuvent synthétiser deux grands types de mélanine : les eumélanines (brune ou noire) et les phaeomélanines (jaune, orangé, riches en soufre).

Le métabolisme des mélanocytes et des kératinocytes concernant la production, la distribution et l'élimination de la mélanine, est fonction de facteurs endogènes (génétiques et

hormonaux) et exogènes (stimulation de la photoprotection induite par les ultraviolets). Les éphélides ou taches de rousseur sont liées à une accumulation de pigment dans les cellules basales de l'épiderme (activité excessive des mélanocytes en nombre normal). Avec l'âge, le nombre et l'activité des mélanocytes tend à diminuer, ce qui se remarque par le grisonnement des cheveux et des poils.

1.8. Cellules de Langerhans

Identifiées dès 1868, les cellules de Langerhans constituent 2 à 7 % de la population cellulaire épidermique. Elles sont issues de précurseurs hématopoïétiques et vont coloniser, par voie sanguine, peau, annexes et muqueuses malpighiennes. Elles se localisent au niveau du corps muqueux de Malpighi, et plus rarement au niveau de la basale. Leur densité est de 400 à 800 cellules/mm². Leur nombre diminue avec l'âge et l'exposition solaire.

Leur fonction immunitaire repose sur leur aptitude à capter les antigènes exogènes, leur mobilité et leur faculté à modifier et à présenter ces antigènes en association avec les molécules du complexe d'histocompatibilité aux lymphocytes T ganglionnaires. Les cellules de Langerhans possèdent un noyau réniforme et de longs prolongements dendritiques qui s'étendent entre les kératinocytes en l'absence de complexe de jonction. En microscopie électronique, on observe au niveau de leur cytoplasme des organites cytoplasmiques discoïdes spécifiques appelés granules de Birbeck dont la fonction reste mal connue.

1.9. Cellules de Merkel

Ce sont des cellules neuroépithéliales localisées dans la couche basale de l'épiderme.

Elles seraient dérivées des cellules souches de l'épiderme foetal.

Elles sont ubiquitaires mais irrégulièrement réparties, particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, des plantes et de la pulpe des doigts. On les retrouve également autour des orifices pilosébacés, dans la matrice unguéale, et au niveau des muqueuses buccales. Ces cellules sont parfois regroupées en amas de 10 à 80 cellules formant un disque (corpuscule

tactile ou de Merkel). Leurs fonctions sont encore largement méconnues. Elles jouent un rôle dans le tact en tant que mécanorécepteurs et auraient un rôle inducteur et trophique pendant la vie embryonnaire. Les cellules de Merkel ne sont pas reconnaissables en microscopie optique standard, mais sont caractéristiques en microscopie électronique. Elles sont ovales, à grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique, et contiennent des filaments de cytokératine.

Les cellules de Merkel projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes adjacents auxquels elles sont attachées par des desmosomes.

Certains de ces prolongements forment des épines (ou microvillosités) qui s'enfoncent dans le cytoplasme des kératinocytes de voisinage. Ces prolongements serviraient de récepteurs sensibles aux moindres déformations de l'épiderme.

2. Derme [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]

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

C'est un tissu conjonctivo-élastique aux fonctions différentes de celles de l'épiderme mais essentielles :

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

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

2.1. Différentes parties :

Le derme est séparé de l'épiderme par une membrane basale, bien visible sur la coloration du PAS (periodic acid Schiff) qui limite par ses ondulations des papilles dermiques. Cette structure permet d'augmenter considérablement la surface d'échanges épiderme–derme et de s'adapter aux étirements ; la présence de replis dermo–épidermiques (à l'origine du réseau microdé–pressionnaire de surface) compense ainsi le peu d'élasticité de l'épiderme. Le derme est ainsi divisé en deux parties : en surface le derme papillaire (ou superficiel) et en profondeur le derme réticulaire(ou profond) qui représente les quatre cinquièmes du derme.

2.2. Structure histologique :

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

2.3. Cellules :

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

2.4. Matrice extracellulaire

Elle est composée de fibres baignant dans la substance fondamentale. Les fibres sont de type collagène ou élastique. Le rôle essentiel du collagène est d'absorber les forces de tension. Il en existe 19 types, mais dans le derme, les types I (fibres de collagène) et III (fibres de réticuline)

sont prédominants. Les fibres élastiques s'organisent en réseau. Elles sont composées d'une protéine, l'élastine, qui possède une résistance physique exceptionnelle : elle peut s'allonger ou se rétrécir.

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

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

3. La jonction dermo-épidermique [12]

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

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

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

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

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

4. Hypoderme [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]

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

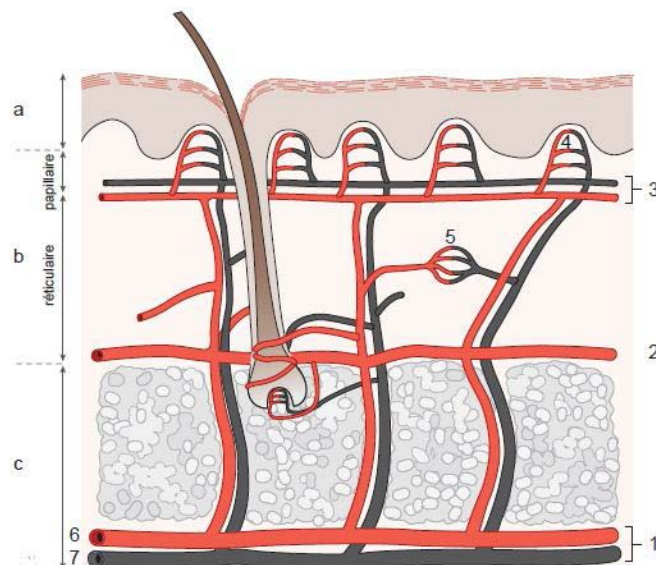
- fonction métabolique : le tissu adipeux est la plus grande réserve d'énergie de l'organisme. Il est capable de stocker les lipides sous forme de triglycérides et de les libérer sous forme d'acides gras et de glycérol ;
- fonction plastique : il modèle la silhouette ;
- fonction mécanique : il amortit les chocs ;
- fonction de thermorégulation : la graisse est isolante.

La distribution du tissu adipeux est différente chez l'homme (prédominance dans la partie haute du corps : répartition androïde) et chez la femme (prédominance dans la partie inférieure, sous-ombilicale : répartition gynoïde).

La cellulite, qui touche préférentiellement les femmes, est liée à une anomalie de la circulation capillaire et des fibres conjonctives de l'hypoderme.

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

5. Vascularisation de la peau [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]



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

(figure 27:la vascularisation de la peau.

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

5.1. Circulation artérielle :

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

5.2. Circulation veineuse et lymphatique :

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

5.3. Anastomoses :

Elles permettent de court-circuiter une partie du réseau vasculaire. Au niveau de la peau existent des anastomoses précapillaires (entre artérioles précapillaires et veinules postcapillaires) et artérioveineuses au niveau du derme.

Celles-ci, entourées de fibres nerveuses et musculaires lisses, forment le glomus de Masson. Quand les fibres musculaires sont relâchées, le glomus s'ouvre, permettant un retour rapide du sang.

6. Innervation [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]

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

6.1. Innervation sensitive :

Elle est formée d'un réseau dermique de fibres nerveuses et de récepteurs.

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

6.2. Innervation végétative :

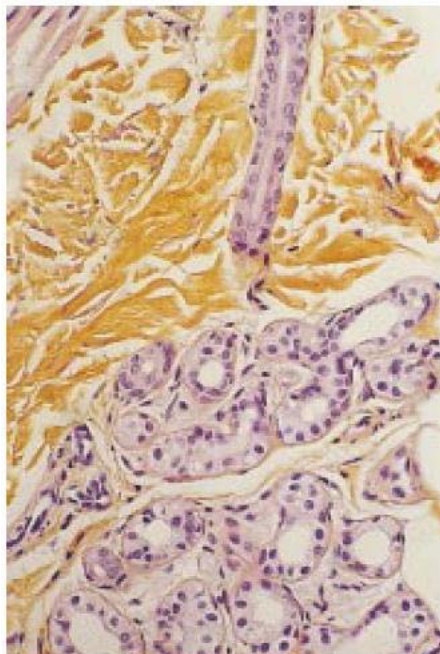
Seul le système sympathique est présent dans la peau. Ces fibres sont intriquées aux fibres sensitives. Elles innervent les muscles pilomoteurs, les glandes sudoripares et les vaisseaux sanguins.

7. Annexes cutanées [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]

7.1. Glandes sudoripares :

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

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



(figure 28:Glande Sébacée et orifice pilosébacé (HES×100).

Les glandes eccrines sont des glandes exocrines tubulaires de 5 mm de long.

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

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

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

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

7.2. Glandes sébacées :

Elles ont une origine ectodermique et sont localisées dans le derme moyen.

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

Les glandes sébacées sont formées d'un ou plusieurs acini sécrétoires et d'un court canal s'abouchant dans l'infundibulum pileaire. L'acinus sébacé comporte en périphérie une assise de cellules germinatives se divisant activement. Ces cellules se différencient en progressant vers le centre et accumulent des lipides cytoplasmiques sous forme de grosses vacuoles.

Le noyau devient progressivement picnotique. Ces cellules vont être éliminées (sécrétion holocrine) pour former le sébum par un court canal sébacé. Ces glandes sébacées ne sont pratiquement pas innervées mais sont abondamment irriguées, ce qui favorise leur contrôle hormonal. La couche fertile est très sensible aux stimulations par les androgènes.

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

7.3. Follicules pileux :

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

Chez l'homme, les poils ont essentiellement une fonction tactile et esthétique, et accessoirement un rôle de protection thermique.



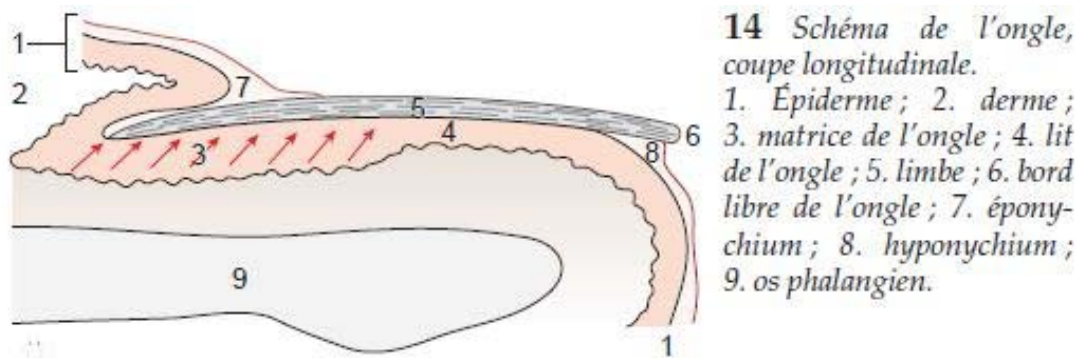
(figure 29: Bulbe et papille de follicule pileux (HES×100)).

Les poils présentent une partie visible, ou tige, en continuité avec la racine du poil enfoncée obliquement dans la peau. Cette racine est logée dans un sac cylindrique, le follicule pileux. La partie inférieure renflée du follicule pileux constitue le bulbe. La morphologie du follicule et du bulbe détermine le type de poils produit (raide ou frisé). La base du bulbe est déprimée par une structure mésenchymateuse très vascularisée et innervée, la papille. En regard de la papille, dans le bulbe, se trouve la zone de division cellulaire active appelée matrice. Elle contient des mélanocytes responsables du transfert de pigment aux cellules du poil. Les cellules issues de la matrice sont progressivement repoussées vers le haut et se kératinisent pour former la racine puis la tige du poil. À l'extérieur de la racine, se situent deux gaines épithéliales :

interne et externe. La gaine épithéliale externe est en continuité avec l'épiderme et repose sur une lame basale épaisse. La gaine épithéliale interne accompagne la racine du poil jusqu'à la zone d'aboutement de la glande sébacée, puis desquame dans le canal pileaire (ou infundibulum) laissant libre la tige pileaire. La tige du poil possède trois couches de cellules kératinisées : la cuticule, la corticale et la moelle. La cuticule (ou épidermicule), externe, est formée de cellules aplaties, superposées à la manière des tuiles d'un toit. La corticale est constituée de cellules fusiformes scellées les unes aux autres, kératinisées et pigmentées. La kératine pileaire, organisée selon l'axe longitudinal du poil, est une kératine dure, compacte et résistante. La moelle centrale est constituée de une à deux rangées de cellules qui dégénèrent pour laisser place à de larges vacuoles remplies d'air et de pigments. Cette moelle fait défaut dans les poils duveteux et dans le lanugo.

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

7.4. Ongles :



(figure 30:schéma de l'ongle,,coupe longitudinale.

L'ongle est une annexe cutanée kératinisée (phanère), située à la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. L'ongle a une origine ectodermique et se met en place entre la fin du troisième mois et du cinquième mois de la vie embryonnaire. Il se présente comme une

plaque dure, translucide, rectangulaire, épousant la forme du doigt. Sa surface est lisse, brillante, avec de légères stries longitudinales qui s'accroissent avec l'âge. Sa face inférieure comporte des stries profondes, ancrées dans les sillons du lit de l'ongle sous-jacent.

L'ongle joue un rôle esthétique et sensitif du fait des nombreuses terminaisons sensitives associées. Il a un rôle mécanique de protection, de préhension et d'agression. Sur le plan morphologique, on distingue la racine (ou matrice) qui constitue la zone fertile et représente un tiers de la longueur totale de l'ongle et le limbe (ou table de l'ongle), qui lui fait suite et repose sur le lit de l'ongle. L'ongle se termine par un bord libre, distal, non adhérent aux tissus sous-jacents. La racine est insérée sous la peau. Elle est recouverte par le repli

sus-unguéal qui se prolonge par une zone kératinisée à la surface du limbe, l'éponychium. La croissance de l'ongle dépend du renouvellement des cellules de la zone profonde de la racine. L'épithélium matriciel se prolonge par une zone suprabasale constituée de six à dix couches de cellules épineuses qui se kératinisent pour former le limbe. Le limbe est fait de petites cellules kératinisées jointes les unes aux autres par des jonctions de type serré. La kératine du limbe est une α -kératine dure (ou onychine), riche en ponts disulfures latéraux. Le limbe repose sur le lit de l'ongle qui assure la production de kératines molles permettant l'adhésion et le glissement. À l'extrémité distale du lit de l'ongle, on trouve l'hyponychium, bourrelet kératinisé qui constitue une barrière physique empêchant la progression des agents pathogènes vers le lit de l'ongle. Le derme situé sous l'ongle est fixé au périoste de la phalange distale. Il contient de nombreuses anastomoses artérioveineuses et terminaisons nerveuses sensitives

III. HISTORIQUE :

Hebra et Kaposi avaient décrit initialement dès 1870 les lésions cutanées de cette affection à Vienne dans le text book of dermatology. De Sanctis et Cacctione avaient rapporté en 1932 l'association de ces lésions avec une symptomatologie neurologique et ce n'est qu'en 1968 que Cleaver a élaboré l'hypothèse étiopathogénique des lésions des séquences d'acides nucléiques.

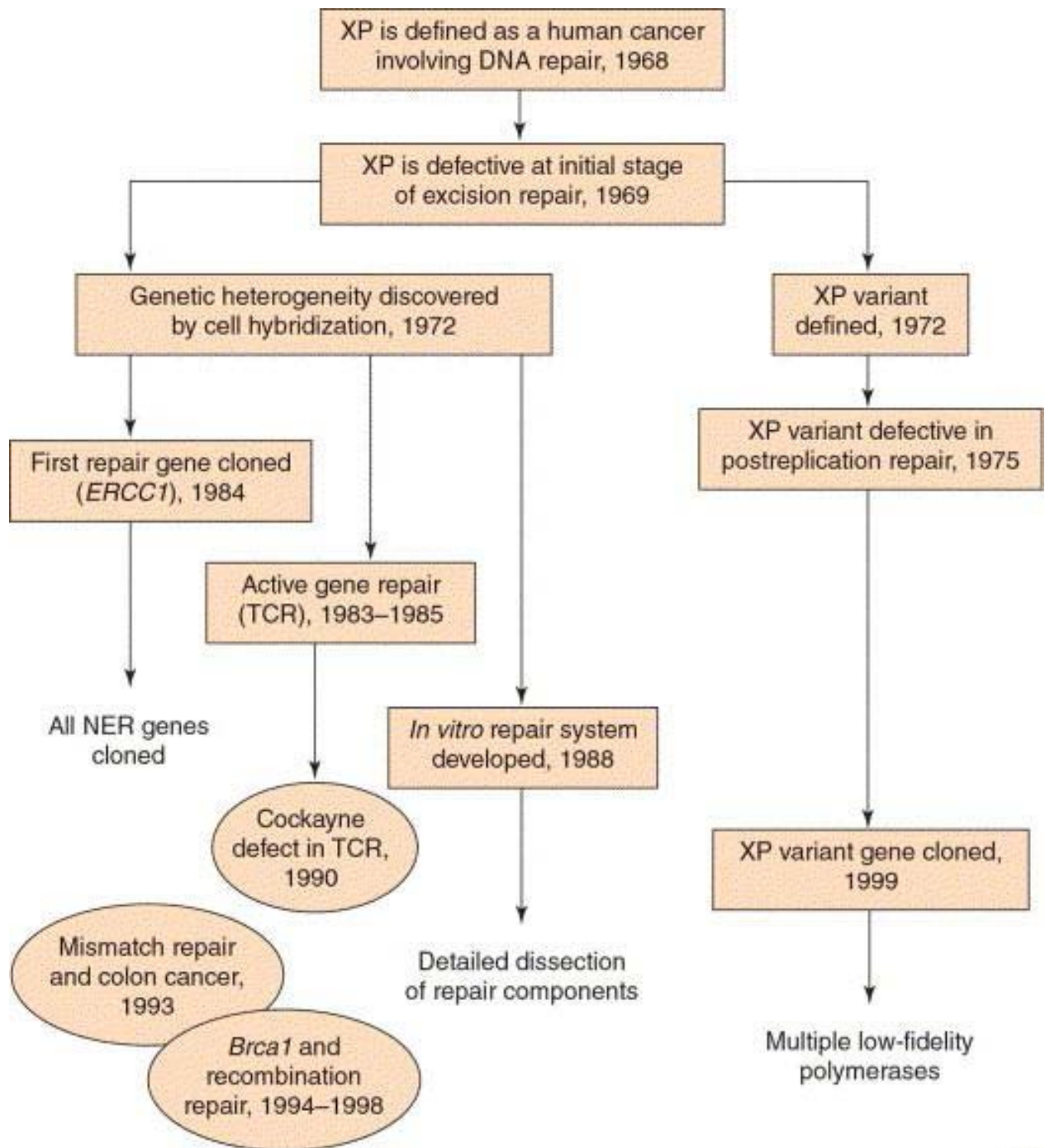
Il a constaté avec son équipe de chercheurs que les cellules XP sont défectives dans la réparation par excision resynthèse des nucléotides et que l'XP est une maladie cancéreuse ce qui a démontré que les cancers humains sont des maladies génétiques ; ceci a lancé une grande voie de recherche pour la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

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

L'image clinique est devenue plus compliquée par la découverte de multiples groupes génétiques de complémentation dans le XP et des déficits de réparation dans deux autres maladies : le syndrome de Cockayne et la Trichothiodystrophie. En plus certains patients présentent des symptômes de ces différentes maladies simultanément. Ce qui a permis de définir une famille de maladies dite de réparation d'ADN.

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

Après le clonage du gène XPV, dernier gène identifié, les chercheurs ont essayé d'éclaircir le processus appelé la réparation post répllicative, ce qui a mené à la découverte de plusieurs types de polymérase à côté de la polymérase.[13, 14]



(figure 31: Les étapes importantes pour la découverte du NER dans le XP [14].

IV. ETIOPATHOGÉNIE :

Le maintien de l'intégrité du génome est essentiel à la transmission fidèle du patrimoine génétique. Les UV contenus dans les rayons solaires sont délétères pour l'ADN ; ils y provoquent des modifications biochimiques, normalement reconnues et réparées par un complexe multienzymatique dont le NER (nucléotide excision repair) est le plus important et le mieux étudié. Ce même système est capable d'éliminer les lésions endogènes d'ADN. La déficience dans ces systèmes de réparation est à l'origine de maladies dites de réparation dont le XP est le prototype [15].

1. Caractéristiques génétiques

1.1. Les groupes de complémentation [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]

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

Cette hétérogénéité génétique est responsable de la diversité des tableaux cliniques.

Il a été démontré que la sévérité de l'atteinte cutanée dépend non seulement du taux de l'UDS et de la localisation du gène responsable mais aussi du niveau de la mutation génique. En effet, les XP A Japonais présentent un tableau clinique sévère. Sur le plan génétique, ils ont une mutation localisée au niveau de l'exon 3 du gène XPA, alors que les XP A tunisiens ont un tableau clinique moins sévère et une mutation localisée au niveau de l'exon 6 du gène XPA [16, 23].

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

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

Tableau VII:Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes de xeroderma pigmentosum. Photosensibilité in vitro : survie cellulaire après exposition à différentes doses d'UV(24).

Tableau 1 Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes de xeroderma pigmentosum. Photosensibilité in vitro : survie cellulaire après exposition à différentes doses d'UV.

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

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

1.2. Description Générale des mécanismes De réparation d'ADN impliquant des produits de gènes de XP : [15, 21, 25]

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

Les lésions introduites dans l'ADN, essentiellement par les UVB, sont en majorités des dimers de cyclobutane pyrimidine (CPD) et des pyrimidines 6–4pyrimidone (6 – 4PP). Ces lésions sont formées essentiellement sur deux pyrimidines adjacentes (C ou T). A dose d'UVB égale, huit CPD sont formés (ciblant surtout les séquences TT) pour un 6–4 PP (ciblant CC) [15, 21].

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

a. Le nucléotide excision repair [16, 17, 15, 21, 25, 26, 27, 28, 29]

Ce système est le plus impliqué dans le rétablissement de l'intégrité de l'ADN lésé par différents agents exogènes et endogènes. Chez l'Homme, onze protéines déficientes ont été identifiées dans ce système et reliées aux différentes pathologies constituant le NER syndrome. Leur mode d'action et l'ordre de leur intervention dans ce système ne sont pas encore définitivement établis [16].

b. Le NER procède par cinq étapes successives : [17, 15, 19, 21, 26, 30, 31, 32]

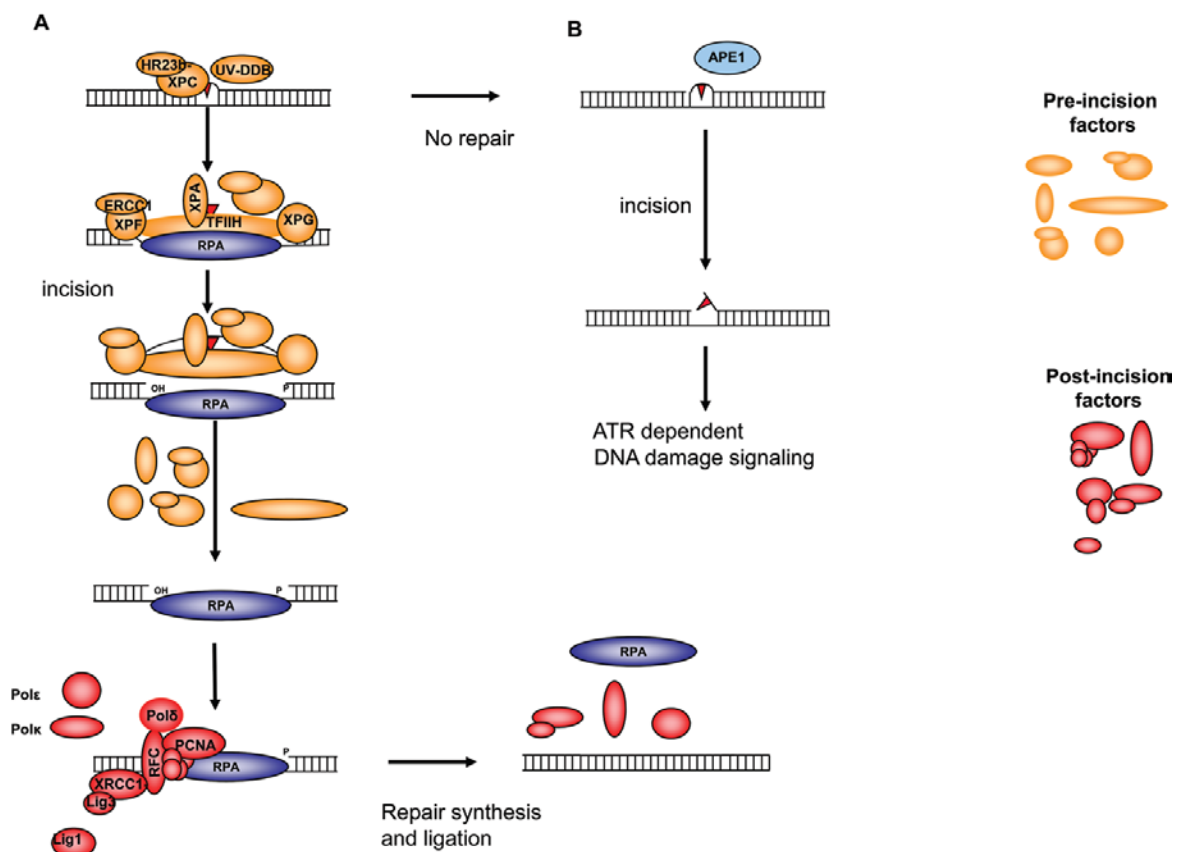
1. La reconnaissance de la lésion : La NER est formée de deux voies qui diffèrent uniquement dans le mécanisme de reconnaissance de la distorsion d'ADN alors que les autres étapes sont conduites par un mécanisme commun.

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

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

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

3. Le complexe primaire de pré incision est formé par le recrutement de XPA et RPA ; ainsi, l'identité de la lésion est vérifiée, le complexe est stabilisé autour de la lésion.
4. L'intervention de deux endonucléases simple brin, XPG en 3' de la lésion, puis XPF-ERCC1 en 5' de la lésion forme le complexe secondaire de pré incision ce qui permet l'incision puis l'élimination d'un oligonucléotide simple brin.
5. La réplication fidèle de l'ADN simple brin par les ADN polymérase ϵ et δ comble la brèche de façon stable. Finalement, l'ADN néosynthétisé est ligaturé par l'ADN ligase.

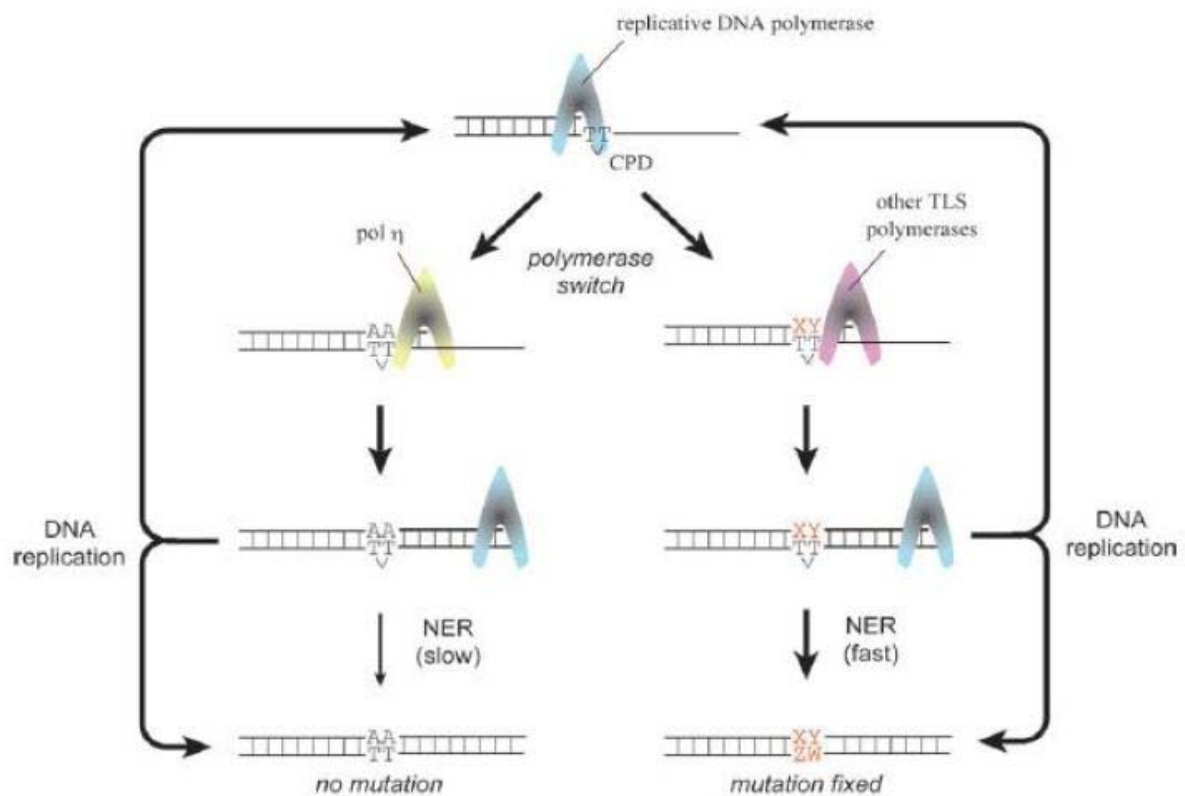


(figure 32: L'ordre séquentiel (ou non, selon les auteurs) dans lequel les différentes protéines de la NER interviennent à partir de l'étape de reconnaissance a fait l'objet de nombreux travaux. En particulier, l'identité des protéines responsables de la reconnaissance des différentes lésions dans l'ADN est le sujet d'un débat, parfois lié aux conditions expérimentales.[33])

c. La synthèse translésionnelle et gène du XP V :[17, 34, 19, 20, 21, 35, 36]

Les lésions d'ADN engendrées par les différents agents génotoxiques sont normalement éliminées par les systèmes de réparation, mais certaines lésions, comme les CPD induits par les UV, persistent et interfèrent avec la réplication.

La synthèse translésionnelle constitue un mécanisme de tolérance du dommage qui permet à la cellule de continuer la réplication contribuant ainsi à la survie cellulaire mais pouvant induire, dans certains cas, des mutations à l'origine de carcinogenèse. Le mécanisme qui permet à la cellule normale de tolérer les lésions, c'est-à-dire de dupliquer l'ADN endommagé sans accumuler de mutations, semble déficient chez les XPV, qui présentent une forte probabilité à développer des cancers cutanés des zones photoexposées. Le produit du gène XPV est l'ADN polymérase η qui est spécialisée dans le contournement fidèle des CPD UV-induits, il procède de la façon suivante :



(figure 33: Le rôle de l'ADN polymérase η dans l'élimination

En absence de l'ADN polymérase η , comme le cas du XP V, la lésion est contournée par d'autres polymérases de synthèse translésionnelle qui vont incorporer des bases incorrectes en

face de la lésion permettant ainsi une reconnaissance rapide de la lésion par le NER qui va promouvoir la fixation de la mutation. Ainsi, l'ADN polymérase η , de fidélité diminuée pour l'ADN non endommagé, est la majeure polymérase non mutagénique de synthèse trans lésionnelle qui dépasse correctement les lésions d'ADN UV-induites.

2. La carcinogenèse :

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

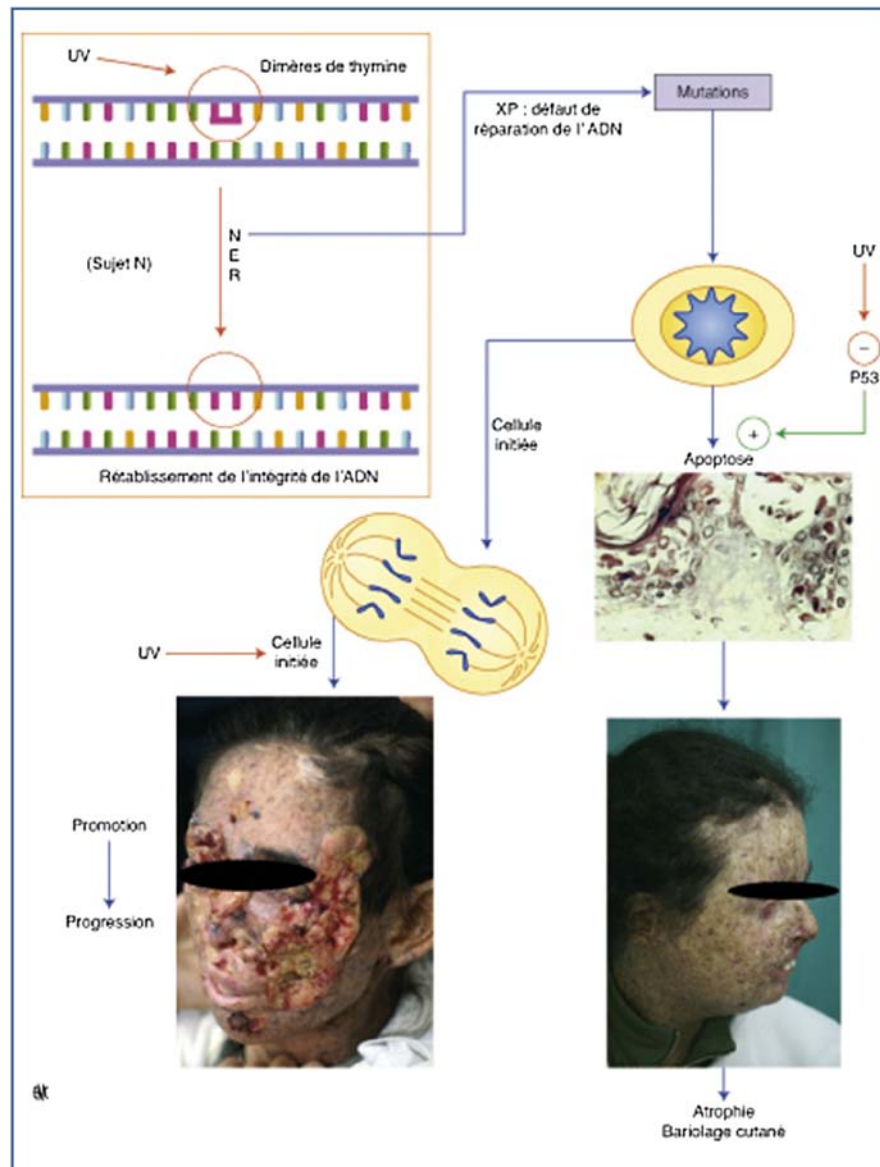
Les gènes les plus impliqués dans le cancer de la peau et les mieux étudiés sont les gènes suppresseurs p53, le locus ink4-ARF (codant pour deux gènes : le gène p16ink4a et le gène p14ARF) et patched et oncogènes ras.

Les UV sont doués d'un potentiel énergétique élevé et d'un fort pouvoir mutagène. Ils agissent sur l'initiation et la promotion du cancer. Ils altèrent les oncogènes et sont immunosuppresseurs. [16, 18]

L'atteinte oculaire et cutanée au cours du XP, ainsi que le risque élevé de néoplasie au niveau de ces organes photo-exposés sont liés à une réparation défectueuse des lésions d'ADN induites par les UV, ce qui est responsable de l'apparition d'un nombre élevé de cellules mutées. La plupart de ces cellules sont éliminées par apoptose sous l'effet des gènes suppresseurs p53 qui sont bien développés chez ces patients. L'apoptose est à l'origine de l'atrophie cutanée et des remaniements épidermiques qui se traduisent cliniquement par l'aspect poikilodermie-like. Cette protection par les gènes p53 n'est que temporaire puisque sous l'effet des UV et en présence d'un système de réparation défectueux, ces gènes vont eux même subir des mutations et devenir inopérants. Ainsi, au cours du XP, tous les éléments de la carcinogenèse sont réunis et rapidement mis en œuvre, ce qui explique l'apparition précoce et en nombre élevé de tumeurs malignes. [16, 17, 18, 34, 21, 26, 37, 38, 39]

Le XP est un modèle in vivo qui illustre la présence d'une corrélation entre l'existence de lésions d'ADN non réparées, le taux élevé de mutations induites et la grande fréquence de

tumeurs cutanées malignes. Les mutations retrouvées au niveau de ces oncogènes sur les cellules tumorales du XP sont de type photoinduit, ce qui prouve bien que les cancers cutanés sont la conséquence de l'effet génotoxique des UV. [16, 37]



(figure 34:Pathogénie. Le xeroderma pigmentosum (XP) est un modèle in vivo qui illustre la présence d'une corrélation entre l'existence de lésions de l'ADN non réparées, le taux élevé de mutations induites et la grande fréquence de tumeurs cutanées malignes. Les mutations retrouvées au niveau de ces oncogènes sur les cellules tumorales du XP sont de type photo-induit, ce qui prouve bien que les cancers cutanés sont la conséquence de l'effet génotoxique des ultraviolets (UV). NER : nucleotide excision repair[24]

3. La neuro dégénérescence :

Le cerveau n'est pas exposé aux rayons UV, mais l'atteinte neurologique, parfois rencontrée au cours du XP, est secondaire aux certains dommages endogènes d'ADN qui sont normalement réparés par le système NER. En l'absence de ce système le dommage d'ADN s'accumule causant une altération de la fonction cellulaire et éventuellement la mort cellulaire par blocage de la transcription ce qui entraîne une dégénérescence prématurée des neurones centraux et périphériques définitive et irrécupérable vue que les neurones ne se divisent pas. Ça touche essentiellement le cerveau, le tronc cérébral, les ganglions de base, la bandelette corticospinale, la cochlée, le ganglion de la racine dorsale et le système nerveux périphérique ; la substance blanche n'est pas affectée, non plus les cellules gliales. [40, 25, 26, 41, 42]

L'augmentation du stress oxydatif est donc suggérée comme mécanisme de la mort neuronal mais son rôle dans l'atteinte de structures anatomiques spécifiques n'est pas encore établi. [40, 19]

V. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

Le xeroderma pigmentosum est une maladie cosmopolite [34], elle concerne toutes les races, certains auteurs disent qu'elle est rare dans la race noire, [43,44]mais, en dépit de toutes les données obtenues exclusivement en milieu hospitalier, il n'existe pas d'études approfondies et définitives permettant d'affirmer avec certitude que le XP est relativement plus rare chez les populations de race noire en plus de l'existence d'un biais de recrutement car seuls les cas compliqués consultent, et le rôle de la photoprotection mélanique dans le retard du diagnostic de la maladie chez cette race, mais l'interdiction de mariage consanguin dans certains tribus d'Afrique noire peut expliquer en partie sa rareté. [45]

1. La fréquence :

La répartition mondiale du XP est particulière, il est rare en Europe et aux Etats–Unis avec une prévalence estimée à 1/250.000, [16, 46], elle est moins rare au Japon où la prévalence atteint 1/22.000 [16, 20] et surtout dans certains pays du Moyen–Orient et du Maghreb où la prévalence est, à titre d'exemple, estimée à 1/10.000 en Tunisie [16, 47, 48]; favorisée par les mariages consanguins et la grande taille des familles [16, 18, 47, 20]

Au Maroc :

Dans un travail réalisé au CHU Hassan II de Fès en 2013, Le XP représente 0.7% des hospitalisations et 0.14% de l'ensemble des consultations au service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès. [49]

Dans notre travail, la moyenne des admissions était de deux malade par an au service de chirurgie plastique et brulure CHU Med V de Marrakech. Cette fréquence montre que le XP est relativement rare.

Une étude à l'échelle nationale est nécessaire pour avoir une idée sur la fréquence réelle de cette maladie dans notre contexte.

La fréquence des différents groupes du XP est inégale : 80% des patients sont des XP classiques dont 90% sont XP A, C et D ; et 10% sont B, E, F et G ; 20 % des patients XP sont XP variant [17].

Leur répartition mondiale est hétérogène avec toute fois une prédominance de certaines formes selon les régions :

Le groupe C est le plus fréquemment rapporté dans les pays méditerranéens [24,50] et en Europe (60% des cas de XP en France sont des XPC), les groupes A et F au Japon (XPA représente 40% de l'ensemble des cas au Japon) et les groupes C et représentent respectivement 20% et 30% aux Etats–Unis alors que le groupe A est très rare. [17]

2. L'âge :

Tous les malade dans notre série ,28cas, diagnostiqués d'XP étaient admis au service de chirurgie plastique et brulés pour des actes chirurgicaux des lésions cutanées et muqueuse tumorales.

La moyenne d'âge des premiers signes cutanés était de 1.41 ans (1 mois-2 ans) et la moyenne d'apparition de la première tumeur était de 8,7 ans (3 ans-22 ans).

La moyenne d'âge de consultation était de 7,72 ans (3 ans-16 ans).

Tableau VIII:comparaison entre les différentes moyennes d'âge.

	Notre série	Série IBN ROCHD[4]	Série KRAEMER[53]	Série P.Espi et al(NIPAL)[52]	Série E.Y. Zhou et al.(CHINE)[53]	Série Eiji Nakano et al(JAPON)[132]	Série S. Bensenoui et al(ALGERIE)[50]	Série Rajshear Halkud et al(INDIA)[133]	Série Rongxuan Lim et al(UK) [134]
La moyenne d'âge des premiers symptômes cutanés	1.41 ans (1 mois-2 ans)	2 ans (2 mois-2,5 ans)	Entre 1an et 2ans	1 an	13.5 _ 20.2 mois	1 mois-3 ans pour XPA, 1 mois et 46 ans pour XPV.	16.5 mois (entre2-36 mois).	2.2 an	23 ans (4 et80 ans)
La moyenne d'âge d'apparition de la première tumeur	de 8,7 ans (3 ans-22 ans)	7,7 ans (3 mois-21 ans)	8 ans	15 ans (18 mois-32 ans)					

Quant à l'âge d'apparition des premières tumeurs varie entre 2 mois et 20 ans avec une moyenne de 8 ans à l'exception de XP variant chez qui elles peuvent être d'apparition plus tardive (jusqu'à 40 ans dans certain cas). Ainsi cette limite d'âge dépend non seulement du groupe de complémentation mais aussi du type histologique tumoral ; en effet carcinome basocellulaire et épidermoïde sont les premiers à apparaître (le plus souvent avant 10 ans) suivi des mélanomes qui apparaissent plus tardivement (vers 17 ans). [51, 52]

3. Le sexe :

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

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

	Notre série	Série Hassan II Fès[49]	Série Tunisienne[54]	Série de Kraemer[53]	Série Ibn Rochd[47]	Série P.Espi et al(NIPAL)[52]	Série Eiji Nakano et al(JAPON)[132]
Sexe ratio	1.33	0.3	1.03	1	0.8	0.4	1.1

Dans notre série le sexe ratio est proche de celui de la littérature avec une prédominance masculine.

4. L'origine :

Dans notre série comme dans la littérature, il n'y a pas de prédisposition ethnique pour la maladie. [17]

La plupart de nos malades sont d'origine urbaine (53%) au contraire de la série IBN ROCHD ou la plupart étaient d'habitat rural (85%)[47].ce qui doit normalement faciliter leur prise en charge et leur accessibilité aux soins.

5. Niveau socio-économique :

75%de nos malades sont de bas niveau socio-économique ce qui rejoignent la série IBN ROCHD ou tous les malades étaient issus de familles de niveau socio-économique défavorable : habitat rural (85 %), éloignement des structures sanitaires (80 %).

6. Les facteurs de risque :

La consanguinité et la grande taille des familles sont des facteurs qui donnent plus de chance à une maladie AR, comme le XP, pour s'exprimer ; elles sont caractéristiques des pays du Maghreb dont le Maroc. [17, 18,34, 45]

Tableau X:taux de consanguinité dans notre série par rapport à d'autres séries.

	Notre série	Série Hassan II Fès[49]	Série Tunisienne [54]	Série de Kraemer[53]	Série Ibn Rochd [47]	Série S. Bensenoui et al(ALGERIE) [50]	Série Rajshear Halkud et al(INDIA) [133]
Taux de consanguinité	72%	69.23%	90%	30%	92%	94.7%	100%

Cette différence entre la série de Kraemer et les séries maghrébines est probablement due aux habitudes des populations incluses dans chaque série en matière du mariage consanguin.

La présence d'un cas similaire de XP dans la famille est un FDR qui va permettre au médecin de poser aisément et de façon précoce le diagnostic de la maladie ; ce facteur de risque est présent chez43% de nos cas, alors que dans la série d'Ibn Rochd, il est de 15% [47] ce qui peut être expliqué par l'effectif limité de cas de notre série.

7. L'exposition solaire :

Dans les pays ensoleillés du Maghreb en général et au Maroc en particulier, la protection antisolaire est difficilement obtenue chez les enfants ce qui paraît jouer un rôle dans la survenue

précoce des tumeurs. En Tunisie la photoprotection était presque absente en 1980 mais elle a beaucoup évolué depuis les années 2000 ; ainsi et au cours de ces années, la prise en charge médicale est passée de la destruction agressive des tumeurs à un traitement conservateur moins agressif. Ceci a permis d'améliorer considérablement la survie et la qualité de vie de ces patients. [47, 55]

VI. LE PROFIL CLINIQUE :

Le XP associe des manifestations cutanées et oculaires d'hypersensibilité au soleil et de manière inconstante une atteinte neurologique, réalisant un tableau caractéristique de la maladie, malgré l'assez grande variabilité dans l'âge de début et l'intensité de la symptomatologie expliquée aussi bien par une hétérogénéité génétique que par des facteurs d'environnement. [16, 43, 34]

Quand le malade se présente à un stade évolué avec présence des complications, le diagnostic est facile à poser sur des arguments essentiellement cliniques souvent typiques. Ailleurs en dehors d'un contexte familial évocateur, le diagnostic est assez difficile au début. [24]

L'enfant est normal à la naissance et les différentes manifestations débutent à l'occasion des premières expositions solaires (6mois à 2ans) ou les premières manifestations peuvent être interpréter comme un simple « coup de soleil » ou comme une photosensibilisation ou même une dermatite atopique. La répétition de l'érythème des régions photoexposées, son caractère persistant et anormalement intense par rapport à l'exposition solaire doivent attirer l'attention et faire envisager une hypersensibilité anormale à la lumière solaire. Ainsi une notion de coups de soleil sévères et itératifs, une notion de maladie familiale ou de consanguinité doivent faire évoquer le diagnostic de XP. [24]



(figure 35:changement cutanés précoce avec poikilodermie,xérose cutané,kératose actinique

Tous les malades de notre série étaient également normaux à la naissance et les différentes manifestations ont débuté dans un intervalle d'âge qui va de 1 mois jusqu'à l'âge de 2 ans avec une moyenne de 1,15 ans, dans la série IBN ROCHD La moyenne d'âge des premiers signes cutanés était de 2 ans (2 mois-2,5 ans)(47).pas de grande différence entre les 2 séries.et avec la littérature.

1. Manifestations cutanées :

Le XP est caractérisé par des altérations cutanées polymorphes à potentiel hautement carcinogène des zones exposées aux UV.

1.1. Lésions cutanées non spécifiques : [51, 56, 57, 58, 59, 60, 61]

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

Dès les premières expositions au soleil (même de courte durée) l'enfant atteint de XP développe des " coups de soleil " sévères d'une part par leurs étendues et de l'autre par leurs temps de cicatritions qui est largement supérieur à celui du sujet normal (plusieurs semaines)

- Chez le sujet normal l'érythème débute à la 12^{ème} heure, le pic érythémal se voit à la 24^{ème} heure. A la 72^{ème} heure l'érythème devient pâle.
- Chez le sujet XP, l'érythème évolue de la même façon même au-delà de la 24^{ème} heure. Par contre à la 72^{ème} heure l'érythème devient plus marqué (plaque érythémateuse) et s'associe à un oedème cutané et des lésions vésiculeuses voire bulleuses font leur apparition. Parfois même des phlyctènes de tailles variables. [56]

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

- Ephélides (taches de rousseur) en excès avant l'âge de deux ans.

Alors que chez le sujet normal elles apparaissent rarement avant cet âge.

- Lentigine ou lentigo : lésion de taille variable, plus ou moins étalée, de la taille d'un point à un centimètre ou plus de diamètre, de couleur noire, café au lait, rouge brune ou chamois, couvert de poils ou lisse à surface régulière. Présente d'habitude en nombre important dans les zones exposées du corps; Une lésion unique doit faire suspecter un mélanome.
- Assèchement de la peau, qui combiné à la fragilité cutanée innée, favorisent la survenue d'ulcérations infectées et traînantes.
- Hyperkératose de la peau: épaissement de la couche cornée.
- Atrophie cutanée
- Avec le temps, cet aspect atrophique et scléreux, qui rappelle celui d'un parchemin, se manifestera surtout dans les régions péri-orificielles, et sera responsable d'atrésie des lèvres, des paupières et des narines.
- Photophobie: sensations pénibles de la lumière sur la peau.
- Puis apparaissent des troubles dyschromiques avec de multiples macules achromiques ou au contraire hyperpigmentées, imputées à une mutation des mélanocytes sous l'effet des UV.

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

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

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

1.2. Poikilodermie-like : [16, 18, 43, 13, 34, 20, 24]

Cet aspect se constitue progressivement, et la peau prend le même aspect que celle des personnes âgées ayant passé une grande partie de leur vie au soleil.

Ces modifications apparaissent souvent dès la première enfance et presque toujours avant l'âge de 20 ans. [56]

Initialement, la maladie se manifeste par un érythème des parties découvertes anormalement important et durable par rapport à l'exposition déclenchante, se reproduisant avec une intensité croissante jusqu'à devenir permanent, traduisant une souffrance kératinocytaire sévère induite par les ultraviolets aboutissant au *sun burn cells*. Si l'exposition solaire continue, l'érythème solaire parfois accompagné de miliaire cristalline voire de véritable bulle ou même des phlyctènes de tailles variables, va progressivement laisser place à un aspect poikilodermie-like; donc le malade présente sur les zones insolées des troubles dyschromiques

avec alternance de lentigines à macules arrondies ou ovalaires, de quelques millimètres de diamètre, achromiques ou hyperpigmentées imputées à une mutation des mélanocytes sous l'effet des UV ; la modification rapide de l'aspect de ces macules doit faire suspecter un lentigomalin ; tardivement même les zones non exposées peuvent être atteintes en fonction de la sensibilité du patient au UV et du degré de sa protection vestimentaire. La peau devient sèche et fragile favorisant la survenue d'ulcérations infectées et traînantes se recouvrant souvent de bourgeons charnus ; Avec le temps, s'installent de fines télangiectasies avec aspect atrophique et scléreux, manifeste surtout dans les régions péri-orificielles, responsable d'atrésie des lèvres, des paupières et des narines. L'examen histologique révèle, à un stade tardif, un aspect comparable à une peau sénile.

Dans notre série, Les signes cliniques de la maladie étaient représentés par une photosensibilité dans 100% des cas, des lentigines des régions photoexposées dans 16 cas (57%), Lésions d'hypopigmentation dans 3 cas (10 %), xérose cutanée dans 5 cas (17%) un état poïkilodermique dans 3 cas (10 %), des kératoses actiniques dans 4 cas (14%).

Dans la série IBN ROCHD, Les premiers signes cliniques de la maladie étaient représentés par une photosensibilité dans 90 cas (75%), une photophobie dans 85 cas (70,8 %), des lentigines des régions photoexposées dans 70 cas (58,3 p. 100), un état poïkilodermique dans 30 cas (25%), des kératoses actiniques dans 8 cas, À la phase d'état, la poïkilodermie était présente dans 100% des cas, aussi bien sur les régions exposées au soleil que sur les zones couvertes, où elle était plus discrète. Les kératoses actiniques étaient présentes dans 80 cas (66,6%) [47].

Dans la série hassane II fès, la notion de photosensibilité cutanée est rapportée par tous les malades ; De même que l'état poïkilodermie-like, généralisé dans 38.46% des cas et photodistribué dans 61.53% des cas [49].

Dans la série de kraemer, Les signes cliniques de la maladie étaient représentés par une photosensibilité dans 19% des cas, des lentigines et taches de rousseurs des régions photoexposées dans (50 %), atrophie cutanée dans (17%) des kératoses actiniques dans (19%) [53].

L'hétérogénéité clinique et cellulaire du XP est l'expression d'une hétérogénéité génétique. En plus du XP variant, sept groupes de complémentation (XP A, B, C, D, E, F et G) ont été individualisés. Les gènes impliqués dans ces groupes sont actuellement clonés et les protéines codées par ces gènes ainsi que leur mode d'action dans le système NER (nucleotide excision repair) sont déterminés. Il n'existe pas en pratique de correspondance absolue entre l'une des sept formes génétiques de la maladie et le tableau clinique réalisé [47].

Ces groupes de complémentation du XP n'ont pas été déterminés dans notre série.

1.3. Tumeurs cutanéomuqueuse :

Certaines modifications de la peau évolueront inéluctablement en tumeurs cutanéomuqueuses ce qui fait toute la gravité de la maladie. Il s'agit de diverses tumeurs bénignes, de kératoses actiniques et surtout de tumeurs malignes, caractérisées par une fréquence très élevée et une précocité ahurissante, pouvant survenir dès la première enfance. Elles concernent le plus souvent le visage et les autres parties du corps particulièrement exposées (yeux, lèvres, extrémités de la langue) [24].

Dans notre série, Le nombre total des tumeurs cutanées était 205 chez 28 malades de la série(100%). Elles étaient multiples dans 23 cas, soit 82% des cas.

Dans la série IBNROCHD,Les tumeurs cutanées étaient observées chez 96 malades, soit 80 % des cas. Le nombre total de tumeurs cutanées était de 153 tumeurs. Elles étaient multiples dans 32 cas, soit20.9 % des cas[47].

Dans la série de kraemer, sur 485 malade ,45% présentaient des néoplasie cutanées maligne,30% sans néoplasies cutanées et statu inconnus pour 42% des cas[53].

Les séries maghrébines, rapportent un taux élevé variant entre 80 et 100 % des cas,[47]

a. Les caractéristiques de la tumeur :

a.1. Le siège :

Dans notre série, Les lésions intéressent pratiquement toutes les unités de la face à des proportions différentes, le scalp, le cou, le tronc et les membres supérieurs et inférieurs avec une prédominance facial de 83% et scalp 8%.

Ce qui correspond à la série IBNROCHD touchant essentiellement le visage et les régions photoexposées[47] et série kraemer 97% au niveau de la face, la tête et nuque[53].

a.2. L'aspect macroscopique :

La prédominance de la forme nodulaire dans les 2 séries.

Tableau XI: comparaison entre l'aspect macroscopique des tumeurs.

	IBN ROCHD(47)	NOTRE SERIE
Nodulaires	56%	26%
ulcéreuses	-	23%
ulcéro-bourgeonnante	40,2%	17%
pigmentées	-	15%
crouteuse	-	7%
bourgeonnantes	-	6%
ulcéro-nodulaires	-	5%
nodulo-bourgeonnantes	-	1%
sclérodermiformes	3,2%	-

2. Manifestation ophtalmologique :

L'appareil visuel est atteint chez 50% à 80% des patients XP avec une gravité généralement corrélée à celle de l'atteinte cutanée puisqu'elle repose sur les mêmes bases pathogéniques de cette dernière. De ce fait cette localisation est plus facilement rencontrée dans les formes graves et précoces de la maladie.[41, 24, 58]

Ainsi l'atteinte oculaire est bilatérale et limitée aux structures du segment antérieur exposées aux UV (paupières et cornée, conjonctives). La portion postérieure de l'œil (cristallin, choroïde et rétine) est protégée des UV par les structures antérieures. [16, 34]

Dans notre série, la fréquence d'atteinte oculaire était de 13 cas (46%) proche de celle de la série kraemer 40%[53]

Les symptômes sont progressifs et la photophobie constitue le signe le plus constant et le plus précoce avant même les manifestations cutanées permettant ainsi un diagnostic précoce dans les familles à risque. Cette photophobie peut être due soit à une irritation conjonctivale soit aux lésions cornéolimibiques.[16]

La photophobie était mentionnée chez 3 malades de la série. Dans la série IBNROCHD la photophobie était présente dans 85 cas (70,8 %)[47],kraemer 178cas 21%[53]et dans la série tunisienne la photophobie était présente dans 66 % des cas (21/32 malades)[62].

Elle confère au malade une attitude particulière, tête baissée, les yeux entrouverts et larmoyants recherchant l'obscurité. Cette photophobie tend à s'atténuer avec l'installation progressive d'une opacification de la cornée. [24]

Les paupières sont touchées de façon prédominante et sont le siège de toutes les lésions cutanées du XP, avec des signes de blépharite, des troubles dyschromiques, des atrophies évoluant vers l'ectropion ou l'entropion rétractile ; ainsi, les paupières perdent progressivement leur fonction de protection ce qui aggrave le pronostic oculaire ; elles peuvent être le siège de tumeur bénigne (papillome), mais surtout des cancers cutanés : les épithéliomas ou encore les mélanomes. [63, 34]

Dans notre travail, les paupières sont également touchées de façon prédominante 47% par rapport au reste du segment antérieur.

Elles sont le siège d'ectropion dans 3 cas. La localisation palpébrale des tumeurs est retrouvée dans 11 cas.

L'atteinte des paupières représente 16% dans la série kraemer[53],dans la série tunisienne 53% des tumeurs oculaires était palpébrale[62].

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

Les conjonctives sont très altérées, hyperhémies, télangiectasiques, parsemées de lentigines et peuvent s'épidermiser à la longue. Elles sont touchées essentiellement par les carcinomes épidermoïdes mais de rares cas de carcinome basocellulaire ont été décrites. [63] Ces tumeurs ont le plus souvent une localisation perilimbique pouvant s'étendre à la cornée voire à l'orbite, mettant en jeu le pronostic vital (métastases) et fonctionnel de part leur extension et leur récurrence locale fréquente. Les mélanomes de la conjonctive restent exceptionnels. [64, 34]

L'atteinte conjonctivale représente 30% de l'atteinte oculaire surtout à type de conjonctivite et d'ulcération mais également de tumeur conjonctivale présente dans 3 cas.

Dans la série de kraemer l'atteinte conjonctivale représente 18%.

La localisation oculaire des tumeurs est observée chez 13 malades de la série (46%)

Dans la série IBN ROCHD 25,3%[45], séries Maghrébines, [47, 48] les tumeurs oculaires sont observées dans 25% des cas et dans la série du Kraemer elles sont observées dans 11% des cas[53]. Cette différence peut être expliquée par le nombre de malades qui varie d'une étude à l'autre et par la population impliquée dans chaque l'étude (pays d'origine...) et la prédominance de certaines formes cliniques.

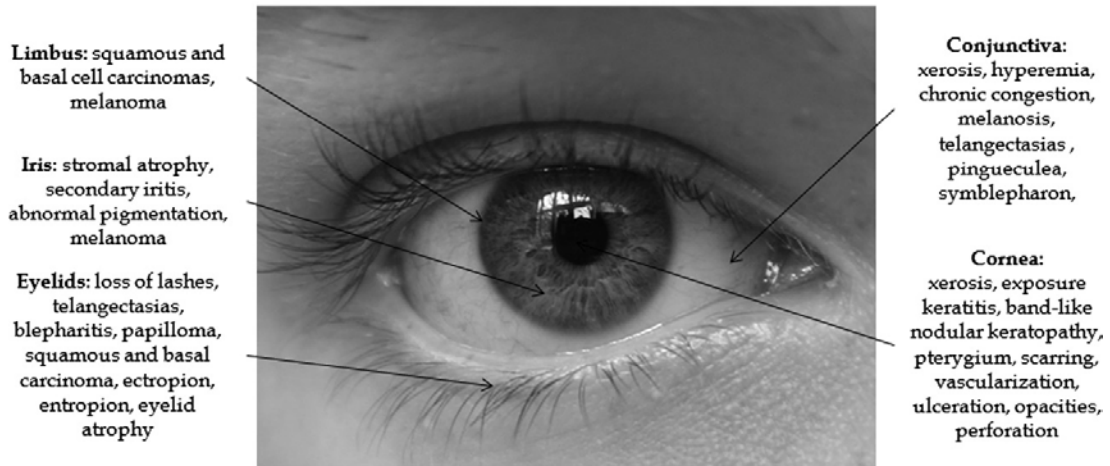
L'atteinte cornéenne est sous forme de : kératite, ulcération, opacité, dystrophie nodulaire, œdème ou néo vascularisation. 23% de nos malades présentent des lésions faites d'opacité cornéenne et de neovascularisation semblables à celles retrouvées dans la littérature. [64, 45, 34]

Dans kaermer l'atteinte de la cornée était de 17%.

L'atteinte de l'iris reste rare dans le XP, néanmoins il peut être le siège d'une atrophie, d'une altération de sa pigmentation, ou d'un mélanome. [63] Les manifestations oculaires peuvent s'observer dès la première décennie de vie, elles sont normalement rencontrées chez la population générale où les facteurs de risque majeurs sont l'âge et la photo-exposition ; ainsi, le XP représente une accélération du vieillissement oculaire photo-induit. [65]

L'examen ophtalmologique était normal chez 6cas.

Clinical symptoms: photophobia, conjunctivitis, blepharospasm



Management: UV exposure prevention, early excision of neoplasms, lubrication
(figure36:résumé de l'atteint clinique oculaire au cours de l' XP[135].

3. Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques du XP sont nombreuses, polymorphes et diversement associé entre elles, se complétant progressivement au cours de l'évolution. Leur installation est habituellement plus tardive que celle des manifestations cutanées et leur gravité ne semble pas proportionnelle à celle de l'atteinte cutanée. Les différentes manifestations ne sont pas spécifiques du XP.[66]

Elles sont progressives, apparaissent entre 1ère et 4ème décennie et s'aggravent progressivement avec l'âge. L'hyporéflexie et la surdité sont des signes précoces de l'atteinte neurologique au cours du XP, d'où l'intérêt de l'audiométrie qui peut être utilisée pour le dépistage de l'atteinte neurologique chez ces patients. [20]

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

maladies hétérodégénératives. Deux formes cliniques sont à distinguer en fonction de l'âge d'apparition des premiers signes neurologiques : une forme juvénile et une forme tardive, dans lesquelles les symptômes neurologiques apparaissent respectivement avant et après 21 ans. [66]

pas d'atteinte neurologique trouver dans notre série, au contraire la littérature 18% présentaient une atteinte neurologique kaermer [53]

4. Les autres manifestations :

Le retard staturo-pondéral et l'hypogonadisme sont parfois rapportés sans que l'étiologie soit bien connue. [64, 18, 17, 65]

Les troubles bucco-dentaires décrits dans la littérature sont à type de limitation de l'ouverture de la cavité buccale par rétraction de la peau qui devient scléro-atrophique au cours du XP. La partie antérieure de la muqueuse buccale, qui est plus exposée à la lumière solaire, peut être le siège de gingivostomatite et à un stade tardif à des CE et CBC (lèvre et langue), les dents peuvent être atteints occasionnellement par des anomalies de la dentition. [13]

Dans notre travail ces manifestations ne sont pas rapportées.

5. Les formes cliniques :

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

Le groupe XPA est associé aux tableaux les plus graves marqués par un début précoce, des cancers multiples, une atteinte neurologique fréquente et sévère, la survie est raccourcie.

Les groupes XPB, XPD et XPG peuvent également présenter des manifestations neurologiques ; par contre, l'atteinte neurologique est rare pour XPC qui est marqué par une

photosensibilité accentuée et une fréquence élevée de cancers cutanés. Les groupes XPE et XPF seraient caractérisés par les tableaux les plus modérés. [64, 18, 34]

Le XP variant se caractérise par l'installation tardive vers l'âge de 10 ans en moyenne, les manifestations sont discrètes sous forme de lentigines des régions découvertes ; la photophobie et les signes neurologiques n'existent pas ; les tumeurs n'apparaissent qu'à l'âge adulte avec une espérance de vie proche de celle d'un sujet sain. [34]

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

Tableau XII: Particularités cliniques selon la forme de XP. [18]

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

Les tunisiens XPA présentent un tableau clinique qui correspond à la forme intermédiaire de la maladie, ce même groupe du XP mais cette fois japonais présente un tableau sévère ce qui correspond à la forme grave de la maladie ; ceci montre l'importance d'étude génétique pour bien classer les malades et avoir une corrélation phénotype-génotype exacte. [23, 67]

Tableau XIII:Fréquence des différentes formes cliniques de la maladie.

	XP grave	XP intermédiaire	XP variant
Notre série	56%	37%	7%
Série Hassan II Fès[49]	31%	54%	15%
Série tunisienne [54]	40.2%	36,2%	23,6%

Le groupe XPC est le plus fréquemment rapporté dans le bassin méditerranéen. [2] ceci est affirmé par l'étude génétique réalisée en Tunisie sur 54 patients qui a montré une prédominance relative de ce groupe. [67]

La forme grave prédominante dans notre contexte, ce qui correspond au groupe XPC, qui fait partie de cette forme et il est fréquent dans les pays méditerranéens.

Mais une étude génétique à l'échelle nationale est nécessaire pour prouver tous ces données.

VII. ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

Le diagnostic positif des carcinomes cutanés repose sur l'examen clinique et se confirme par l'examen anatomopathologique. L'examen anatomopathologique permet un diagnostic exact, le contrôle de la qualité de l'exérèse et une prise en charge adaptée.

Les tumeurs cutanéomuqueuses, tout type histologique confondu, étaient rapportées dans 86.8% des tumeurs (19cas).

Si une photoprotection efficace n'a pas été introduite précocement, l'accumulation des lésions d'ADN non réparées induites par les UV, est à l'origine d'apparition de diverses tumeurs bénignes, de kératoses actiniques et surtout de tumeurs malignes caractérisées par une fréquence élevée et une grande multiplicité et précocité, pouvant survenir dès la première enfance ce qui marque le tournant de la maladie et raccourcit considérablement l'espérance de vie. [61, 68] dans notre série, L'âge moyen d'apparition de la 1ère tumeur cutanée, tout type histologique confondu, était de 8.7 ans avec un intervalle d'âge allant de 3ans à22 ans.

L'âge d'apparition des premières tumeurs varie selon la forme clinique du XP, mais reste très précoce, dès l'âge de 8 ans en moyenne, soit 50 ans plus tôt que dans la population générale [47].

La moyenne d'apparition de la première tumeur dans la série IBN ROCHD de 7,7 ans[47].

1. Tumeurs bénignes [64, 47]

Elles sont surtout représentées par :

- Les kératoacanthomes : ils sont caractérisés par une croissance rapide, siégeant avec prédilection sur la région centofaciale ou les mains, il pose le problème de diagnostic différentiel avec un carcinome épidermoïde.
- Botriomycome : c'est un bourgeon charnu qui apparaît souvent sur un doigt suite à un microtraumatisme. Son aspect est celui d'une petite élevure charnue, rouge non épidermée, saignant facilement dont la base d'implantation se fait à travers une petite brèche ronde, séparée de l'épiderme par un sillon caractéristique.
- Autres : le xanthogranulome juvénile et les hémangiomes qui sont souvent multiples au cours du XP. [64]

2. Lésions précancéreuses :

Les lésions de kératose actinique se développent sur les zones photo exposées, elles sont considérées comme lésions pré néoplasiques par plusieurs auteurs d'où la nécessité d'une surveillance régulière de ces lésions, elles sont fréquentes au cours du XP. [64]

3. Tumeurs malignes [64, 18, 43, 45, 47, 70, 65, 46, 71]

Les néoplasies cutanéomuqueuses rencontrées au cours du XP concernent les groupes de complémentation A, C, E et modérément le groupe F. [65]

Les épithéliomas constituent les lésions les plus fréquentes, les mélanomes sont rares et les sarcomes sont exceptionnels. Généralement, les sujets affectés de XP d'âge moins de 20 ans ont plus de 1000 fois de risque pour développer un CBC, un CE ou un mélanome. [68]

Elles surviennent à un âge variable selon les formes de XP et le type du cancer dans un éventail qui va de 2 ans jusqu'à plus de 40 ans ; leur nombre augmente avec l'âge donc avec la dose cumulée d'UV. [34]

Les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes Ils peuvent survenir sur peau saine ou sur des lésions préexistantes surtout les lésions de kératoses actiniques.

Le soleil et les radiations ionisantes sont parmi les facteurs favorisant leur apparition.

Les carcinomes se dérivent des kératinocytes de la membrane basale de l'épiderme. Les CBC poussent lentement et métastasent rarement, alors que les CE sont des tumeurs à malignité locorégionale plus rapide et plus marquée par rapport aux premiers. [70]

3.1. Carcinome basocellulaire : [72]

Les carcinomes basocellulaires sont constitués d'une prolifération de cellules basaloïdes naissant de l'épiderme ou des follicules pileux. Ces éléments ont un noyau ovalaire, un cytoplasme peu abondant. Ils sont relativement réguliers. Les atypies sont peu nombreuses. Ces cellules forment des cordons ou travées avec en périphérie un aspect palissadique des noyaux. Il existe fréquemment des artefacts de rétraction autour des plages tumorales. Le stroma est souvent riche en mucines et élastosique. Histologiquement, on distingue quatre formes de carcinomes basocellulaires :

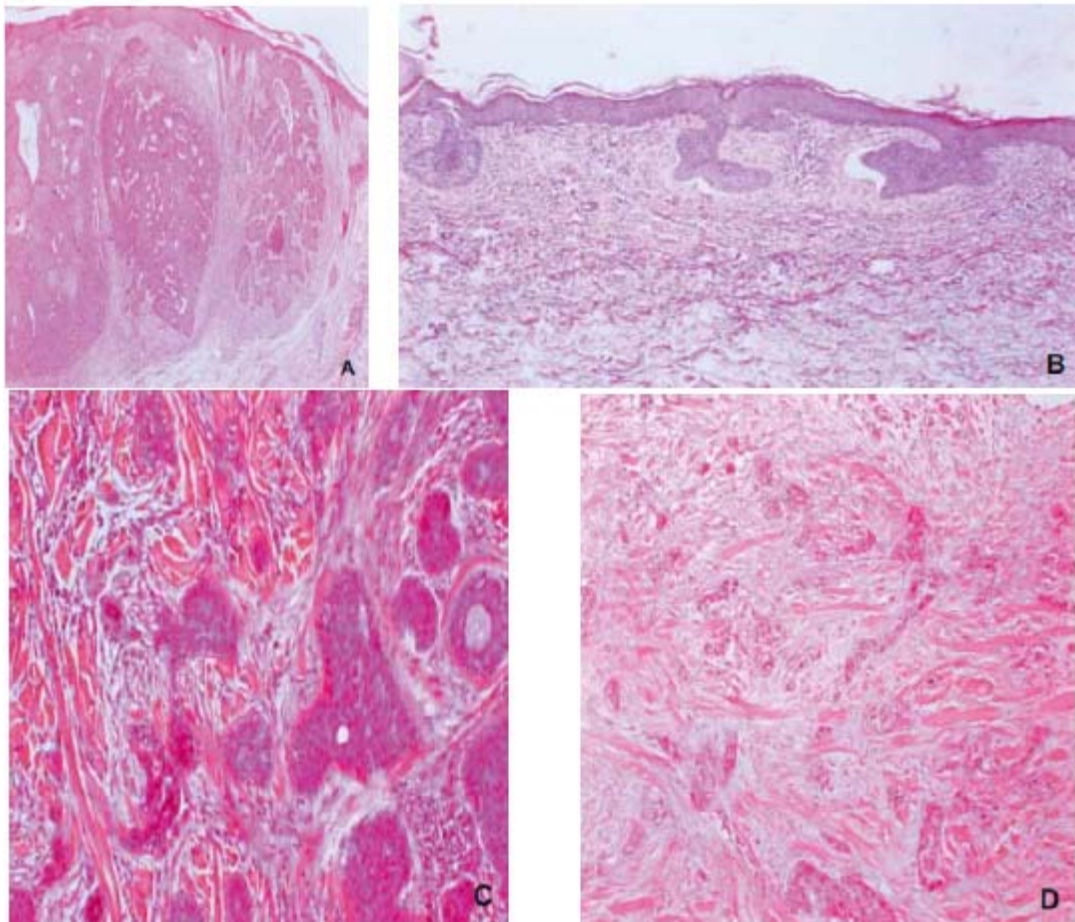
Carcinome basocellulaire nodulaire : histologiquement, il existe dans le derme un ou plusieurs massifs ou lobules larges ou travées bien circonscrites constituées de cellules basaloïdes.

Carcinome basocellulaire infiltrant : Les formes infiltrantes regroupent les formes trabéculaires et micronodulaires. Les formes trabéculaires sont faites de foyers tumoraux de petite taille, mal limités, regroupés en amas irréguliers ou en travées dans le derme et pouvant atteindre l'hypoderme. Les formes micronodulaires sont faites de multiples foyers tumoraux de petite taille.

Carcinome basocellulaire sclérodermiforme : histologiquement, il existe des cordons cellulaires, voire des cellules isolées sans agencement palissadique au sein d'un stroma très scléreux pouvant atteindre tout le derme, voire l'hypoderme

Carcinome basocellulaire superficiel : histologiquement, le nid tumoral intradermique est appendu à l'épiderme et/ou aux follicules pileux. . Ces lésions sont souvent mal limitées et multacentriques.

Formes plus rares : le CBC métatypique et le CBC mixte ou composite

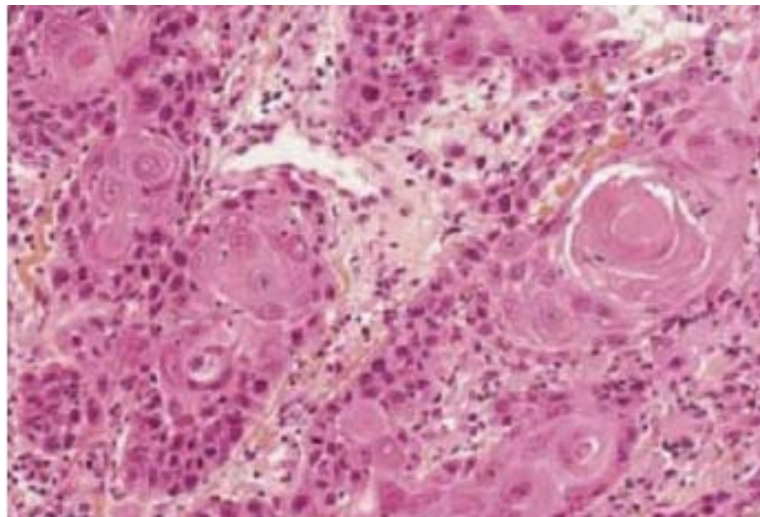


(figure 36:

- A. Carcinome basocellulaire (CBC) nodulaire. Volumineux boyaux tumoraux formés de cellules basaloïdes bien limités en périphérie. Fente de rétraction entre les boyaux tumoraux et le stroma du derme papillaire et réticulaire.
- B. CBC superficiel : petit boyau tumoral appendu à l'épiderme sus-jacent entouré de peau normale. Noyaux agencés en palissade. Fente de rétraction entre le boyau tumoral et le stroma du derme papillaire.
- C. CBC infiltrant : petits boyaux tumoraux mal limités regroupés en amas irréguliers dans le derme.
- D. CBC sclérodermique : cordons cellulaires, voire cellules isolées sans agencement palissadique dans un stroma scléreux, profondément dans le derme.

3.2. Le carcinome épidermoïde : [73].

Le carcinome épidermoïde se définit histologiquement comme une prolifération de cellules de grande taille organisées en lobules ou en travées plus ou moins anastomosées, souvent mal limitées, de disposition anarchique. Une différenciation kératinisante sous forme de globes cornés est fréquente. Il existe de nombreuses mitoses et des atypies cytonucléaires. La tumeur envahit plus ou moins profondément le derme, voire l'hypoderme au sein d'un stroma inflammatoire. Une invasion périnerveuse est à rechercher dans les tumeurs évoluées. Selon le degré d'infiltration du derme et de franchissement de la membrane basale, on parle de carcinome in situ, de carcinome micro invasif ou de carcinome invasif [73].



(figure 37:Aspect histopathologique d'un carcinome spinocellulaire(coloration parhématoxyline-éosine · 200).Lobules de cellules épithéliales éosinophiles avec atypies et globe corné.

3.3. Les mélanomes : [64, 43, 47, 70, 74, 75, 76]

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

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

L'exposition intermittente aux UV et les brûlures solaires sont impliquées dans leur développement. Le rôle des UV dans l'induction des mélanomes n'est pas clair mais les patients XP développent les mélanomes sur les zones photoexposées (65% tête et cou, 28% MS et MI, 7% le reste du corps). [70]

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

- Ils sont rares et viennent en 2ème plan après les carcinomes, mais ils sont 2000 fois plus fréquents au cours du XP que dans la population générale. Ainsi, les épithéliomas représentent 96% des cancers cutanés sporadiques, les mélanomes uniquement 4% alors qu'ils concernent plus de 22% des malades XP. [47, 70]
- Ils sont de survenue tardive, par rapport aux carcinomes, vers l'âge 17-19 ans. [64]
- Il s'agit essentiellement de mélanome de Dubreuilh des zones photo exposées qui peut être considéré comme un mélanome intra-épidermique, de croissance horizontale particulièrement prolongée, expliquant le pronostic plus favorable, mais des formes d'évolution rapide sont également rapportées au cours de cette maladie. [64]
- Ils peuvent se révéler par des métastases d'emblée. Cette situation correspond probablement à une régression spontanée de la tumeur primitive ; ainsi, 10% des régressions spontanées rapportées dans la littérature concernent des XP mais ça reste inexpliqué.

Il existe sept critères dermoscopiques des mélanomes totalement régressifs à l'histologie, parmi ces critères, une dépigmentation en stries claires et une coloration rosée résiduelle seraient les plus pertinentes. [64, 43, 47, 75, 76]

Le pronostic est indéterminé, une survie prolongée même après un mélanome métastasé a été rapportée. [64, 18, 34]

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.

[65] Les recherches s'intéressent actuellement à l'affirmation du rôle de certains variants des gènes XP dans la prédisposition aux mélanomes. [74]

Tableau XIV: comparaison entre les pourcentages des types histologiques.

	Notre série	Série IBNROCHD	Série libyenne KHATIRI[69]	Série tunisienne	Série kraemer
CBC	27%	33%	40%		9%
CSC	52%	33%	54,7%	82%	13%
Mélanome	2%	11%			5%
Kératoacanthome	2%	10,4%			3%
Kératose actinique	4%	66%			

Dans notre série, sur le plan histologique, nous avons noté les carcinomes basocellulaires dans (27%) des cas et des carcinomes épidermoïdes dans (52%). Le mélanome était noté dans 2% des cas.les autres tumeurs étaient représentées par les kératoacanthomes 2% et des kératoses actiniques4%.

Dans la série IBNROCHD ,il y avait presque autant de carcinomes basocellulaires que de carcinomes épidermoïdes (33%). Le mélanome était noté dans 11% des cas. Les kératoacanthomesétaient notés dans 10,4 %cas et les botriomycomes dans 11,7 % cas. Kératose actinique (66% des cas) [47].

Ces résultats rejoignent les séries maghrébines. Dans la série libyenne de khatiri, les carcinomes basocellulaires étaient notés dans 40,4 % des cas et les carcinomes épidermoïdes dans 54,7 % des cas[69]. Dans la série tunisienne [54], les carcinomes épidermoïdes étaient prédominants (82%), alors que dans la revue de la littérature de Kraemer *et al.* [53], les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes n'étaient trouvés respectivement que dans 9 et 13 %.

Dans cette série, les autres tumeurs étaient représentées par les kératoacanthomes, les fibrosarcomes et les angiomes [53]. Contrairement aux carcinomes cutanés, les mélanomes étaient moins fréquemment observés. Ils étaient présents dans 22 % des cas de la série algérienne [47], alors que la série libyenne n'en rapportait aucun cas[69].

VIII. LES ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES :

1. Néoplasies internes[17, 40, 20, 51, 58, 77]

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

2. Maladies de réparation de l'ADN

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

2.1. Le complexe XP/SC :

Le syndrome de Cockayne se caractérise par une dysmorphie faciale, un retard staturo-pondéral, des anomalies rétiniennes et squelettiques, une mort neuronale progressive et un vieillissement précoce. Certains patients présentent une association du XP (B, D ou G++) et le SC, réalisant un tableau clinique associant le plus souvent des manifestations cutanées et ophtalmologiques du XP (atteinte du segment antérieur de l'oeil, poikilodermie, cancers cutanés) et les anomalies rétiniennes et somatiques du SC (retard mental, spasticité, nanisme, hypogonadisme sans dysplasie du squelette). [20, 26, 78]

2.2. Le complexe XP/TTD :

La TTD se caractérise par une diminution des acides aminés soufrés dans les phanères. Le tableau clinique est presque le même que le SC avec en plus des cheveux et des ongles cassants.

La plupart des malades TTD ont de plus une photosensibilité et sont caractérisés par des mutations géniques similaires à celles du XP groupe D. [42]

Ainsi, des sujets avec des caractéristiques phénotypiques spécifiques du TTD ont été décrits avec un phénotype clinique et cellulaire du XP et des mutations spécifiques dans le gène ERCC2 (XPD). [78]

2.3. Autres associations :

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

- Un cas de XPA associé à des lésions de psoriasis confirmé par biopsie cutanée.
- Un cas de XP associé à une hypoplasie de la moelle osseuse. [79]
- Deux cas de XP associés à une leucémie myéloïde aigue. [79]
- Deux cas de XP associés à un syndrome myélodysplasique. [79]
- Un cas de XP associé à un lupus aigu érythémateux disséminé. [80]
- Un cas de XP associé à une lèpre. [81]
- Un cas de XP associé à un autisme et hypoglycémie idiopathique. [82]

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

Dans notre série, on ne trouve pas ces d'associations et les malades présentent un tableau typique du XP.

IX. DIAGNOSTIC POSITIF

1. Diagnostic clinique :

Le diagnostic du XP se fait cliniquement, sur l'association des manifestations cutanées, oculaires et neurologiques et dès l'apparition des premiers signes évocateurs de la maladie : photophobie, érythème persistant et dyschromie. Ceci permet d'instituer plus tôt les mesures de photoprotection et donc de ralentir l'évolution de la maladie. [20]

Au début de la maladie le diagnostic est difficile et on aura recours si possible à des explorations photobiologiques notamment l'UDS pour éliminer d'autres pathologies photosensibilisantes. [20]

Le diagnostic peut être évoqué dans les situations suivantes : [34]

Erythème persistant chez un nourrisson associé à une photophobie.

Poikilodermie-Like associée à une photophobie.

L'histoire familiale détaillée avec notion de consanguinité, présence d'autres cas similaires dans la famille et le pays d'origine peuvent aider au diagnostic. L'idéal dans ce genre de contexte serait d'avoir recours au diagnostic prénatal. [20]

Mais dans le cas où le patient est vu tardivement, le diagnostic est aisé cliniquement ; ce d'autant plus que les symptômes surviennent dans un contexte familial évocateur. [17,20]

Chez tous les malades de notre série, le diagnostic s'est basé sur les signes cliniques qui surviennent dans un contexte épidémiologique évocateur.

Dans la plupart des cas les malades sont malheureusement vus tardivement et donc le diagnostic est cliniquement facile sans avoir besoin aux moyens photobiologiques dont on ne dispose pas.

2. Explorations complémentaires

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

En dehors de ces situations, le diagnostic sera confirmé par des explorations complémentaires afin d'éliminer d'autres pathologies photosensibilisantes. [20]

2.1. Examens non spécifiques [83]

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

Ainsi devant une photosensibilité les examens suivants peuvent être demandé :

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

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

- Les hormones thyroïdiennes
- Le dosage de la vitamine B12

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

Biopsie cutané et musculaire.

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

2.2. Examens de confirmations

a. Diagnostic photobiologique : Le phototest.[16, 18, 34, 20]

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

a.1. DEM (dose minimale érythémateuse)

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

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

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

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

Ainsi malgré la forte sensibilité de ces malades aux UV, la DEM peut être abaissée où être dans les limites de la normale, ce qui fait du phototest un examen peu fiable et même sans intérêt diagnostique. Cependant, en l'absence des moyens de diagnostic biologique (UDS) ou en attendant leur résultat, une DEM dans la limite de la normale et une réaction inflammatoire plus marquée à la 72ème heure après l'irradiation aux UV peuvent constituer des éléments d'orientation au diagnostic précoce de XP. Un résultat normal par contre n'élimine le diagnostic en aucun cas. [24, 56, 84]

a.2. Les tests fonctionnels

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

✓ **La survie cellulaire :**

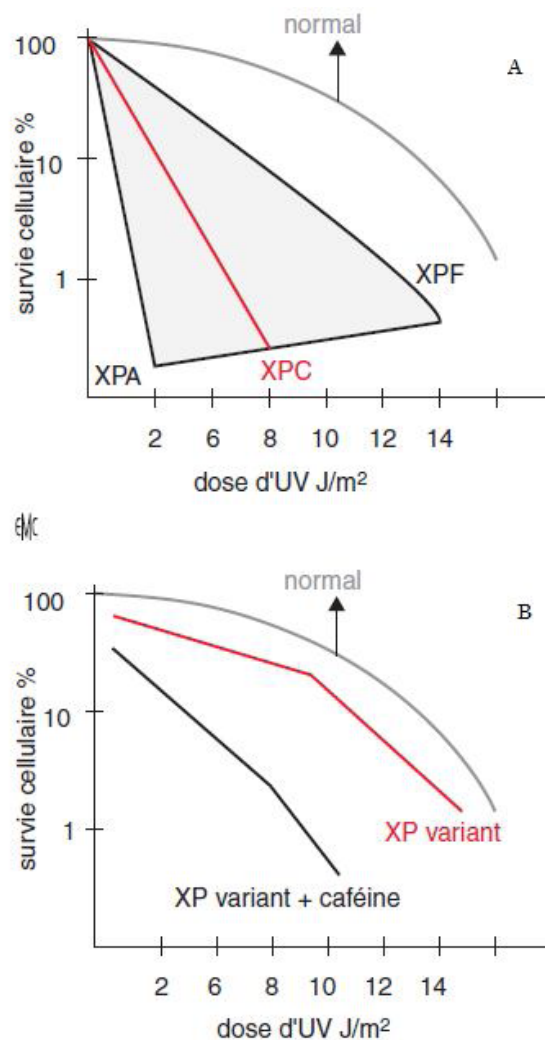
Elle évalue de façon globale les anomalies de réparation d'ADN. Elle est estimée par le nombre de colonies néoformées à partir des fibroblastes de la peau après irradiation aux UV. Cette évaluation permet d'apprécier indirectement l'efficacité de la réparation de l'ADN après irradiation aux UV.

La dose létale (Do), obtenue par irradiation à dose croissante d'UV, correspond à la dose responsable de la mort de 50% des cellules en culture.

Cette dose est toujours faible d'autant plus que la forme clinique est grave en dehors du XPV dont la survie cellulaire n'est altérée qu'après incubation des cellules en présence de caféine ce qui représente un critère pour le diagnostic biologique de cette forme.

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

[24, 58]



(figure 38 :Evaluation de la survie cellulaire après irradiation aux UV. [24]

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

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

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

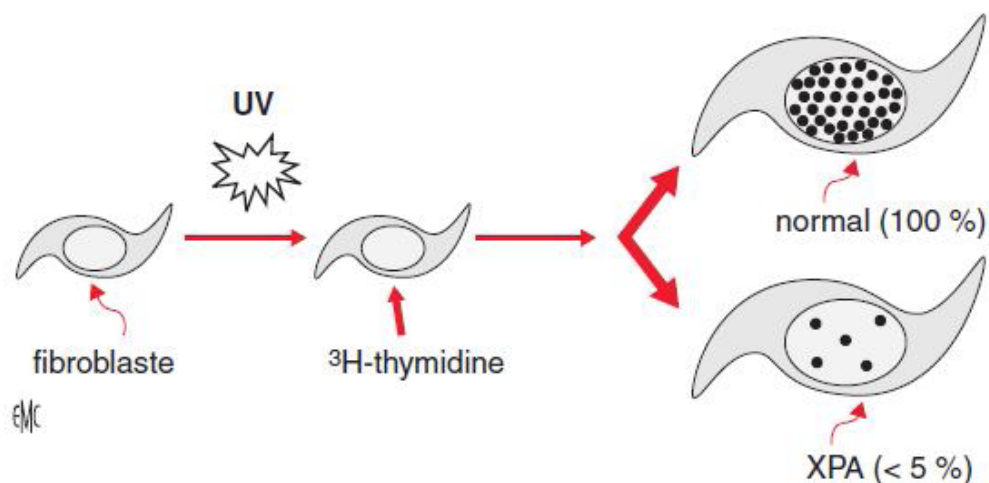
Elle évalue de façon spécifique les anomalies de réparation d'ADN en utilisant des techniques autoradiographiques. C'est la méthode de référence pour confirmer un diagnostic clinique ainsi que pour le diagnostic anténatal du XP.

Cet examen est réalisé sur une culture de fibroblastes dermiques provenant d'une biopsie cutanée effectuée en peau couverte.

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

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

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



(figure 39: Unscheduled DNA synthesis (UDS). [24]

Après irradiation aux ultra-violets C (UVC), les fibroblastes fixés sur lame sont incubés en présence de [3H]-thymidine pendant 60 à 90 minutes. Suite à différentes procédures de fixation

et de purification, une émulsion photographique est appliquée à la surface de ces lames. Le nombre de grains d'argent imprimés est proportionnel à la quantité de thymidine radioactive incorporée dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) de ces fibroblastes, c'est-à-dire au nombre de lésions réparées par le nucleotide excision repair (NER). Le résultat est exprimé en pourcentage par rapport au témoin normal. [24, 58, 85,86]

Les résultats possibles après autoradiographie des lames sont donc :

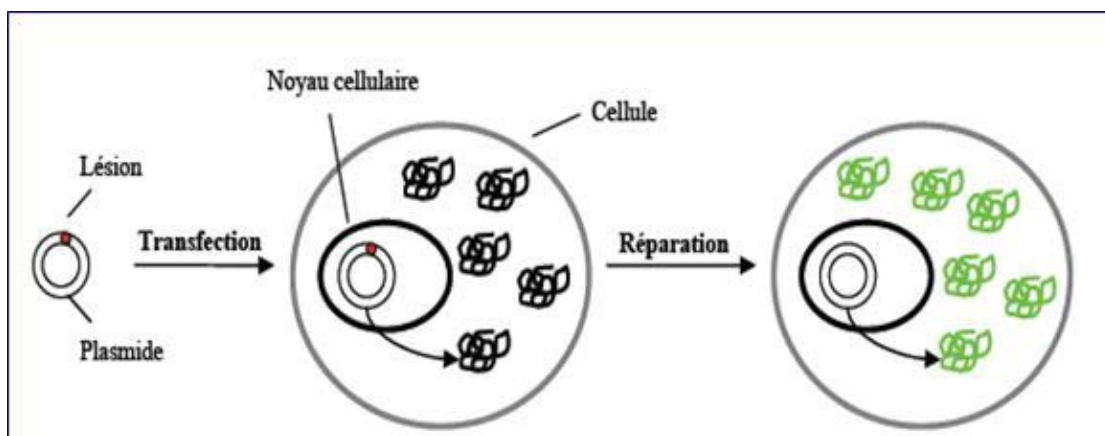
- Cellules normales : le signal radiographique est augmenté dans tous les noyaux en dehors de la phase S du cycle cellulaire.
- Cellules XP : l'UDS est anormalement faible, le signal radiographique est minime, exprimé en pourcentage de l'UDS d'une cellule normale, il est approximativement égal à :
 - Chez le XPA : inférieur à 5%
 - Chez le XPB : entre 3 et 40%
 - Chez le XPC : entre 15 et 30 %
 - Chez le XPD : entre 15 et 50%
 - Chez le XPE : 50%
 - Chez le XPF : entre 15 et 30%
 - Chez le XPG : entre moins de 5% et 25%
- Les cellules XP variant : l'UDS est normal.

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

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

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

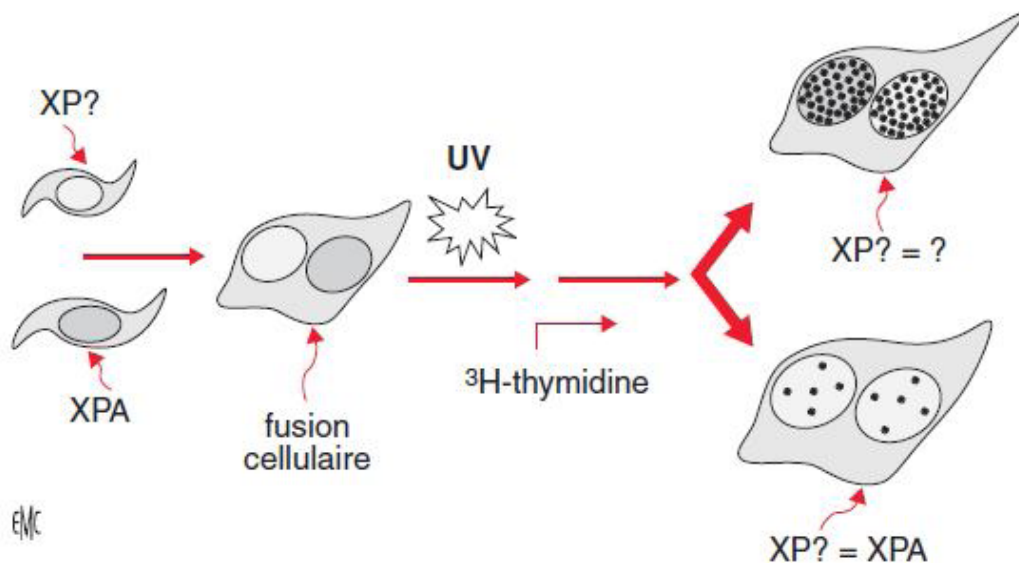
La réactivation de la cellule hôte est anormale dans les formes du XP déficient en NER. Elle est utilisée actuellement dans le domaine de recherche pour déterminer les différents groupes de complémentation XP en transféctant un plasmide supplémentaire contenant l'ADNc des différents groupes de complémentation XP. [87]



(figure 40:Schéma simplifié du principe du HCR. [87])

✓ **La fusion cellulaire[18, 24, 87] :**

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



(figure 41: Mise en évidence des groupes de complémentarité par technique de fusion cellulaire suivie par l'évaluation de l'unscheduled DNA synthesis (UDS) au niveau de la cellule hybride. [18])

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

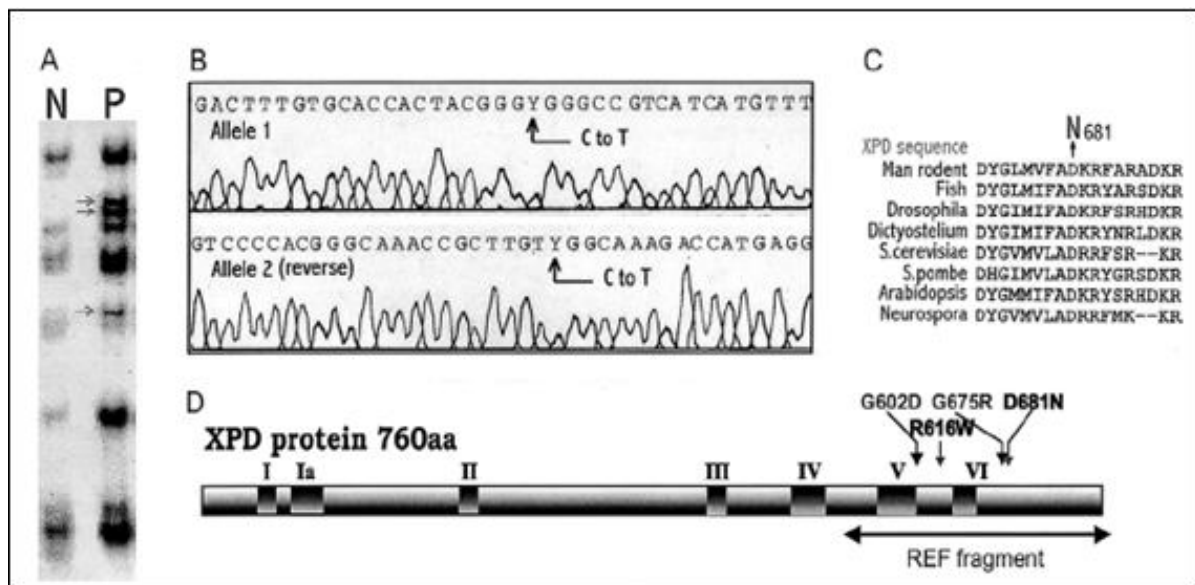
Cette méthode a l'inconvénient d'être longue et difficile.

b. La biologie moléculaire et l'étude génétique

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

Il est aussi intéressant de réaliser ces examens génétiques moléculaires dans le cadre d'un diagnostic ciblé d'une mutation : ainsi au Japon une substitution est la mutation la plus fréquemment observée dans la population japonaise, sur ce, les praticiens japonais proposent pour le diagnostic rapide des

XP-A homozygotes et hétérozygotes, la détection directe de la mutation par PCR. [16, 18, 34, 20]

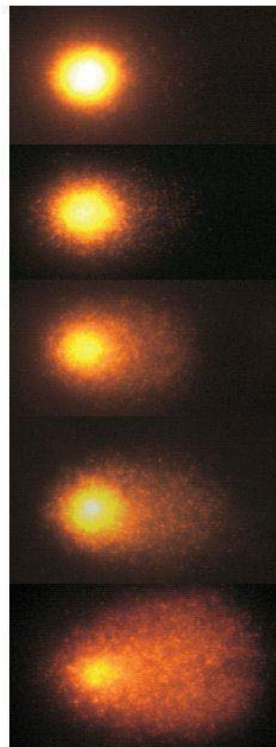


(figure 42:exemple du Molecular genetic testing du gène XPD.

c. Le test des comètes (COMET ASSAY)

Le test des comètes permet la détection et la quantification de la détérioration de l'ADN induite par certains agents dans des cellules individualisées. Elle est basée sur l'électrophorèse de l'ADN nucléaire de cellules isolées dans un gel en milieu alcalin et dénaturant, grâce à la force exercée par un champ électrique. Les modifications spécifiques de base seront détectées après conversion des cassures purifiées par enzyme de réparation. Si des cassures de la double hélice sont présentes, la forme super enroulée de l'ADN sera partiellement désorganisée ce qui permet de mesurer les cassures double et simple brin ainsi que les sites de réparation incomplets alcali-labiles en utilisant la version alcaline du test. [60]

Au total, il s'agit d'une technique simple et rapide (24h) qui permet de détection des cassures de brin d'ADN qui peuvent être formés transitoirement au cours de la réparation et cela à partir d'un nombre très faible de cellules. [87, 88]



(figure 43:Observation de comètes au microscope. Les cellules haut situées n'ont pas été stressées, le noyau est parfaitement rond. Plus bas les noyaux cellulaires présentent des cassures dues à un stress plus important, une forme de comète apparaît alors.

d. Données Histologiques

d.1. Biopsie cutanée :

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

Chez le sujet normal à la 6ème heure, on note le début d'installation d'oedème inter et intra cellulaire. Les cellules basales sont pâles. Les altérations histologiques précédentes l'installation clinique de l'érythème. A la 12^{ème}heure, l'oedème intra et extra cellulaire est plus intense. Des vacuoles commencent à être visibles au niveau de certains Kératinocytes de la couche basale. A la 24ème heure, les cellules dyskératosiques « sun burn cells »apparaissent au

niveau de la couche basale et au niveau du corps muqueux de Malpighi. On en compte 2 à 4 par champ microscopique. Un infiltrat polymorphe et une vasodilatation capillaire se voient au niveau du derme superficiel. A la 72ème heure les « sun burn cells » ont migré vers la couche cornée pour être ensuite éliminées.

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

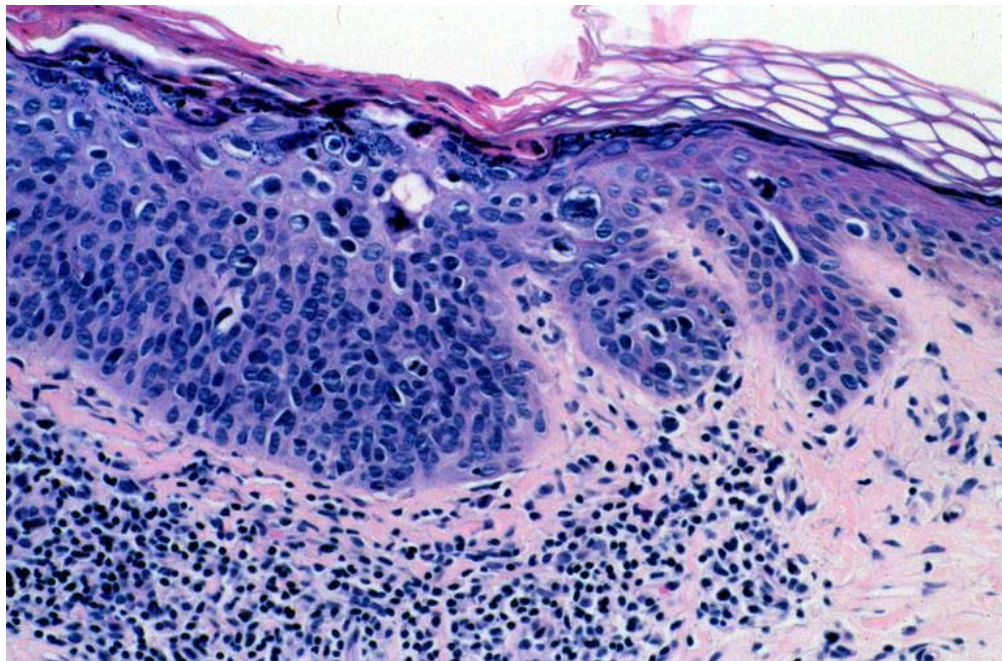
Ainsi la présence d'un nombre élevé de sun burn cells à l'examen histologique d'un phototest, réalisé 72ème heures après l'irradiation aux UV, est évocatrice du XP. [56]

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

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

Entre ces petites mottes blanches, le réseau vasculaire apparaît : la peau a un aspect rouge ponctué de blanc. La peau perd ainsi de son élasticité, se relâche et de profonds sillons s'y gravent. Cette détérioration des fibres élastiques du derme conduit à l'élastose solaire.

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



(figure 43:Aspect histologique d'une kératose actinique chez un individu XP.Noter l'atypie des kératinocytes et la parakératose. [56]

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

Ainsi l'aspect histologique de ces tumeurs est typique, toutefois certaines particularités peuvent être retenues dont une nette flexion des morphologie des mélanomes, un caractère souvent sclérodermiforme et métatypique des CB et un aspect acantholytique des CE. [52, 89, 90]

d.2. Examen anatomopathologique des lésions neurologiques

• SNC :

L'analyse morphométrique de tissu nerveux prélevé sur des autopsies montre une réduction des neurones du cortex cérébral des lobes frontaux, pariétaux, occipitaux et temporaux, hippocampe, thalamus, noyaux gris, motoneurone de la moelle épinière... [91]

• SNP :

Les quelques cas de biopsies rapportés confirment une nette diminution des axones et fibres nerveuses myélinisés. [91]

e. Autres méthodes

L'étude de la capacité cellulaire à réparer l'ADN, après injection par microaiguille des gènes défectueux dans les cellules de patients atteints de XP, c'est un test simple, sensible et rapide pour le diagnostic de XP. Mais il reste du ressort des laboratoires spécialisés. D'autre test comme la Chromatographie liquide haute performance couplée à la Spectrométrie de Masse en mode tandem (CLHP-SM/SM) ou la PCR médiée par ligation peuvent servir à détecter et quantifier les dommages présents dans de l'ADN mais sont moins fréquemment utilisés dans le contexte du XP et ou plus utilisés dans le domaine de la recherche que la pratique médicale. [87]

e.1. Au total

Les méthodes décrites présentent l'avantage de permettre la mesure des activités enzymatiques de réparation de l'ADN. Mais elles présentent des inconvénients comme

l'utilisation de la radioactivité, ou bien encore un temps de réalisation très long. Parfois certaines méthodes combinent les deux.

Aucune d'entre elles ne permet de réaliser la mesure de la réparation de plusieurs dommages en une seule réaction et ce de manière spécifique, elles ne permettent donc pas de réaliser des expériences en haute débit.

3. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal ayant pour but de détecter, in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité, en vue d'une interruption thérapeutique de grossesse. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique.

Ainsi un diagnostic prénatal peut être proposé si le risque de récurrence de la maladie est élevé. Les cellules fœtales sont isolées à partir d'un prélèvement de villosités chorales réalisée entre 9 et 12 semaines de grossesse, ou de cellules amniotiques obtenues par amniocentèse entre 13 et 18 semaines d'aménorrhée.

Les tests proposés pour le diagnostic prénatal du XP sont nombreux, l'UDS est le plus utilisé d'entre eux, une autre technique modifiée utilisant à la fois des cultures de cellules XP et des cultures de cellules de contrôles, a aussi été décrite. Le test des comètes est aussi utilisé. [92, 93]

Le diagnostic préimplantatoire génétique (Preimplantation genetic diagnosis) ou PGD peut aussi être proposé, il est disponible si la mutation causale a été identifiée. Cet examen réduit le risque fœtal et permet un diagnostic très précoce, de nouvelles méthodes sont en cours d'évaluation. Le diagnostic pré-implantatoire consiste en l'analyse de cellules embryonnaires avant l'implantation intra-utérine. Après fécondation in vitro, l'ADN d'une ou deux cellules de l'embryon au stade de blastomère (6 à 10 cellules) est analysé.

A ce stade, le prélèvement d'une cellule est sans conséquence sur le développement ultérieur de l'embryon et le déroulement de la grossesse. Les blastomères indemnes seront

sélectionnés et implantés. Le diagnostic préimplantatoire pose de nombreux problèmes éthiques, techniques et financiers ; peu de laboratoires sont habilités à sa pratique.

Il évite le recours à l'interruption de grossesse mais impose à des couples féconds l'épreuve d'une fécondation in vitro. [60]

4. Formes cliniques selon le groupe de complémentation [24, 57, 61, 85, 94]

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

4.1. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation A

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

4.2. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation B

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

4.3. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation C

Très fréquent (25 %) et de gravité variable : pouvant être de forme grave ou intermédiaire; les sujets XPC présentent d'avantage de prédispositions aux cancers cutanés par rapport aux

sujets XPB et particulièrement aux mélanomes malins. Les manifestations cutanées et ophtalmologiques sont ainsi en première ligne. Par contre l'atteinte neurologique est absente.

4.4. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation D

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

4.5. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation E

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

4.6. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation F

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

4.7. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation G

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

4.8. Xeroderma Pigmentosum variant (XP variant)

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

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

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

X. Diagnostics différentiels :

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

Chez tous les cas de notre série le diagnostic de XP a été retenu sans confusion car le tableau clinique était évident pour l'ensemble des malades.

1. Les maladies de réparation d'ADN[34, 26, 42, 21, 95]

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

2. Syndrome de bloom[96]

C'est une génodermatose rare qui se caractérise par une photosensibilité, des troubles de la pigmentation surtout au niveau du visage, un retard staturopondéral pré et postnatal avec nanisme harmonieux et une immunod fiance 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.

3. Syndrome de rothmund–thomson[20]

Génodermatose dont le début est marqué par un érythème et un décollement au niveau des zones d'appui (visage et les fesses). Il se caractérise par une poïkilodermie, des anomalies de squelette (agénésie radiale), un retard staturo–pondéral, une cataracte et un risque élevé de cancer ostéosarcome qui survient en moyenne vers l'âge de 13 ans, cancer cutané.

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

4. Syndrome de baller–gerold[20]

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

5. Le complexe de carney[96]

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

6. Maladie de hartnup[20, 96]

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

7. Le syndrome de kindler[60]

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

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

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

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

Il n'existe pas d'atteinte viscérale extra-muqueuse au cours du SK et les performances intellectuelles sont strictement normales. Le pronostic de la maladie est lié aux complications

infectieuses éventuelles de l'atteinte cutanée, aux difficultés d'alimentation en cas d'atteinte oropharyngée ou oesophagienne sévère, ainsi qu'à la survenue de kératoses actiniques voire de carcinomes épidermoïdes en région photo-exposée ou sur les muqueuses atteintes.

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

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

8. Certaines formes de porphyrie héréditaire [20]

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

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

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

XI. PROFIL PARA CLINIQUE :

Ils rentrent dans le cadre de la recherche d'une anémie, de la nature histologique d'une tumeur ou de son bilan d'extension et pour un bilan pré-opératoire.

1. Le bilan radiologique d'extension : [97] [98] [99] [100]

1.1. Le bilan d'extension locale, de contiguïté :

a. L'extension aux parties molles :

L'IRM est l'examen clé pour la détection, le bilan local et le suivi évolutif, grâce à une excellente sensibilité diagnostique dans les parties molles. Elle permet d'évaluer de manière objective l'extension en profondeur, pour juger de la possibilité d'une exérèse tumorale et permet de réaliser des mesures cibles reproductibles pour le suivi du patient sous radiochimiothérapie.

Dans notre série l'IRM a été faite chez 1 cas.

b. L'extension osseuse :

Lorsqu'une extension osseuse sous-jacente est suspectée, il est recommandé de réaliser une TDM avec reconstructions osseuses. L'atteinte osseuse sera fortement suspectée devant la présence d'une lyse osseuse et /ou d'une perméation corticale, d'une réaction périostée, d'une ostéocondensation au contact de la lésion. Cependant, l'envahissement de l'os spongieux est mieux évalué en IRM.

Dans notre série, la TDM faciale a été réalisée chez 6 patients.

c. L'extension méningée :

L'IRM est l'examen de choix pour l'extension intracrânienne. L'envahissement méningé sera suspecté sur l'épaississement et la prise de contraste des enveloppes méningées en regard de la lyse tumorale de la boîte crânienne.

Pour évaluer l'extension cérébrale chez nos patients, une TDM cérébrale a été faite pour 1 patient.

1.2. Le bilan d'extension à distance :

a. L'extension ganglionnaire :

L'échographie : est plus sensible et plus spécifique que le simple examen clinique. Elle est par ailleurs non invasive, peu coûteuse et facilement reproductible mais dépend de l'opérateur.

La TDM : visualise les ganglions tout en étant plus facile à interpréter par le clinicien. Il s'agit de l'examen de référence du fait de sa bonne définition.

L'IRM : présente également une bonne définition et des images facilement interprétables.

Le PET-TDM au FDG (18 fluoro-désoxy-glucose) : est performant pour le dépistage des métastases à distance, mais ne semble pas supérieur aux trois techniques précédentes pour le diagnostic des métastases ganglionnaires locorégionales.

Dans notre série l'échographie cervicale a été faite pour 4 patients afin d'évaluer l'extension ganglionnaire.

Le PET-TDM au FDG n'a été fait pour aucun patient.

b. L'extension viscérale à distance :

La radiographie thoracique et l'échographie abdominale : pour la recherche de métastases pulmonaires et hépatiques sont avantageusement remplacées par une tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne.

Ecographie oculaire : faite dans notre série pour un seul malade.

Dans notre série, La radiographie thoracique a été faite pour 2 patients. Révéler normaux.

La tomodensitométrie thoracique : recherche des adénopathies médiastinales, des localisations parenchymateuses pulmonaires, moins fréquemment des localisations pleurales et osseuses.

La tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne : recherche des localisations secondaires hépatiques et osseuses.

Dans notre série, La tomodensitométrie thoraco–abdominopelvienne a été faite pour 6 patients.

La tomodensitométrie cérébrale : injectée recherche des métastases cérébroméningées.

Ce bilan est parfois complété par un PET ou par une procédure du ganglion sentinelle.

c. L’extension périnerveuse :

L’examen de référence est l’IRM. L’infiltration périnerveuse se présente le plus souvent sous la forme d’un hyper–signal T2 et d’une prise de contraste du nerf qui est par ailleurs augmenté de taille.

Les nerfs les plus fréquemment atteints sont par ordre de fréquence : V2, V3, VII, moins fréquemment le V1 et le nerf vidien.

Il est recommandé de rechercher systématiquement une atteinte périnerveuse lésionnelle chez des patients présentant une extension profonde avérée ou les facteurs de risque d’agressivité : lésions de localisation médioaciale et des zones de fusion embryonnaire, tumeurs cutanées récidivantes, tumeurs de haut grade histologique, tumeurs à taux de croissance élevé présentant un risque plus élevé d’infiltration périnerveuse.

Dans notre série, aucune IRM n’a été faite pour l’évaluation de l’extension périnerveuse.

XII. PROFIL THÉRAPEUTIQUE :

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

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

En dehors de l’éviction à vie des UV, on ne dispose d’aucun traitement curatif ou préventif capable d’empêcher la survenue de cancers cutanés chez ces malades.

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

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

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

Il est nécessaire de choisir, en fonction du type, de la taille et le siège de la tumeur, la méthode thérapeutique optimale qui permet une stérilisation carcinologique au prix d'un minimum de séquelles fonctionnels et esthétiques.

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

1. La chirurgie : [16, 18, 34, 20]

C'est le traitement de première intention si le siège et la taille de la tumorale permettent. Elle gagne à être la plus précoce possible ce qui permet d'épargner un maximum de peau saine, en prévision de futures gestes chirurgicaux tout en restant carcinologique.

1.1. L'exérèse tumorale[101] [102] [103] :

Doit être carcinologique, c'est-à-dire, complète d'emblée, pour limiter le risque de récurrence locorégionale et à distance. Les lésions tumorales malignes sont enlevées avec une marge de

sécurité latérale et profonde en raison de la fréquence de leur extension microscopique, source de récurrence locale. La marge idéale est un compromis entre une marge trop large, responsable d'une perte tissulaire inutile et une insuffisante, exposant à un risque de récurrence.

a. Carcinome basocellulaire :

Les marges recommandées varient de 3 à 10 mm selon le groupe pronostique. Si ces marges ne peuvent pas être respectées (du fait de la localisation de la tumeur), il est recommandé de réaliser l'exérèse. Si l'exérèse est complète, même si les marges histologiques sont inférieures aux marges cliniques effectuées, il n'y a donc pas lieu de réaliser de reprise d'exérèse ou de traitement complémentaire.

En cas d'exérèse incomplète, une reprise chirurgicale est recommandée en première intention. se en deux temps ou d'avoir recours à la chirurgie micrographique.

b. Carcinome épidermoïde :

Marges latérales : les recommandations classiques reposent sur le travail de Brodland et Zitelli indiquant qu'une marge de 4 mm suffit à éradiquer 95 % des CEC de moins de 2 cm de diamètre, tandis qu'une marge > 6mm est nécessaire pour obtenir le même résultat pour les tumeurs de diamètre > 2 cm. Considérant que la taille de la tumeur n'est qu'un reflet approximatif de l'agressivité tumorale, le groupe de travail préconise :

- une marge standardisée de 4 à 6 mm pour les tumeurs du groupe 1, avec examen histologique et échantillonnage macroscopique le plus informatif possible ;
- une marge élargie, \geq 6 mm, voire 10 mm ou plus, pour les tumeurs du groupe 2, en particulier lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque d'extension infraclinique.

Marge profonde: l'exérèse doit intéresser l'hypoderme en respectant l'aponévrose, le périoste ou le périchondre, à condition que ces structures ne soient ni au contact, ni envahies par la tumeur.

c. Le mélanome :

Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale élargie de la lésion mélanique dont le but est d'éliminer les micrométastases locales et de diminuer le risque de récurrence locale et à distance. Les marges latérales de sécurité nécessaires sont fonction de l'épaisseur de la lésion ou indice de Breslow. En profondeur, l'exérèse se fait jusqu'au plan sain sous-jacent [99] [100]

Le traitement des tumeurs cutanées est chirurgical pour l'ensemble de nos cas, ce traitement qui est également préconisé par les différents auteurs en cas de tumeurs.

c.1. Le curage ganglionnaire : [104] [105] [106]

L'évidement cellulo-ganglionnaire cervical consiste en l'ablation du tissu cellulo-ganglionnaire de la région cervicale et parfois des structures musculaires et/ou vasculo-nerveuses adjacentes en fonction de la localisation tumorale mais aussi de la taille de l'adénopathie métastatique.

- La classification recommandée par l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York permet une standardisation de la terminologie. Cette classification oppose les évidements cervicaux complets aux évidements cervicaux partiels ou sélectifs.
- L'évidement radical : emporte les tissus cellulo-ganglionnaire des niveaux I à V avec sacrifice du muscle sternocléidomastoïdien, du nerf spinal et de la veine jugulaire interne. Cet évidement radical peut être élargi à des structures adjacentes telles que les muscles et ou la peau.
- L'évidement radical type I : préserve le nerf spinal
- L'évidement radical type II : préserve le nerf spinal et la veine jugulaire
- L'évidement radical type III : préserve le nerf spinal, la veine jugulaire et le muscle sternocléidomastoïdien
- L'évidement sélectif ou fonctionnel : Ils sont aussi proposés dans les carcinomes à haut risque de la tête et du cou sans adénopathie palpable. Il s'agit de curages

limités au site ganglionnaire de drainage de la lésion initiale avec contrôle extemporané du ganglion distal de la chaîne concernée, le curage complet n'étant poursuivi que si cet examen se révèle positif.

d. Les indications des évidements :

Bien que les micrométastases et les métastases de petites tailles puissent être contrôlées par la radiothérapie, la chirurgie demeure le pilier de la prise en charge thérapeutique des métastases cervicales. Elle permet une exérèse complète de tous les ganglions envahis chez les patients N+, et permet chez les patients N0 une évaluation histologique précise.

Un évidement cervical radical est indiqué lorsque des ganglions cervicaux sont présents lors du bilan initial d'un carcinome cervicofacial.

Un évidement cervical sélectif est indiqué chez les patients N0 afin de pratiquer l'exérèse des ganglions à risque de métastase et d'obtenir un statut ganglionnaire anatomopathologique précis.

Dans notre série, le curage ganglionnaire a été réalisé chez 1 patients.

d.1. La parotidectomie : [107] [108]

La parotide est considérée comme le site préférentiel des métastases ganglionnaires des carcinomes de la face et des mélanomes. La parotide est le siège d'un riche réseau lymphatique qui draine la région temporale et jugale.

Lorsqu'une métastase parotidienne est dépistée, il est recommandé de réaliser une parotidectomie conservatrice du nerf facial complétée par une lymphadénectomie ciblée chez les patients N0 cliniquement, suivie d'une radiothérapie de l'aire parotidienne mais sans irradiation cervicale si la lymphadénectomie est négative.

Lorsqu'un carcinome est cliniquement infiltrant en regard de la parotide, une parotidectomie est réalisée en monobloc avec exérèse cutanée.

dans notre étude, une parotidectomie superficielle conservatrice du nerf facial a été réalisée pour 1 patient.

d.2. Les organes emportés au cours de l'exérèse tumorale :

• **L'exentération orbitaire :** [109] [110] [111]

L'exentération orbitaire est une chirurgie défigurante dont l'indication principale est le traitement des tumeurs malignes palpébrales extensives.

En cas de cécité douloureuse, l'indication d'exentération est formelle dès lors que l'intervention demeure carcinologique.

En cas d'envahissement de la couche fibreuse de la sclérotique, de trouble de l'oculomotricité ou de l'acuité visuelle, la conservation du globe est le plus souvent compromise. L'éviscération et l'énucléation ne sont en général pas indiquées. Le choix d'une exentération est le plus logique afin de garantir une sécurité carcinologique.

Carcinologiquement, l'exentération vraie présente l'avantage de passer dans un plan généralement franc et bien clivable jusqu'à l'apex orbitaire. On décrit trois types d'exentération: La plus classique est l'exentération totale qui consiste à enlever tout le contenu orbitaire jusqu'au périoste et les paupières.

L'exentération subtotale quant à elle préserve les paupières et une partie de la conjonctive. Enfin l'exentération élargie ajoute, à l'exentération totale, l'exérèse des structures avoisinantes : parois orbitaires et cavités nasales.

Dans notre série, L'exentération a été faite : pour 2 cas, une au service d'ophtalmologie.

Amputation du pavillon dans 1 cas et pyramidectomie nasale chez 1 cas.

1.2. La chirurgie reconstructrice :

La reconstruction après exérèse tumorale vise à restaurer fidèlement autant que possible l'anatomie et la fonction de la région reconstruite. Cette réparation doit être la plus esthétique possible. [112]

Avant de procéder à la couverture de la perte de substance, il est primordial d'avoir une confirmation histologique que les marges d'exérèse (latérales et profondes) sont saines. [113] [114].

La chirurgie réparatrice est difficile à réaliser vu la mauvaise qualité du tissu sous-jacent. Le cas échéant, les tissus greffés doivent être prélevés à partir des zones non exposées aux rayons solaires.

a. Les moyens et les indications:

a.1. La cicatrisation dirigée : [115] [116] [117]

C'est une technique simple qui peut être proposée comme une préparation à une greffe de seconde intention ou comme solution d'attente le temps d'avoir le résultat histologique avec la certitude d'une résection tumorale totale.

Cette méthode simple n'est possible que sur un sous sol correctement vascularisé (tissu sous cutané, muscle, périoste, périchondre) avec des bords périphériques de bonne qualité.

Le but de cette technique est d'obtenir à l'aide de pansements adaptés, un bourgeonnement de la perte de substance, qui va être le support de l'épithélialisation spontanée à partir des berges. La qualité du bourgeon est contrôlée en alternant les pansements pro-inflammatoires (avec de la vaseline) qui permettent le bourgeonnement de la perte de substance, et les pansements anti-inflammatoires (avec des corticoïdes) qui vont intervenir lorsque le bourgeon devient hypertrophique et gêne l'épithélialisation permettant ainsi son affaissement.

Dans notre série, utilisée pour 27 tumeurs.

a.2. La suture directe : [115] [116] [117] [118] [119] [120]

La ligne de suture doit être orientée de façon parallèle aux lignes de faible tension décrites par « Langer » en 1861 correspondant aux plis cutanés naturels que l'on observe chez les sujets âgés vivants.

Toute traction excessive s'accompagne d'une distorsion inesthétique notamment au niveau des zones péri-orificielles ainsi que le risque d'élargissement cicatriciel. C'est pourquoi le

décollement des berges de la perte de substance est fondamental et va permettre le glissement de la peau sur le plan profond, ce qui permet à la fois un bon rapprochement du plan dermo-graisseux et une diminution de la tension au niveau dermo-épidermique.

Les sutures se font en deux plans :

- Le plan profond : est suturé par des points séparés inversés, noués en profondeur par un fil résorbable.
- Le plan superficiel : est suturé soit par des points séparés, soit par un surjet intra-dermique par un fil non résorbable.

La fermeture par suture directe de la perte de substance (PDS) est réalisée pour 117 tumeurs.

- Les greffes :
- *Les greffes cutanées : [116] [118] [119] [120]*

Elles sont définies comme des portions cutanées détachées de leur site donneur et transférées sur un site receveur distant où la revascularisation sera assurée à partir du sous sol avant l'autolyse du fragment cutané.

On distingue:

- La greffe de peau mince : elle emporte l'épiderme et le derme papillaire, d'une épaisseur comprise entre 1.5 et 3 dixièmes de millimètre, elle nécessite un sous sol bien vascularisé. La zone donneuse cicatrise spontanément à partir de la couche basale. Le prélèvement des greffons dermo-épidermiques se fait grâce à des dermatomes. Elle est très peu utilisée vu la rétraction et l'hyperchromie qu'elle induit.
- La greffe semi - épaisse : elle emporte une partie du derme, mais laisse en profondeur certaines annexes épithéliales, pilaires, sudorales ou sébacées. Elle a 3- 4 à 5- 6 dixièmes de millimètre d'épaisseur. La zone donneuse cicatrise spontanément à

partir des annexes épithéliales. Elle est utile chez les XP, chez qui la peau totale prend difficilement.

- La greffe de peau totale ou épaisse : introduite par Wolfe en 1875. Intéressant l'épiderme, le derme ainsi que le chorion sous-jacent, elle doit être dégraissée pour être correctement revascularisée. Sa texture, sa couleur et l'absence de rétraction la font préférer aux greffes cutanées minces.

Le prélèvement se fait à partir d'un patron à la taille exacte de la perte de substance avec un bistouri à lame fine

Le lit de la greffe doit être bien vascularisé et exempt d'infection. L'hémostase doit être rigoureuse. Lorsqu'une perte de substance intéresse un tissu de mauvaise qualité, on peut différer la greffe afin d'obtenir un bourgeon de granulation pour optimiser la prise de la greffe.

Afin de faciliter la revascularisation, la greffe doit être suturée bord à bord soigneusement et stabilisée à l'aide de points de capiton et d'un bourdonnet qui auront un effet de pression pour favoriser le contact avec le lit receveur et empêcher la formation d'éventuels hématomes.

Le premier pansement est fait théoriquement au 5^{ème} jour pour une greffe de peau totale et au 2^{ème} jour pour une greffe de peau mince. Une greffe qui a bien pris doit être uniformément rose. Des soins locaux doivent être pratiqués régulièrement pour éviter la formation de croûtes, génératrices de cicatrices inesthétiques.

Dans notre série, les greffes cutanées ont été utilisées pour 59 tumeurs. Le site de prélèvement était au niveau de la cuisse et par mise en place de prothèse à capacité de 600cc au niveau de la paroi latéro-thoracique gauche pour 1 cas.

a.3. les lambeaux cutanés : [116] [121]

Un lambeau est un transfert tissulaire incluant sa propre vascularisation qui est le pédicule. Ce dernier est gardé définitivement ou temporairement en continuité avec la zone donneuse, ou est immédiatement anastomosé sur des vaisseaux proches de la zone receveuse.

➤ Classification des lambeaux :

Avant d'envisager les différents types de lambeaux, il semble nécessaire de préciser d'une manière générale leurs caractéristiques permettant de les classer selon différents types :

Classification selon le type de tissu prélevé :

Il s'agit d'une classification basée grossièrement sur l'épaisseur du tissu transposé et l'on distingue :

- Les lambeaux dermiques : n'emportant que la peau.
- Les lambeaux cutané-graisseux : comprenant la peau et la graisse sous-jacente.
- Les lambeaux fascio-cutanés : comprennent la peau, le tissu sous-cutané avec le fascia. Celui-ci constitue une lame porte-vaisseaux qui enrichit l'apport vasculaire.
- Les lambeaux musculo-cutanés : comportent outre la peau et le tissu cellulaire sous-cutané, le fascia périmusculaire et le muscle. La vascularisation est alors enrichie par des perforantes musculo-cutanées. Classification selon le type de pédicule :
- Les lambeaux peuvent tourner autour d'une charnière cutané-graisseuse ou fascio-cutanée et on parle alors de lambeaux dits en « péninsule ».
- Si l'on soulève une palette cutané-graisseuse sur un pédicule grasseux ou sur une charnière de fascia, on obtient un lambeau en « îlot »
- Enfin le lambeau peut être levé électivement sur un pédicule (artère et veines concomitantes) et on a alors un lambeau en îlot vasculaire pur.

➤ Classification selon le mode de vascularisation :

Les lambeaux cutanés peuvent être divisés en deux groupes :

- Les lambeaux cutanés taillés au hasard (Random- Flap) : ils sont dessinés sans tenir compte de la vascularisation tégumentaire. Le respect des règles classiques de dimensions est alors capital.

- Les lambeaux axiaux « artériel flaps » : Ils contiennent au moins un axe artérioveineux anatomiquement défini dans l'épaisseur du lambeau

Selon la direction des flux, on distingue ainsi :

- + Les lambeaux à apport antérograde (lambeau naso-génien à pédicule supérieur).
- + Les lambeaux à apport rétrograde (lambeau medio-frontal).

Classification selon le mode migratoire : Nous distinguons :

- Les lambeaux locaux ou locorégionaux : où le transfert est basé sur les qualités élastiques de la peau. On en distingue trois types selon la mobilisation des tissus :
- Le lambeau d'avancement :
- La perte de substance cutanée est ramenée à un rectangle.
- Un lambeau rectangulaire est taillé au contact de la perte de substance.
- Le lambeau est décollé à la demande jusqu'à ce que son étirement lui permette de recouvrir la perte de substance.
- L'avancement du lambeau est facilité par l'excision de part et d'autre de sa base de deux triangles d'avancement.
- Le lambeau de transposition :
- Un lambeau taillé à distance d'une perte de substance, passant lors de sa mobilisation au dessus d'une zone non décollée, appelée, îlot d'arrêt, qu'il enjambe: C'est un lambeau de transposition avec « enjambement ».
- Lorsque le lambeau est contigu à la perte de substance, et vient directement la recouvrir sans enjamber d'îlot d'arrêt, on l'appelle alors un « lambeau de translation ».
- Le lambeau de rotation :
- La perte substance est ramenée à un triangle.
- Une incision arciforme dans le prolongement de la base du triangle permet de tailler un vaste lambeau qui vient combler par un mouvement de rotation la perte de substance.

- Les lambeaux à distance: correspondent à un transfert tissulaire non immédiatement adjacent à la perte de substance et nécessitent au moins deux temps opératoires avec mise en place au niveau du site receveur, puis sevrage du pédicule.
- Les lambeaux libres : ce sont des transferts vascularisés au niveau du site receveur par un rebranchement vasculaire microchirurgical.

Dans notre série, nous avons utilisé des lambeaux dans 2 cas :

Lambeau musculaire dans un cas d'exentération oculaire, lambeau d'avancement pour une tumeur de cuir chevelu.

1.3. La cryochirurgie :

est une alternative intéressante à la chirurgie chez les patients atteints de XP en raison de sa rapidité d'exécution, de sa simplicité, de sa bonne tolérance et de son caractère économe en capital cutané. Elle permet de traiter plusieurs carcinomes en même temps. Elle serait le traitement de choix pour les carcinomes de petite taille au cours du XP. [122]

1.4. Les autres moyens :16, 18, 34, 20]

- L'électrocoagulation et le curetage : sont deux méthodes simples et très utiles pour traiter des dermatoses pour lesquelles un contrôle histologique est inutile. Ils doivent être les plus conservateurs et économes possible en raison de la multiplicité des tumeurs de par l'occurrence de la multiplicité des gestes chirurgicaux qui en découle.
- Cryothérapie : il consiste à appliquer un froid extrême grâce à un petit dispositif relié à une source d'azote ou d'argon à -190°C . Elle se pratique sous anesthésie locale à l'aveugle et n'implique pas obligatoirement une destruction complète de la cible, elle s'adresse, donc, à des lésions bénignes et pré-malignes.

Elle permet de traiter plusieurs tumeurs au cours de d'une même séance.

- 5Fluoro-uracil (EFUDIX crème) : c'est un médicament anticancéreux qui permet de stopper la croissance de cellules cancéreuses, il peut être appliqué sur des lésions précancéreuses à type de kératose actinique.
- L'imiquimod topique 5% : c'est un immunomodulateur par augmentation locale de la production d'interferon. Malgré son effet irritant, ce produit semble donner des résultats satisfaisants, essentiellement pour les lésions superficielles (surtout les petits carcinomes basocellulaires multiples du visage) et en évitant les zones à risque pour lesquelles la chirurgie est toujours conseillée. L'imiquimod à 5 % topique a aussi été proposé comme traitement préventif ainsi diverses études ont soutenu son aptitude à prévenir les lésions cutanées bénignes et malignes du XP en stimulant le système immunitaire du sujet. Ces résultats et ces hypothèses doivent encore être confirmés par des études plus approfondies.
- Le peeling, la dermabrasion et le resurfacing au laser CO2 : ont double intérêt esthétique et préventif sur les tumeurs cutanées en éliminant les cellules superficielles mutées et en régénérant la peau à partir des cellules germinales peu irradiées. Les performances de ces techniques sont limitées par l'installation de l'atrophie cutanée.

2. Traitements adjuvants : [16], [18], [34], [20]

La chimiothérapie : par voie générale, peut trouver sa place au cours du XP ; la polychimiothérapie est exceptionnellement utilisée comme traitement palliatif des cas évolués ; à l'opposé de la monochimiothérapie néo-adjuvante à la bléomycine qui est un antinéoplasique cytostatique de la famille des antibiotiques, elle a peu d'effets myélosuppresseurs ou immunosuppresseurs, en revanche, elle peut être responsable de fibrose pulmonaire irréversible qui conduit à ne pas dépasser une dose létale de 300 mg du produit. Dans le cas de XP, elle est administrée en IM

(1inj/sem. A la dose de 0,2mg/kg pendant 6 sem.) pour réduire le volume tumorale ou pour traiter un grand nombre de carcinomes épidermoïdes chez l'enfant.

- La radiothérapie : rarement indiquée, dans les cas où l'exérèse chirurgicale est impossible ou alors en complément de celle-ci. Elle doit être utilisée avec précaution à cause d'une sensibilité anormale des cellules XP aux radiations ionisantes et que ces dernières aient un potentiel carcinogène.

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

- Ni la chimiothérapie ni la radiothérapie n'ont été indiqués dans notre série.

3. Quelques indications

- Kératose solaire : l'électrocoagulation, la cryothérapie, l'acitrétine, 5FUtopique, l'imiquimod topique, la dermabrasion, le peeling ou resurfacing au laser CO2.
- Kérato-acanthomes : accessibles à la chirurgie, si volumineux, il est préférable d'essayer la bléomycine en infiltration locale ou en IM pendant 1-3 sem. En revanche, s'ils sont multiples, les rétinoïdes (1mg/kg pendant 4-12 sem.) sont les plus adaptées.
- Les tumeurs cutanées malignes : le curetage, l'électrocoagulation ou l'exérèse chirurgicale sont les traitements de première intention.
- Les mélanomes : leurs règles d'exérèse rejoignent celles qui sont préconisées dans la population générale. Son évolution au cours du XP semble moins dramatique même en présence d'un ganglion métastatique ; pour cette raison, les marges de sécurité pourraient être moins larges.

4. La prise en charge des complications ophtalmologiques [16, 20, 44]

Les contrôles ophtalmologiques sont indispensables au moins une fois/an.

En effet, la perte de la vue, par irritation chronique et tumeurs de segment antérieur est fréquente.

Le traitement des complications non tumorales, c'est-à-dire les troubles trophiques et irritatifs des conjonctifs et de la cornée, se fait par les topiques cicatrisants et/ou vitaminiques et des larmes artificielles des collyres de méthylcellulose et même de lentille de contact.

L'utilisation des lentilles de contact est également recommandée pour protéger la cornée contre les traumatismes par les paupières déformées.

La greffe de cornée en cas de kératite grave ou d'opacification cornéenne est marquée par l'échec en plus d'augmentation du risque de néoplasies cutanées du fait du traitement immunosuppresseurs.

Le traitement des épithéliomas oculaires est essentiellement chirurgical ; ensuite kératoplasties, greffes, la radiothérapie externe ou la curiethérapie, pourront être proposés en fonction de type et du siège de la tumeur. D'autres moyens sont également utilisés : 5FU pommade, cryothérapie et l'électrocoagulation.

5. La prise en charge des complications neurologiques [20]

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

6. Prévention secondaire

6.1. Diagnostic précoce [18, 34, 20]

Le diagnostic de XP doit être suspecté le plus précocement possible dès l'apparition des premiers signes évocateurs de la maladie : photophobie,érythème persistant et dyschromie, ce

qui permet d'instaurer le plus tôt possible des moyens de photoprotection et donc d'améliorer le pronostic cutané et ophtalmologique et de retarder l'apparition de tumeurs malignes et donc de ralentir l'évolution de la maladie.

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

6.2. Education thérapeutique[34]

Elle est initiée dès la première visite et renforcée à chaque consultation.

Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et si (nécessaire) de sa famille : compréhension de la maladie, information sur l'évolution des thérapeutiques, maîtrise de la prévention et du traitement à domicile.

6.3. Photoprotection[16, 43, 18, 34, 20]

Elle est primordiale pour retarder l'apparition des cancers et diminuer leur nombre, elle doit être instaurée le plus tôt possible. Des études ont démontré l'existence d'une corrélation entre l'association de toutes les mesures de photoprotection et la prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses. Elle n'a par contre aucun effet préventif sur l'atteinte neurologique. Elle repose sur des mesures comportementales et nécessite donc une éducation du malade et de son entourage, avec les recommandations suivantes :

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

Le port d'une combinaison permet aux enfants atteints de se déplacer à l'extérieur en plein jour en offrant une protection bien meilleure que les écrans solaires. Une telle combinaison réalisée dans un tissu conçu par la NASA a existé jusqu'au début de l'année 2007. Cependant,

depuis, il est difficile de se procurer ces combinaisons dont la fabrication est actuellement suspendue. Il n'existe, donc, à ce jour aucune combinaison anti-UV sur le marché.

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



(figure 44:Photoprotection vestimentaire extrême. Pour éviter l'intolérance au réchauffement causé par les tissus à mailles serrées, on peut utiliser des briquettes réfringentes sous les vêtements. 1. lunettes de soleil avec verres filtrant les UV ; 2. Tissu à mailles serrées, imperméables aux UV ; 3. Briquettes réfrigérantes ; 4. Gants. [18])

- La photoprotection vestimentaire : Le port de vêtements longs, couvrant toutes les parties du corps, des gants, des chapeaux à bords latéraux larges, foulard et, des lunettes de soleil opaques avec des verres filtrants les UV et des bords latéraux larges est indispensable si le soleil ne peut être totalement évité.
- La pose des filtres anti-UV sur les pare-brises des véhicules, sur les fenêtres des habitations et des salles de classe dans les écoles est souhaitable. Ainsi que dans toutes les salles de consultations et d'hospitalisation où ces patients sont pris en charge.

- L'application de topiques photoprotecteurs externes : Le choix portera sur les produits de haute qualité dont l'efficacité et la stabilité sont prouvées et présentant l'indice de photoprotection solaire le plus élevé : de 50 ou supérieur (classés 50+) sur chaque partie de peau découverte et ce toutes les 2h.

L'application du photoprotecteur doit être pratiquée même si le patient reste à l'intérieur de la maison (l'éviction des UV à 100 % à l'intérieur étant pratiquement impossible à réaliser surtout dans les pays ensoleillés).

a. Au total :

Le photoprotecteur idéal devrait :

- Etre efficace contre non seulement les UVB mais également les UVA et les infrarouges ;
 - Maintenir une protection prolongée dans des conditions normales d'utilisation grâce à sa pénétration et sa fixation dans la couche cornée : substantivité ;
 - Etre résistant à l'eau et à l'hypersudation : rémanence ;
 - Etre stable à la lumière et à la chaleur ;
 - Etre acceptable au plan cosmétologique ;
 - Posséder une parfaite innocuité générale (toxicologique et cutanée) ;
 - Posséder une absence de pouvoir irritant, allergisant et photosensibilisant.
- L'adjonction de molécules hydratantes est recommandée vu l'importance de la xérose cutanée (émollients cutanés comme Eucerin 10% Urea Cream, Aquadrate Cream...) [24, 123]
 - L'utilisation des sticks photoprotecteurs sur les lèvres est recommandée.
 - L'efficacité réelle des produits à facteur de protection solaire (FPS) élevé a été évaluée dans différentes études et toutes ont conclues que associés à une photoprotection vestimentaire stricte, ces produits contribués activement à la diminution des lésions cutanés photoinduites.

- Les lampes et certaines sources lumineuses artificielles doivent être choisies avec soin pour s'assurer qu'elles n'émettent pas d'UV (UVC).
- La recommandation d'habitation sans patios à ciel ouvert.

6.4. Détection des lésions cancéreuses et précancéreuses [16, 20]

Un suivi médical régulier à vie est indispensable, à un rythme fonction de la nature et de la sévérité de l'atteinte, et de la thérapeutique suivie en moyenne à raison de deux contrôles par an. Des contrôles plus rapprochés sont indiqués aux stades évolués de la maladie surtout chez les patients mal protégés.

Les patients et les parents doivent être impliqués et formés pour la détection de lésions suspectes. Le médecin traitant doit encourager le patient (ou son entourage) à s'auto-examiner fréquemment en s'aidant parfois de photos (mapping cutané) qui seront d'ailleurs utile même au médecin pour apprécier l'évolution de la pathologie et la détections des lésions suspectes.

Les objectifs de ces consultations périodiques seront de :

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

6.5. Prévention des tumeurs cutanées par les rétinoïdes[16,124]

Leur mécanisme d'action est inconnu mais il est établi que cette molécule ne permet pas la réparation des lésions d'ADN induites par les UV et qu'elle n'a aucun effet sur les carcinomes cutanés déjà constitués. Selon certaines publications, elle a un effet préventif sur l'apparition de cancer cutané et une action sur la destruction et la prévention des kératoses actiniques ce qui

suggère que les rétinoïdes agissent en bloquant une étape tardive de la carcinogenèse cutanée, à la condition qu'elle soit utilisée à forte dose (1,5–2mg/kg) et de manière continue en rapport avec l'effet rebond à l'arrêt du traitement, cette dose élevée est mal tolérée du fait de l'aggravation de la chéilite, de la sécheresse cutanée et de sa toxicité (fonction hépatique, hyperlipidémie, effet tératogène...), l'utilisation de doses plus faibles et de façon discontinue n'a pas fait la preuve d'une efficacité. [124] Chez l'enfant l'utilisation de ces produits impose une surveillance régulière et stricte de la croissance vu que ces produits induisent un arrêt de la croissance chez l'enfant. C'est pour cela que leur prescription est limitée aux individus XP présentant de multiples cancers cutanés.

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

7. Prévention tertiaire

7.1. Prise en charge psychologique[16, 43, 13]

Elle s'impose dès que l'enfant prend conscience de sa maladie car le retentissement psychologique d'une telle affection est évidemment très important du fait de son caractère défigurant, de sa gravité et de l'exclusion sociale résultant de l'évitement solaire. Le maintien d'activités sociales nocturnes est indispensable pour l'équilibre psychologique de ces patients.

7.2. Vitamine D[20, 125]

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

7.3. Anémie

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

8. Traitement étiologique et perspectives d'avenir

Les mesures préventives ont leur limite dans la prise en charge du XP et la recherche dans le domaine thérapeutique s'oriente vers le développement de traitement à visée étiologique.

8.1. L'application de l'endonucléase [34, 26, 20, 126]

L'application de l'endonucléase du bactériophage T4, capable de compléter le défaut de réparation de l'ADN du XP, a pu diminuer de manière significative le nombre de tumeurs cutanées chez un groupe de malades par rapport à un groupe témoin ayant reçu un placebo. Mais ce traitement est sensible à la chaleur et nécessite des applications répétées.

8.2. La thérapie génique [34, 20, 25, 26, 120, 127, 128, 129, 130, 131]

Elle est l'objectif idéal pour guérir le XP, mais il y'a plusieurs obstacles à surmonter avant que cet idéal devienne réalité. La thérapie génique consiste à introduire dans une cellule cible un gène d'intérêt thérapeutique afin qu'il produise une protéine manquante (cellule déficiente) ou un signal qui conduira à la mort cellulaire (cellule infectée ou cancéreuse). Elle est basée sur la construction de vecteurs de transfert de gènes permettant l'administration de gènes thérapeutiques aux cellules cibles du patient. Elle permet de conférer, par exemple, la capacité aux cellules cibles d'agir comme des réservoirs de protéines thérapeutiques, de modifier les fonctions cellulaires ou les programmes de développement, d'empêcher l'apoptose, de sensibiliser des cellules malades à des agents thérapeutiques, ou d'induire la mort cellulaire. La méthode en 4 étapes :

- Isoler et cloner le gène d'intérêt thérapeutique.
- Réaliser un vecteur (un virus) chargé d'amener le transgène dans le noyau cellulaire.

Pour produire des vecteurs viraux, on utilise des cellules modifiées, dites d'encapsulation. Normalement, ces cellules expriment de façon stable les protéines virales

formant la capsid. En absence de génome viral, elles ne produisent que des particules virales vides.

- L'introduction dans ces cellules d'une construction génétique contenant le génome viral porteur du gène thérapeutique conduit à la formation de particules virales complètes contenant le vecteur. Ce vecteur pénètre dans la cellule de la même façon que le virus naturel.

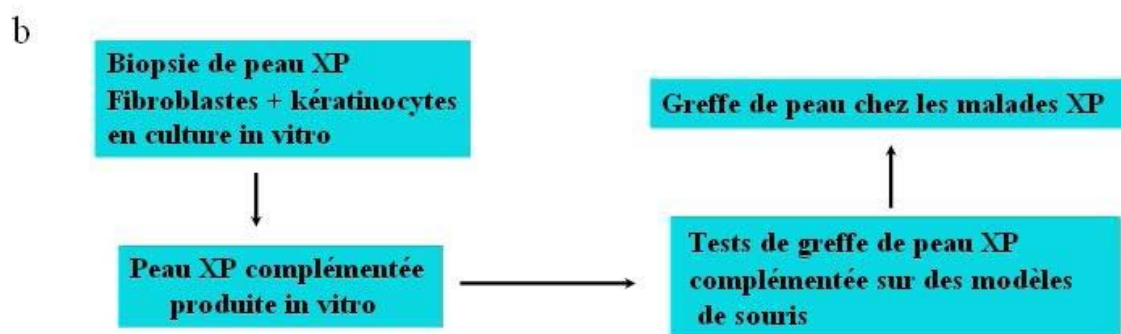
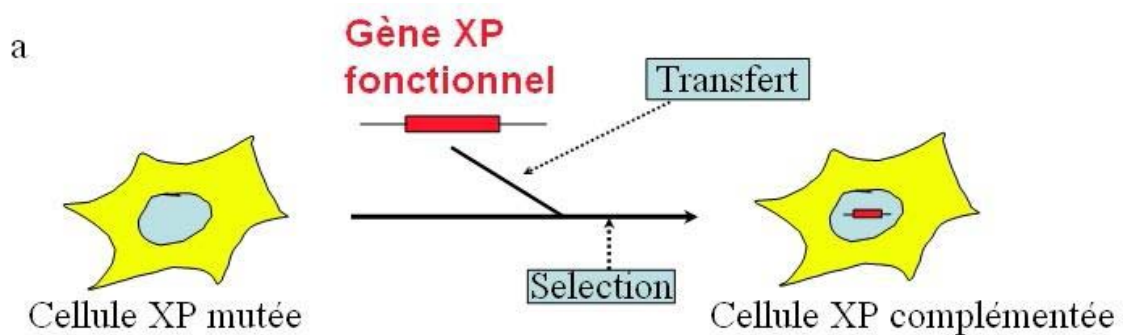
Il permet la synthèse de la protéine d'intérêt thérapeutique, sans production de particules virales.

- Administrer le vecteur selon un protocole :
- La thérapie génique ex vivo : elle consiste à prélever sur le patient les cellules cibles, à les modifier génétiquement avec le vecteur viral porteur du gène d'intérêt thérapeutique, puis à les réintroduire chez le patient. Cette méthode est utilisée en particulier pour les cellules sanguines qui sont faciles à prélever et à réintroduire
- La thérapie génique in situ : le vecteur de transfert est directement injecté au sein du tissu cible.
- La thérapie génique in vivo : elle consiste à injecter le vecteur portant le gène d'intérêt thérapeutique directement dans la circulation sanguine, celui-ci devant atteindre spécifiquement les cellules cibles.
- Vérifier l'intensité et la durée de l'expression du gène thérapeutique ainsi que les éventuels effets secondaires.
- Ainsi sur cette base deux voies de recherche sont en cours :

La première est basée sur la greffe de la peau de XP reconstituée et réparée in vitro par transduction du gène déficient dans les kératinocytes du patient. La reconstitution de la peau du XP du groupe C vient d'être réalisée en France.

- La deuxième voie consiste à amener le gène déficient réparé jusqu'aux kératinocytes (in vivo) sans avoir recours à effectuer de greffe cutanée. Les premiers essais sur la souris XPA ont été réalisés au Japon et aux Etats-Unis.

Ces techniques sont prometteuses, mais le risque de perte du gène réparé au cours de la multiplication cellulaire reste non résolu.



(figure 45:Principe simplifié de la thérapie génique du XP)

XIII. LE SUIVI ET ÉVOLUTION :[34 ,20 ,47]

Le pronostic reste globalement sombre. La surveillance doit être régulière et maintenue indéfiniment car le nombre de cancers cutanés est appelé à se multiplier avec l'âge et la dose cumulée d'UV. La fonction visuelle est compromise à plus ou moins longue échéance. L'atteinte neurologique est invalidante et d'aggravation progressive, sans prévention possible dans l'état actuel de nos connaissances. Le préjudice esthétique de l'état cutané et son retentissement

psychologique sont majeurs. Les exérèses itératives sont source de nombreuses complications fonctionnelles. La survie est tributaire des tumeurs cutanées et muqueuses, mais aussi de l'état de cachexie qui finit par s'installer.

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

- 53% des cas de notre série sont perdus de vue, ce qui peut être dû à un manque de moyens pour assurer un suivi régulier puisque plus de la moitié des malades sont de bas niveau socio-économique, mais surtout le manque d'espoir thérapeutique et la méconnaissance de la maladie.
- La récurrence tumorale et les complications infectieuses sont les plus redoutables chez nos patients.
- Dans série IBN ROCHD, les complications infectieuses et postopératoires ont été majeures et à l'origine de 25 décès. Une cécité par envahissement oculaire a été notée dans 4 cas. Les métastases en matière de XP sont rares. Des métastases ganglionnaires cervicales ont été notées dans 3 cas alors que ce taux était de 4 % parmi 112 patients XP ayant des cancers épidermoïdes [47].

XIV. Conseil génétique et diagnostic prénatal [16,43, 34, 13, 20, 96]

1. Le conseil génétique :

Une consultation de conseil génétique permet de prévenir les risques engendrés par les mariages consanguins et d'informer les familles génétiquement concernées à propos de la maladie, son mode de transmission et le risque de récurrence (pour un couple dont un enfant est atteint le risque de récurrence est de 25%).La détection des porteurs sains dans les familles à

risque serait certainement une bonne chose mais n'est hélas disponible que pour XPA et XPC en dehors du contexte des laboratoires de recherche.

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

2. Le diagnostic prénatal :

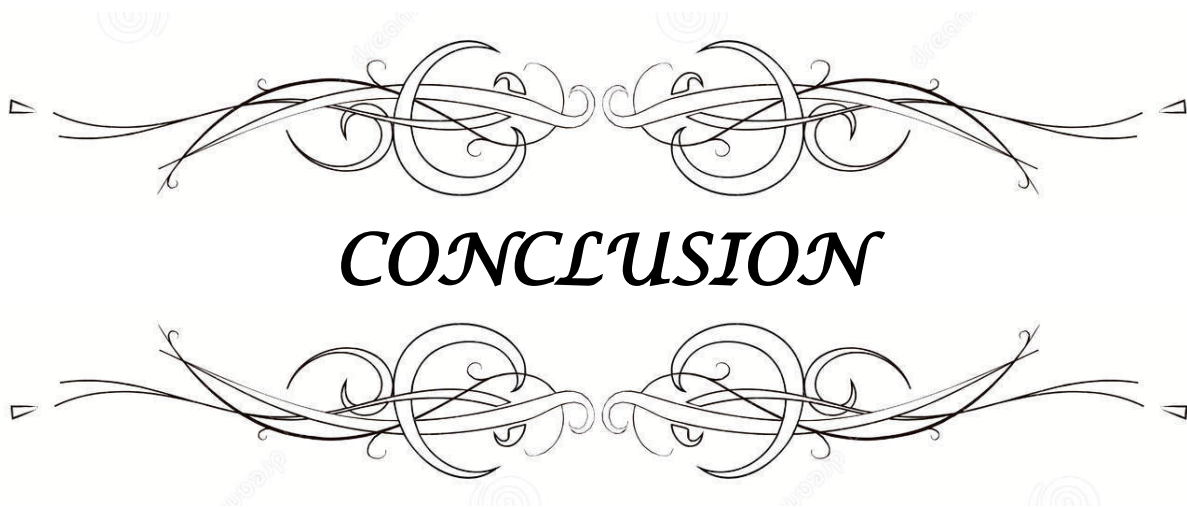
La gravité de la maladie et l'absence de traitement efficace justifient le recours au diagnostic prénatal pour les couples à risque (parents ayant déjà un enfant atteint de XP ou un cas de XP dans la fratrie) ; il se fait dès la dixième semaine de grossesse par mesure d'UDS sur amniocentèse ou biopsie de trophoblaste chez le fœtus. Les techniques utilisées sont simples mais les résultats sont tardifs et le risque d'erreur est important si l'UDS est élevé. Il existe peu de laboratoires dans le monde qui pratiquent ce diagnostic.

XV. ROLE DES ASSOCIATIONS DE MALADES[20]

La PEC des malades XP dans les pays occidentaux est très facilitée par les associations qui assurent l'éducation du malade et de sa famille sur la maladie pour mieux la comprendre et donc mieux accepter les moyens préventifs et le mode de vie astreignant qui en découle. Elles jouent également le rôle de soutien moral et financier pour les malades et leurs familles et aident à l'aménagement de leur vie familiale, professionnelle et surtout scolaire, car l'école constitue l'unique moyen pour la socialisation de ces enfants de la lune.

De telles associations ne sont pas encore développées dans notre pays, de même le système éducatif ne suit malheureusement pas et ne prévoit pas une prise en charge pour ce type de maladie. Mais, il est utile que les familles de malades se constituent en collectif pour défendre leurs intérêts et se sortir, enfin, de l'ombre qui les emprisonne.

Au niveau Marrakech et régions, l'association marocaine pour le soutien des enfants de la lune (AMSEL) travaille pour assurer le soutien social, matériel et médical des parents et des malades.



CONCLUSION

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie autosomique récessive, ce qui explique sa relative fréquence dans les régions où la consanguinité est élevée et la taille des familles est importante et dans les pays ensoleillés.

C'est une maladie très hétérogène par sa présentation clinique et cellulaire du fait d'une hétérogénéité génétique (sept groupes de complémentation en plus du XP V), elle regroupe des manifestations dermatologiques et oculaires avec un risque élevé aux néoplasies cutanéomuqueuses, l'atteinte neurologique est parfois rapportée.

Le diagnostic est souvent retardé, repose essentiellement sur des arguments symptomatiques et épidémiologique, la consanguinité et un contexte familial évocateur sont les principaux facteurs de risque,

Prise en charge doit être précoce et globale, médicale et sociale avec un suivi régulier pour réduire la morbidité et la mortalité.

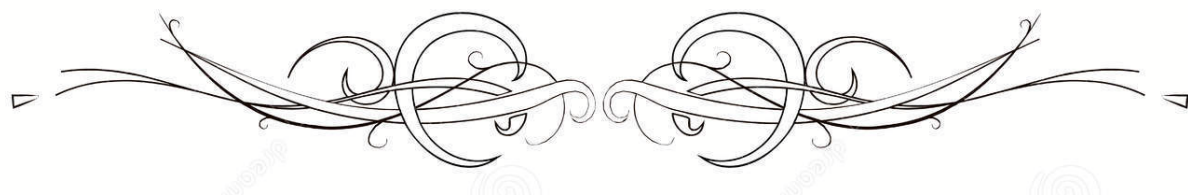
La chirurgie reste le traitement de choix des tumeurs du XP malgré sa difficulté : chirurgie délabrant, multitude d'actes chirurgicaux chez le même patient.

Les mesures préventifs sont essentielles : sensibilisation, conseil génétique pour les familles, la photoprotection, le diagnostic précoce, encouragement du travail des associations pour aider socialement et médicalement les patients.

Malgré la prévention et la prise en charge thérapeutique de ces patients, les xp sont souvent contraints à vivre une vie nocturne et courte.



ANNEXES



ANNEXE :

Fiche d'exploitation pour les patients xp :

Nom et prénom : Numéro du dossier :
Année d'hospitalisation : Diagnostic d'entrée :

Profil épidémiologique :

Sexe : âge : origine géographique :
niveau socioéconomique : scolarité :
ATCD familiaux : Consanguinité autre cas XP
Age des premiers symptômes Age du premier cancer : âge du diagnostic :

Profil clinique :

Symptômes cutanées :
Photosensibilité
Taches de rousseur et lentigine
Lésion d'hypo pigmentation
Peau sèche
Télangiectasie
Kératose actinique
Tumeurs : Sièges ; Type histologique :
Nombre des tumeurs :
Tumeurs malignes : carcinome spinocellulaire type
carcinome basocellulaire type mélanome fibrosarcome
tumeurs épithéliales : verrus ; kératose séboreique ; kératoacanthome ;
tumeurs conjonctives : histiocytofibrose ; botriomycome ;
xanthogranulome juvénile et les hémangiomes.
Etat des téguments couverts (capital cutané sain) :
Symptômes oculaire :
Photophobie :
Conjonctivite :
Opacification cornéenne :
Kératite :
ectropion :
ptérygion :
Tumeurs : sièges ; type histologique ;
Déficience neurologique :

Traitement préventif :

- Photothérapie dynamique
- Rétinoïdes (isotrétinoïne orale et acitrétine)
- Emollients
- Excision greffe
- L'électrocoagulation et le curetage
- Cryothérapie
- Le peeling; la dermabrasion et le resurfacing au laser CO2

Traitement des complications :

Lésions cutanées

- Chirurgie :marges
- Radiothérapie
- Chimiothérapie générale } adjuvant ou neoadjuvant
- Traitements topiques locaux
 - 5-Fluoro-Uracile
 - Immunostimulant (imiquimod)
 - La chirurgie réparatrice :greffe ;lambeau (type de lambeau)

Complications ophtalmologiques

- Traitement des complications oculaires non tumorales
 - Topiques cicatrisants et/ou vitaminiques,
 - Larmes artificielles gels
 - Collyres à base de méthylcellulose
 - Lentilles de contact souples
- Traitement des tumeurs oculaires
 - Exérèse chirurgicale
 - Kératoplasties –Curiethérapie
 - Radiothérapie
 - Greffe de cornée

Complications auditives

- Appareils auditifs

Complications neurologiques

- Pas de traitement préventif (traitements symptomatiques des diverses atteintes neurologiques)

éducation thérapeutique pour le patient et sa famille :

Suivi et évolution :

Changement de pansement :

Récidive

Nombre d'intervention

Décès



Résumé :

Le xeroderma pigmentosum est une génodermatose rare, de transmission autosomique récessive. Les manifestations cutanées sont dominées par les cancers cutanés. Le but de ce travail était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et au cours du xeroderma pigmentosum(XP).Une étude rétrospective a été réalisée dans le service de chirurgie plastique et brûlés du CHU Mohammed VI de Marrakech, incluant tous les cas de XP hospitalisés de 2007 à 2018. Tous les dossiers ont été inclus (28 cas). L'étude anatomopathologique a été trouvée dans 19 cas de tumeurs cutanées.

Vingt-huit cas (44% de sexe féminin et 56 % de sexe masculin) de xeroderma pigmentosum ont été colligés. La moyenne d'apparition de la première tumeur était de 8,7 ans.

La consanguinité était notée dans 72% des cas et l'origine Urbaine dans 53% des cas et rurale 43%. 43 % des malades avaient un cas similaire ou plus dans la famille. 75% des malades étaient issus de familles de niveau socio-économique défavorable, 61% non scolarisé.

Les signes cliniques de la maladie étaient représentés par une photosensibilité dans 100% des cas, des lentigines des régions photoexposées dans 16 cas (57%), Lésions d'hypopigmentation dans 3cas (10 %), xérose cutanée dans 5 cas (17%) un état poïkilodermique dans 3cas (10%), des kératoses actiniques dans 4 cas(14%).la forme clinique grave prédominant(56%). Le nombre des tumeurs cutanéesétait de 205 tumeurs.les lésions nodulaires été observées dans 26% des cas, suivies par les lésions ulcéreuses dans 23%, puis par les lésions ulcéro-bourgeonnantedans 17% des cas, suivent les lésions pigmentées par un pourcentage de 15% .Ces tumeurs étaient à type de carcinomes épidermoïdes dans 52 %, de carcinome basocellulaire dans 27 %, et de mélanome dans 4 %. Touchant les régions : facial de 83% et scalp 8%.

L'exérèse chirurgicale d'une ou de plusieurs tumeurs a été réalisée dans tous les cas. La fermeture par suture directe de la perte de substance (PDS) a concerné 117 tumeurs 57%

Une greffe cutanée dans 59 tumeurs 28 %. Les récives cutanées après chirurgie ont été notées dans 35,7% des cas, 53,5% malades ont été perdus de vue.

La négligence des conseils de photoprotection, l'absence des visites de contrôle régulières aboutissent à la prolifération de tumeurs de grande taille rendant le geste thérapeutique difficile voire impossible.

Abstract:

Xeroderma pigmentosum is a rare genodermatosis, with autosomal recessive inheritance. The cutaneous manifestations are dominated by cutaneous cancers. The aim of this work was to study the epidemiological, clinical, histological and therapeutic aspects and during the xeroderma pigmentosum (XP). A retrospective study was carried out in the plastic surgery and burns department of the CHU Mohammed VI of Marrakech, including all Inpatient XP cases from 2007 to 2018. All records were included (28 cases). The pathological study was found in 19 cases of cutaneous tumors.

Twenty-eight cases (44% female and 56% male) of xeroderma pigmentosum were collected. The average onset of the first tumor was 8.7 years.

Inbreeding was noted in 72% of cases and urban origin in 53% of cases and rural 43%. 43% of patients had one or more similar cases in the family. 75% of the patients were from families of low socioeconomic status, 61% out of school.

The clinical signs of the disease were represented by photosensitivity in 100% of the cases, lentiginosities of the photoexposed regions in 16 cases (57%), Hypopigmentation lesions in 3 cases (10%), cutaneous xerosis in 5 cases (17%) a poikilodermic state in 3 cases (10%), actinic keratoses in 4 cases (14%), the severe clinical form prevail (56%). The number of skin tumors was 205 tumors. The nodular lesions were observed in 26% of the cases, followed by the ulcerous lesions in 23%, then by the ulcero-budding lesions in 17% of the cases, followed by the pigmented lesions by a percentage of 15%. These tumors were squamous cell carcinoma in 52%, basal cell carcinoma in 27 %, and melanoma in 4 % touching areas: 83% facial and 8% scalp.

Surgical excision of one or more tumors was performed in all cases. Direct suture closure (PDS) involved 117 tumors 57%. cutaneous transplant in 59 tumors 28 %. Cutaneous recurrence after surgery was noted in 35.7% of cases, 53.5% of patients were lost to follow-up.

The neglect of photoprotection advice, the absence of regular check-ups lead to the proliferation of large tumors making the therapeutic gesture difficult or impossible.

ملخص:

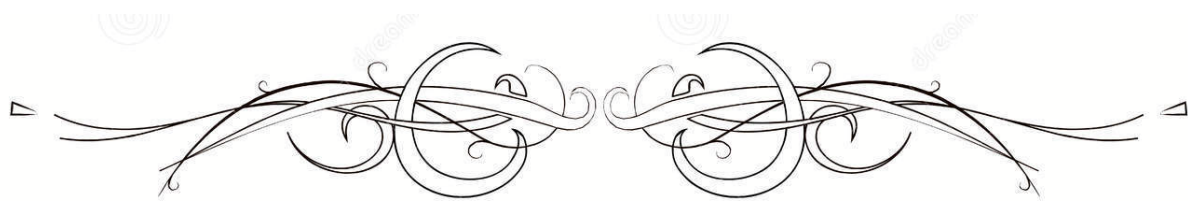
جفاف الجلد المصطبغ هو مرض جلدي نادر، مع وراثية جسمية متنحية . يهيمن على المظاهر الجلدية السرطانات الجلدية . كان الهدف من هذا العمل هو دراسة الجوانب الوبائية والسريرية والنسجية والعلاجية وأثناء جفاف الجلد المصطبغ (PX) ، وقد أجريت دراسة بأثر رجعي في قسم الجراحة التجميلية والحروق في مستشفى محمد السادس في مراكش ، بما في ذلك جميع حالات PX في المستشفى من 2007 إلى 2018. وأدرجت جميع السجلات (28 حالة). تم العثور على الدراسة المرضية في 19 حالة من الأورام الجلدية. تم جمع ثمانية وعشرون حالة (44 ٪ من الإناث و 56 ٪ من الذكور) من جفاف الجلد المصطبغ . وكان متوسط ظهور الورم الأول 8.7 سنوات.

ولوحظ زواج الأقارب في 72 ٪ من الحالات والأصل الحضري في 53 ٪ من الحالات والريفية 43 ٪. 43 ٪ من المرضى لديهم واحد أو أكثر من الحالات المماثلة في الأسرة . كان 75 ٪ من المرضى من الأسر ذات الوضع الاجتماعي والاقتصادي المنخفض ، و 61 ٪ خارج المدرسة.

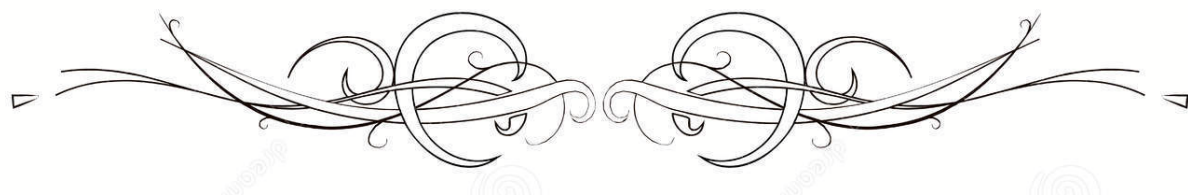
ومثلت العلامات السريرية للمرض عن طريق الحساسية للضوء في 100 ٪ من الحالات ، العدس في المناطق المعرضة للضوء في 16 حالة (57 ٪) ، آفات نقص تصبغ الدم في sac3 (10 ٪) ، مرض التقرن الجلدي في 5 حالات (17 ٪) الحالة الجلدية في sac3 (10 ٪) ، التقرن الشعاعي في 4 حالات (14 ٪) ، يسود الشكل السريري الحاد (56 ٪). كان عدد أورام الجلد 205 أورام ، وقد لوحظت آفات عقيدية في 26 ٪ من الحالات ، تليها الآفات القرحة في 23 ٪ ، ثم الآفات القرحة الناشئة في 17 ٪ من الحالات ، تليها الآفات المصطبغة بنسبة 15 ٪. وكانت هذه الأورام سرطان الخلايا الحرشفية في 52 ٪. سرطان الخلايا القاعدية في 27 ٪ ، وسرطان لملا نوما في 4 ٪. مناطق لمس: 83 ٪ الوجه و 8 ٪ فروة الرأس.

تم إجراء الاستئصال الجراحي لواحد أو أكثر من الأورام في جميع الحالات . إغلاق الدرز المباشر (SDP) تضمن 117 ورم 57% زرع جلدي في 59 وربما 28% . وقد لوحظ تكرار جلدي بعد الجراحة في 35.7 % من الحالات ، وفقد 53.5 % من المرضى للمتابعة.

يؤدي إهمال مجالس الحماية الضوئية ، وغياب زيارات المراقبة المنتظمة إلى انتشار الأورام الكبيرة مما يجعل الإيماءة العلاجية صعبة أو مستحيلة



BIBLIOGRAPHIE



1. **Edourd Ghanassia et Virginie Procureur,**
Embryologie: biologie du développement et de la reproduction,
pp 398–399 Publié par De Boeck Secundair, 1999
2. **William Larsen, Antonie Dhem**
Embryologie Humaine, pp467 –476
Publié par De Boeck Université, 2007.
3. **Marieb Elaine N.**
– Anatomie et physiologie humaines.– Ch 5 Le système tégumentaire figure 5.1;
8ème édition © Editions du Renouveau pédagogique inc., 2010.–p 172
4. **Ann Dermatol Venereol : Comprendre la peau ; histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes.**
2005 ; 132 :855–48
5. **Dadoune JP. Histologie.**
Paris : Flammarion, 1990 : 385–402
6. **Hernandez M, Mercier–Fresnel MM.**
Précis d'esthétique cosmétologique.
Paris : Maloine,1992 : 78–136
7. **Junqueira LC, Carniro J, OKelley R.**
Basic histology. East Norwalk : Appleton and Lange, 1995 : 346–358
8. **McKee PH.**
Pathology of the skin.
London : Gower MedicalPublishing, 1991 : 2–18
9. **Mélissopoulos A, Levacher C.**
La peau : structure et physiologie.
Paris : Tec et Doc Lavoisier, 1998 : 1–100
10. **Peyrefitte G.**
Biologie de la peau.
Paris : Masson, 1997 : 1–78
11. **Urmacher CD.**
Normal skin.In : Sternberg SS ed. Histology for pathologists. Philadelphia :Lippincott–
Raven, 1997 : 25–46

12. **Milane Hadi**
THESE Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences de l'Université Louis Pasteur : La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. Histologie de la peau pp 98-101
13. **Benkirane L, El Arabi S.**
Xeroderma pigmentosum et cavité buccale à propos d'une fratrie.
RFOP 2006 ; 1 :112-116.
14. **James E. Cleaver.**
Xeroderma pigmentosum: the first of the cellular caretakers.
TRENDS in Biochemical Sciences 2001; 26.
15. **Magnaldo T.**
La guerre du NER (nucléotide excision repair).
Medecine/science 2004 ; 20 : 268-270.
16. **Zghal M, Fazaa B, Kamoun M R.**
Xéroderma pigmentosum.
Elsevier Masson (2006): 1-20.
17. **Anne Stary, Alain Sarasin.**
The genetics of the hereditary xeroderma pigmentosum syndrome.
Biochimie 2002;84: 49-60.
18. **Fazaa B, Zghal M, Kamoun MR.**
Xéroderma pigmentosum.
EMC 98-660-A-10
19. **Kaoru Sugasawa.**
Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair.
Carcinogenesis 2008 ; 29 : 455-465, 2008
20. **Kenneth H Kraemer,**
MD.xeroderma pigmentosum.
GeneReviews 2003; pages: 1-24.
21. **Harry Van Steeg, Kenneth Kraemer.**
Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer.
Molecular medicine today 1999: 86-94.

22. **Huanting Liu et col.**
Structure of the DNA Repair Helicase XPD. Cell 2008; 133: 801–812.
23. **Zghal M. et col.**
Xeroderma pigmentosum: manifestations cutanées, oculaires et neurologiques à partir de 49 patients tunisiens.
Tunisie médicale 2005 ; 83 : 760–763.
24. **Zghal M, et al.**
Xeroderma pigmentosum.
Ann Dermatol Venereol (2018) Elsevier Masson SAS
25. **AvantiKulkarni, David M. Wilson III.**
The Involvement of DNA Damage and Repair Defects in Neurological Dysfunction.
The American Journal of Human Genetics 2008; 82: 539–566.
26. **Alan R. Lehmann.**
DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy.
Biochimie 2003 ;85 : 1101–1111.
27. **Claudine L. Bartels, Muriel W. Lambert.**
Domains in the XPA protein important in its role as a processivity factor.
Biochemical and Biophysical Research Communications 2007; 356: 219–225.
28. **Suzanne Rademakers et al.**
Xeroderma Pigmentosum Group A Protein Loads as a Separate Factor onto DNA Lesions.
MOLECULAR and cellular biology 2003, p. 5755–5767.
29. **Tanya Stoyanova et al.**
The Xeroderma Pigmentosum Group E Gene Product DDB2 Activates Nucleotide Excision Repair by Regulating the Level of p21Waf1/Cip1.
MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Jan. 2008, p. 177–187.
30. **Juhong Liu et al.**
Defective Interplay of Activators and Repressors with TFIIH in Xeroderma Pigmentosum.
Cell 2001; 104: 353–363.
31. **Qi-En Wang et al.**
Ubiquitylation-independent degradation of Xeroderma pigmentosum group C protein is required for efficient nucleotide excision repair.
Nucleic Acids Research, 2007: 35: 5338–5350.

32. **Oh K.S, Imoto K, Boyle J, Khan S.G, Kraemer K.H.**
Influence of XPB helicase on recruitment and redistribution of nucleotide excision repair proteins at sites of UV-induced DNA damage,
DNA Repair (Amst.) 2007;6: 1359-1370.
33. **Leon H. F. Mullenders**
Solar UV damage to cellular DNA: from mechanisms to biological effects
The Royal Society of Chemistry and Owner Societies 2018
34. **B. FAZAA, M.R. KAMOUN.**
Xéroderma pigmentosum.
Ann dematol venereol 2003; 130: 69-73.
35. **Kannouche P, Stary A.**
Xeroderma pigmentosum variant and errorprone DNA polymerases.
Biochimie 2003; 85: 1123-1132.
36. **Anne Stary, Patricia Kannouche, Alan R. Lehmann, Alain Sarasin.**
Role of DNA Polymerase η in the UV Mutation Spectrum in Human Cells.
The journal of biological chemistry 2003; 278: 18767-18775.
37. **LeelaDaya-Grosjean, Sarasin A.**
The role of UV induced lesions in skin carcinogenesis: an overview of oncogene and tumor suppressor gene modifications in xeroderma pigmentosum skin tumors.
Mutation Research 2005; 571: 43-56.
38. **Cleaver JE, Crowley E.**
UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis.
Front Biosci 2002; 7:1024-43.
39. **Alain Spatz, GiuseppinaGiglia-Mari, Simone Benhamou, Alain Sarasin.**
Association between DNA Repair-deficiency and High Level of p53 Mutations in Melanoma of Xeroderma Pigmentosum.
CANCER RESEARCH 2001; 61: 2480-2486.
40. **Laura J. Niedernhofer.**
Tissue specific accelerated aging in deficiency.
Mecanisms of ageing and development 2008; 129: 408- 415.

41. **Brooks PJ.**
The 8,5'-cyclopurine-2'-deoxynucleosides: Candidate neurodegenerative DNA lesions in xeroderma pigmentosum, and unique probes of transcription and nucleotide excision repair. 2008; 7: 1168-1179.
42. **Alan R. Lehmann.**
The xeroderma pigmentosum group D (XPB) gene: one gene, two functions, three diseases. Genes&Dev. 2001 15: 15-23.
43. **Hebert JC, Lefait JF, Hebert O.**
Le xéoderma pigmentosum chez l'enfant mahorais.
Médecine d'Afrique Noire. 1992 ; 39 (12).
44. **Rouberol F. et al.**
Epithélioma conjonctival chez un enfant de neuf ans porteur d'un xéoderma pigmentosum.
J Fr. Ophtalmol. masson, 2001; 24, 6, 639-642.
45. **Moussala M. et al.**
Le xeroderma pigmentosum et ses manifestations oculaires : à propos du premier cas camerounais.
J. Fr. Ophtalmol. Masson, 2000; 23, 4, 369-374.
46. **Ahmet Kutluhan, Mehmet Bekerecioglu, ErcihanGuney, Ahmet Metin.**
Otorhinolaryngological aspects of Xeroderma pigmentosum.
AurisNasus Larynx 1999 ; 26 : 457-466.
47. **Moussaid L. et al**
Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc.
Ann DermatolVenereol. 2004; 131 : 29-33.
48. **Stary A, Sarasin A.**
Le xeroderma pigmentosum.
Presse Med 1997; 26: 1992-7.
49. **Essouiri Jamila,**
thèse présentée en vue de l'obtention de doctorat en médecine de FMPF: Xeroderma pigmentosum (à propos de 13 cas avec revue de la littérature)111-09.

50. **Salima Bensenouci,¹ Lotfi Louhibi,¹ Hubert De Verneuil,^{2,3} Khadidja Mahmoudi,⁴ and Nadhira Saidi-Mehtar¹:**
Diagnosis of *Xeroderma Pigmentosum* Groups A and C by Detection of Two Prevalent Mutations in West Algerian Population: A Rapid Genotyping Tool for the Frequent *XPC* Mutation c.1643_1644delTG BioMed Research International.
51. **Kraemer K. H. ; LEE M. M. ; Scotto J. ;**
Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases
Archives of dermatology 1987, vol. 123, no2, pp. 241-250
52. **P. Espi,¹ S. et al**
Clinical and genetic characteristics of xeroderma pigmentosum in Nepal J EADV 2018, 32, 832-839
© 2017 European Academy of Dermatology and Venereology
53. **Eray Yihui ZHOU,**
Clinical and molecular epidemiological study of xeroderma pigmentosum in China: A case series of 19 patients
© 2016 Japanese Dermatological Association
54. **Zghal M. et al.**
Particularités u xeroderma pigmentosum en Tunisie.
Ann dermtolvenereol 2008 ; 135 :256-266.
55. **El Fekihet et al.**
Etude comparative du XP de forme sévère et de forme intermédiaire.
Ann Dermatolvenereol 2007 ; 134 : 7571-289.
56. **M. Zghal, M.-R. Kamoun :**
étude clinique et histologique du coup de soleil « sun burn reaction » au cours du xeroderma pigmentosum :
Annales de dermatologie et de vénéréologie 1999 vol. 126, 2579-214 (posters 3)
57. **Kenneth H. Kraemer, Nicholas J. Patronas, Raphael Schiffmann, Brian P. Brooks, Deborah Tamura, and John J. DiGiovanna :**
xeroderma Pigmentosum, Trichothiodystrophy, Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship :
Neuroscience. 2007 April 14; 145(4):1388-1396.

58. **Kraemer KH, Lutzner MA, Festoff BW, Coon HG:**
Xeroderma Pigmentosum : An inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair ;
Ann Int Med 1974; 80: 221–48.
59. **C Geoffrey Woods :**
DNA repair disorders ;
Arch Dis Child 1998;78:178– 184 (February)
60. **J. Mazereeuw–Hautier, f. durand, I. Martin, j. Cadet, P.Thomas ;**
Réparatoses et poikilodermies congénitales avec photosensibilité :
Ann. Dermatol.Venereol. 2007; 134:4S65–4S72–4S65
61. **M. Zghal, B. Fazaa, A. Zghal, I.Mokhtar, A.Sarasin,**
M.–R.Kamoun Xeroderma pigmentosum : particularités cliniques et génétiques d'une famille dont tous les membres sont atteints ;
Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 vol. 130, pp. 31–36
62. **R.A. Touzria,*, Z. Mohamedb, E. Khalil a, M.–B. Ilhema, M. Insaf b, F. Bassimaa, M.O. Amela**
Tumeurs oculopalpébrales malignes dans le xeroderma pigmentosum : aspects cliniques et thérapeutiques
2008 Publi ´ e par Elsevier Masson SAS.
63. **Rouberol F. et al.**
Epithélioma conjonctival chez un enfant de neuf ans porteur d'un xéroderma pigmentosum. J Fr. Ophtalmol.
masson, 2001; 24, 6, 639–642.
64. **Zghal M, Fazaa B, Kamoun M R.**
Xéroderma pigmentosum.
Elsevier Masson (2006): 1–20.
65. **Laura J. Niedernhofer.**
Tissue specific accelerated aging in NER deficiency.
Mechanisms of ageing and development 2008; 129: 408–415.
66. **N.Boutaleb, H.Ouhabi, A.Bourazza, R.Mosseddaq ;**
Les manifestations neurologiques du Xeroderma Pigmentosum
Revneuro (Paris) 2000 ; 156: 8–9, p 790–793

67. **Deborah Tamura, John J. DiGiovanna, Sikandar G. Khan & Kenneth H. Kraemer.**
Living with xeroderma pigmentosum: comprehensive photoprotection for highly photosensitive patients.
Photodermatol Photoimmunol Photomed 2014
68. **Kenneth H Kraemer, MD.**
xeroderma pigmentosum.
GeneReviews 2003; pages: 1–24.
69. **Khatri M, Bemghazil M, Shafi M.**
Xeroderma pigmentosum in Lybya.
Int J Dermatol 1999; 38: 520–4.
70. **Leela Daya–Grosjean, Sarasin A.**
The role of UV induced lesions in skin carcinogenesis: an overview of oncogene and tumor suppressor gene modifications in xeroderma pigmentosum skin tumors.
Mutation Research 2005; 571: 43–56.
71. **Kraemer KH, Slor H.**
Xeroderma pigmentosum.
Clin Dermatol 1984;2: 33–69.
72. **N. Basset–Séguin, V. Chaussade, C. Vilmer.**
Carcinomes basocellulaires.
2011Elsevier Masson SAS.
73. **Tumeurs cutanés épithéliales et mélaniques : carcinomes cutanés.**
Annales de dermatologie et vénérologie 2005 ; 132 : 127–131.
74. **Oya Kocabalkan et al.**
Malignant melanoma in xeroderma pigmentosum patients: report of five cases.
European JowvTal of Surgical Ontology 1997; 23:43–47.
75. **Lynch HT, Fusaro RM, Johnson JA.**
Xeroderma pigmentosum –complementation group C and malignant melanoma.
Arch Dermatol
76. **Bories N.**
Dermoscopy of fully regressive cutaneous melanoma.
Br J Dermatol 2008; 158: 1224–9.84; 120: 175–9.

77. **K.H. Kraemer, M.M. Lee, J. Scotto,**
DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: evidence from Xeroderma pigmentosum.
Carcinogenesis 5 (1984), pp. 511-514

78. **K.H. Kraemer et al.**
Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: A complex genotype-phenotype relationship.
From basic science to clinical disease, neuroscience 2007; 145: 1388-1396.

79. **S.P.Salob, D.K.H.Weeb, D.J.Atheerton**
A child with xeroderma pigmentosum and bone marrow failure :
British journal of dermatology 1992 ; 126 ; 372-374

80. **Hananian, J.; Cleaver, J. E :**
Xeroderma pigmentosum exhibiting neurological disorders and systemic lupus erythematosus. Clin.Genet.17: 39-45, 1980.

81. **Kishore Yellumahanthi,**
A case of xeroderma pigmentosum with Hansen's disease ;
j am acad dermatol march 2004 (posters382) ; P-100

82. **S.G.Khan, H.L.Levy, R. Legerski, E.Quackenbush, J. T.Reardon, S.Emmert, A.Sancar, L.Li, T. D.Schneider, J. E. Cleaver, K. H.Kraemer :**
Xeroderma pigmentosum group C splice mutation associated with autism and hypoglycinemia.
J. Invest. Derm. 111: 791-796, 1998

83. **Robert DEGOS;**
Dermatologie: les examens complémentaires de XP.720g FLAMMARION MEDECINE-SCIENCE

84. **N. Stone, J. Reed, J. Mahood, N. Hardwick and S. George ;**
xeroderma pigmentosum : The role of phototesting ;
Br J Dermatol, Volume 143 Issue 3 Page 595-597

85. **Bert Vogelstein, Kenneth W. Kinzler, chapitre 14;**
The genetic basis of human cancer,
chapitre 14; nucleotide excision repair syndrome pp.217-222

86. **Jay H. Robbins and Peter G. Burk :**
Relationship of DNA repair to carcinogenesis in xeroderma pigmentosum ;
cancer research 33 May 1973, p 329-335

87. **Jean-François MILLAU :**
Test fonctionnel de mesure des activités enzymatiques de réparation de l'ADN par excision resynthèse sur support miniaturisé : mise au point et applications THESE
Pour obtenir le titre de docteur de l'université Joseph Fourier Grenoble 1

88. **C. Alapetite :**
Sensibilité individuelle aux radiations et réparation de l'ADN:Apport du test des comètes ;
Cancer/Radiother 1998 ; 2 : 534-40

89. **M. Fourati, B. Fazaa, F.Zaglaoui, N.Ezzine, R.Zermani, M.-R. Kamoun , et al ;**
Etude anatomoclinique des carcinomes cutanés au cours du xeroderma pigmentosum.
Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 vol.130,2S45

90. **Zghal M, Chadli A, Kgayat O, Bhoury A, Souissi R, Ben Ayed M,et al;**
Xeroderma pigmentosum : particularités anatomocliniques des tumeurs cutanées chez 60 patients suivis entre 2002 et 2004 ;
Ann DermatolVenereol2005 ; 132: 9S71-9S279

91. **Takashi Kanda, Masaya Oda, MihokoYonezawa, KimikoTamagawa, Fumiko Isa, RyouichiHanakago et al;**
Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum;
Brain Volume 113, Number 4 Pp. 1025-1044

92. **Ramsay Coltart “**
Prenatal diagnosis of Xeroderma pigmentosum, Report of the 1st successful case”
Lancet 1974 – pp1109-1112

93. **John M. Graham, Jr., Kwame Anyane-Yeboah, AnjaRaams, Esther Appeldoorn, Wim J. Kleijer et al :**
Cerebro-Oculo-Facio-Skeletal Syndrome with a Nucleotide Excision-Repair Defect and a Mutated XPD Gene, with Prenatal Diagnosis in a Triplet Pregnancy ;
Am. J. Hum. Genet. 69:291-300, 2001

94. **A. Mamada, K. Miura, K. Tsunoda, I. Hirose, M. Furuya and S. Kondo:**
Xeroderma pigmentosum variant associated with multiple skin cancers and a lung cancer.
Dermatology 184 (1992), pp. 177-181.

95. **Sikandar G. Khan et al.**
XPC initiation codon mutation in xeroderma pigmentosum patients with and without neurological symptoms.
DNA repair 2009; 8: 114-125.

96. **HensinTsaot et al:**
A 48-Year-Old Woman with Multiple Pigmented Lesions and a Personal and Family History of Melanoma.
N Engl J Med 2004; 350: 924–32.
97. **Beauvillai N.**
Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : Recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique Argumentaire – Mai 2009.
Annales de dermatologie et de vénéréologie (2009), 136, S189–S242.
98. **M.Durbec, V.Couloigner, S.Tronche, S.Albert, J.Kanitakis, A.Ltaief et al.**
Recommandations de la SFORL. Bilan d’extension et principes d’exérèse des tumeurs de la face et du cou à point de départ cutané.
Elsevier Masson SAS 2014.
99. **L. Knani.O. Romdhane , N. Ben Rayana ,H. Mahjoub , F. Ben Hadj Hamida.**
Étude clinique et facteurs de risque de récurrence des carcinomes basocellulaires des paupières: résultats d’une série tunisienne et revue de la littérature.
Journal français d’ophtalmologie (2014) 37, 107—114
100. **N. Dégardin, F. Delesalle, L. Mortier, V. Duquennoy–Martinot.**
Chirurgie des tumeurs cutanées.
2009Elsevier Masson SAS.
101. **A. Lavie et al.**
Surgical management of cutaneous malignant melanoma. Review.
Annales de chirurgie plastique esthétique 52 (2007) 1 –13.
102. **M.Durbec, V.Couloigner, S.Tronche, S.Albert, J.Kanitakis, A.Ltaief et al.**
Recommandations de la SFORL. Bilan d’extension et principes d’exérèse des tumeurs de la face et du cou à point de départ cutané.
Elsevier Masson SAS 2014.
103. **Eigentler TK, Radny P, Kamin A, Weide B, Caroli UM, GarbeC.**
Experiences with the new American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification of cutaneous melanoma.
JDtsch Dermatol Ges 2005;3(8):592– 8
104. **M.Zanaret,J.Paris,S.Duflo.**
Évidences ganglionnaire scervicaux.
EMC–Oto–rhino–laryngologie2(2005)539–553.93.

105. **A. Lavie et al.**
Surgical management of cutaneous malignant melanoma. Review.
Annales de chirurgie plastique esthétique 52 (2007) 1 -13.
106. **Dassonville O, et al.**
Ganglions cervicaux : point de vue du chirurgien.
Cancer Radiother (2014),
107. **Lotfi Ben Slama.**
Carcinomes des lèvres.
La presse médicale 2008 ; 37 : 1490-1496
108. **Vukadinovic MJ.**
Surgical management of squamous cell carcinoma of the lip: analysis of a 10-year experience in 223 patients.
Oral Maxillo-faciale Surg 2007; 65(4): 675-679.
109. **S. Benazzou, Y. Arkha, M. Boulaadas, L. Essakalli, M. Kzadri.**
L'exentération orbitaire.
2011 Elsevier Masson SAS.
110. **Tyers AG.**
Orbital exenteration for invasive skin tumours.
Eye 2006 :20 :1165-70.
111. **Mantini G, Campitelli M, Balducci M et al.**
Locoregional pain treatment. Troubles and perspectives: antalgic radiotherapy.
J Exp Clin Cancer Res 2003;22:65-70.
112. **Rubin P, Mykula R, Griffiths RW.**
Ectropion following excision of lower eyelid tumours and full thickness skin graft repair.
British Journal of Plastic Surgery. avr 2005;58(3):353 - 360.
113. **Benatar M, Dumas P, Cardio - Leccia N, Lebreton E, Chignon -Sicard B.**
Intérêt et fiabilité de l'examen extemporané dans la prise en charge des tumeurs cutanées.
Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. avr 2012;57(2):125-131.
114. **Lau CK, Huang S, Cormack G.**
Minimising the risk of ectropion when full thickness skin grafting lower eyelid defects.
Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. déc 2008;61(12):1562- 1564.

115. **BECKER G.D, ADAMS L.A, LEVIN B.C.**
Nonsurgical repair of perinasal skin defects.
Plast. Reconstr.Surg. 1991 ; 88 : 768–778.
116. **DIVARIS M.**
A propos de la reconstruction du nez. Analyse de 542 reconstructions.
Thèse. Paris, 12, juin 1989.
117. **REYNAUD J.P.**
Le lambeau en hachette dans la réparation des excrèses cutanées de la pyramide nasale:
à propos de 30 cas.
Ann. Chir. Plast. 1983, 28, 4, 369–375.
118. **TESSIER P.Aesthetic aspects of bone grafting to the face.**
Clin. Plast. Surg. 1981 ; 8 : 279–301.
119. **Heenen M, Khaled E.**
Carcinome basocellulaire sclérodérmiforme.
Université libre de Bruxelles. Service Iconothèque.2006.
120. **WILKA A., HERMAN D.**
Anatomie chirurgicale du nez. Enseignement du collège français de chirurgie plastique
reconstructrice et esthétique.
Besançon, Mars 1992. Beruck sichtigung der lepra–nase.
121. **GINESTET G, FREZIERIS H, DUPUY H, PONS J.**
Chirurgie plastique et reconstruction de la face.
Editions Médicales, Flammarion, Paris.
122. **Manganoni.**
Importance of self examination in the earliest diagnosis of multiple primary cutaneous
melanomas: a report of 47 cases. J Eur
Acad Dermatol Venerol 2007; 21: 1333–6.
123. **I. Tausch, K. Bohnsack, A. Scholermann, F. Rippke, J. Gassmtiller ;**
Efficacy of Eucerin 10% Urea Cream and Aquadrate Cream in the treatment of xeroderma ;
Therapy S234 Posters

- 124. Zghal M. et al.**
Xéroderma pigmentosum : particularités cliniques et génétique d'une famille dont tous les membres sont atteints.
Annales de dermatologie-vénérologie 2003 ; 130 :31-36.
- 125. Jörg Reichrath.**
Sunlight, skin cancer and vitamin D: What are the conclusions of recent findings that protection against solar ultraviolet (UV) radiation causes 25-hydroxyvitamin D deficiency in solid organ transplant recipients, xeroderma pigmentosum, and other risk groups?
Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2007;103: 664-667.
- 126. Yarosh D. et al.**
Effect of topically applied T4 endonuclease in liposomes on skin cancer in XP: a randomised study. Lancet 2001;357: 926-9.
- 127. Maria C.N. Marchetto, Ricardo G. Correa, Carlos F.M. Menckb, Alysson R. Muotri.**
Functional lentiviral vectors for xeroderma pigmentosum gene therapy.
Journal of Biotechnology 2006; 126:424-430.
- 128. Bernerd F, Asselinau D, Sarasin A, Magnaldo T.**
Reconstruction invitro de peau de patients atteints de xeroderma pigmentosum.
Medicine/science 2001 ; 17 : 1330-2.
- 129. Magnaldo T, Sarasin A.**
Xeroderma pigmentosum: from symptoms and genetics to gene-based skin therapy.
Cells tissues organs 2004; 177: 189-198.
- 130. Vailly J, Ortonne J P, Meneguzzi G.**
Thérapie génique cutanée : acquis et perspectives.
médecine/sciences 2000 ; 16 : 1371-7.
- 131. Maria Carolina N.**
Marchetto et col. Gene transduction in skin cells: Preventing cancer in xeroderma pigmentosum mice.
PNAS 2004; 101: 17759-17764.
- 132. Eiji Nakano ET aL**
The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale.
Experimental Dermatology 2016; 25 (Suppl. 3): 28-33

- 133. Rajshekar Halkud & Ashok M Shenoy & Sudhir M Naik & Purshottam Chavan & K. T. Sidappa & Siddharth Biswas**
Xeroderma Pigmentosum: Clinicopathological Review of the Multiple Oculocutaneous Malignancies and Complications
Indian J Surg Oncol (June 2014) 5(2):120-124
- 134. Rebecca Anderson, Jessica Walburn and Myfanwy Morgan**
Experiences of stigma over the lifetime of people with xeroderma pigmentosum: A qualitative interview study in the United Kingdom
Journal of Health Psychology 00(0)
- 135. Hema L. Ramkumar et al**
Ophthalmic Manifestations and Histopathology of Xeroderma Pigmentosum: Two Clinicopathological Cases and a Review of the Literature
Surv Ophthalmol 56:348--361, 2011. Published by Elsevier Inc.)

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 258

سنة 2019

**جفاف الجلد المصطبغ: المظاهر الوبائية، السريرية والعلاجية.
في مصلحة الجراحة التجميلية المستشفى الجامعي
محمد السادس - مراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية 2019/12/16

من طرف

الآنسة فتيحة أوموزون

المزودة في 02 يناير 1993 بأيت باها

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

جفاف الجلد المصطبغ- متلازمة نير- سرطان الجلد- الجراحة - الحماية من أشعة الشمس

اللجنة

الرئيس

ي. بن شمخة

السيد

أستاذ في الجراحة التجميلية

المشرف

م. د. العمراني

السيد

أستاذ مبرز في علم التشريح وجراح تجميلي

ح. رايس

السيدة

أستاذة في علم التشريح المرضي

الحكام

و. حكار

السيدة

أستاذة في طب الامراض الجلدية