

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 078/22

**LES ASPECTS GENETIQUES ET CLINIQUES DE XERODERMA PIGMENTOSUM :  
EXPERIENCE DU CHU HASSAN II DE FES  
(A propos de 37 cas)**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/03/2022

PAR

Mlle. ALAMI MARROUNI CHAYMAE

Née le 27 Novembre 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Xeroderma Pigmentosum - Système NER - XPC - XPA - Corrélation génotype/phénotype  
Population Marocaine**

JURY

Mme.MERNISSI FATIMA ZAHRA..... PRÉSIDENT  
Professeur de Dermatologie

Mme. BOUGUENOUGH LAILA..... RAPPORTEUR  
Professeur Agrégée de Génétique

M. EL AZAMI EL IDRISI MOHAMMED.....  
Professeur d'Immunologie

Mme. BAY BAY HANANE..... } JUGES  
Professeur Agrégée de Dermatologie

Mme. BENNIS SANAË.....  
Professeur Habilité de Biologie cellulaire

# PLAN

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>RAPPEL HISTOLOGIQUE : « HISTOLOGIE DE LA PEAU »</b> .....	<b>17</b>
I. L'épiderme : .....	19
1. Les kératinocytes :.....	19
2. Les mélanocytes : .....	21
3. cellules de Langerhans :.....	23
4. Les cellules de Merkel :.....	23
II. Le derme : .....	25
III. La zone de jonction dermoépidermique :.....	26
IV. L'hypoderme : .....	27
V. Vascularisation et innervation de la peau : .....	27
1. Vascularisation de la peau :.....	27
2. Innervation de la peau :.....	30
VI. Annexes cutanées : .....	30
1. Poils et follicules pilo-sébacés :.....	31
2. Les glandes sudoripares : .....	31
3. Les ongles : .....	33
<b>XERODERMA PIGMENTOSUM</b> .....	<b>35</b>
I. Historique : .....	35
II. Epidémiologie : .....	35
III. Physiopathologie :.....	39
1. Caractéristiques cellulaires : .....	39
2. Caractéristiques génétiques : .....	45
3. Carcinogénèse : .....	47
4. Neurodégénérescence .....	50

IV.	Aspects cliniques : .....	50
	1. Manifestations cutanées : .....	51
	2. Manifestations ophtalmologiques :.....	60
	3. Manifestations neurologiques : .....	62
	4. Association à des néoplasies internes : .....	62
	5. Autres manifestations cliniques ou pathologies associées à l'XP : .....	62
V.	Formes cliniques : .....	64
	1. Formes classiques : .....	64
	2. Formes particulières : .....	64
VI.	Diagnostic : .....	66
	1. Professionnels impliqués : .....	66
	2. Diagnostic clinique : .....	66
	3. Diagnostic paraclinique :.....	68
VII.	Diagnostic différentiel : .....	70
VIII.	Pronostic : .....	71
IX.	Pris en charge thérapeutique : .....	71
	1. Professionnels impliqués : .....	72
	2. Diagnostic précoce de la maladie : .....	72
	3. Education thérapeutique : .....	72
	4. Photoprotection : .....	73
	5. Autres traitements préventifs : .....	76
	6. Bilan biologique répété : .....	76
	7. Détection des lésions cancéreuses et précancéreuses : .....	76
	8. Traitement des lésions cancéreuses et précancéreuses : .....	76
	9. Autres traitements des lésions cancéreuses et précancéreuses : .....	79
	10. Prise en charge ophtalmologique et neurologique : .....	79
	11. Accompagnement médico-social : .....	80
	12. Suivi psychologique : .....	81

13. Attention portée à l'entourage : .....	81
14. Perspectives d'avenir : « la thérapie génique » : .....	82
15. Conseil génétique .....	86
16. Rôle des associations : .....	88
<b>OBJECTIFS</b> .....	<b>91</b>
I. Objectif principal : .....	92
II. Objectifs secondaires : .....	92
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>93</b>
I. Type et durée de l'étude : .....	94
II. Lieu de l'étude : .....	94
III. Population de l'étude : .....	94
1. Critères d'inclusion : .....	94
2. Critères d'exclusion : .....	94
IV. Recueil des données : .....	95
V. Paramètres étudiés : .....	95
1. Profil épidémiologique : .....	95
2. Profil clinique : .....	95
3. Profil génétique = résultat de la biologie moléculaire : .....	96
VI. Analyse statistique : .....	96
1. Statistique descriptive = étude descriptive : .....	96
2. Etude analytique : .....	97
VII. Considération éthique : .....	97
VIII. Déroulement de l'étude génétique : .....	97
1. Prélèvement : .....	98
2. Techniques de préparation et de purification des acides nucléiques : .....	98
3. Dosage de l'ADN : .....	100
4. Amplification des séquences nucléotidiques par PCR : .....	102

5. Séquençages de l'ADN : .....	107
6. Les outils de bio-informatique : .....	112
<b>RESULTATS</b> .....	<b>113</b>
I. Etude descriptive : .....	114
A. Profil épidémiologique : .....	114
1. Les caractéristiques sociodémographiques : .....	114
2. Facteurs de risque : .....	119
B. Profil clinique : .....	121
1. Age de début de la maladie = âge des premiers symptômes : .....	121
2. Age du diagnostic de la maladie : .....	121
3. Age d'apparition de la 1 <sup>ère</sup> tumeur maligne : .....	121
4. Phototype : .....	122
5. Manifestations cutanées : .....	123
6. Manifestations ophtalmologiques : .....	132
7. Atteinte ORL : .....	133
8. Répartition des tumeurs malignes en fonction de leur localisation et leur type histologique : .....	134
9. Atteinte neurologique : .....	135
10. Pathologies ou manifestations cliniques associées : .....	135
C. Paraclinique : .....	136
1. Résultats de l'étude moléculaire : .....	136
2. Numération de la formule sanguine (NFS) : .....	146
3. Dosage de la vitamine D : .....	146
4. Echographie cervicale : .....	147
D. Tableau récapitulatif des caractéristiques cliniques et génétiques : .....	148
II. Etude analytique : .....	150
1. Corrélation entre la survenue de réaction aigue à l'exposition solaire et le résultat de l'étude génétique : .....	150
2. Corrélation entre la localisation des lentigines et le résultat de l'étude génétique : .....	151

3. Corrélation entre l'atteinte neurologique et le résultat de l'étude génétique :	151
4. Tableau de la corrélation génotype - phénotype :	151
<b>DISCUSSION</b>	<b>152</b>
I. Etude descriptive :	155
A. Profil épidémiologique :	155
1. Les caractéristiques sociodémographiques :	155
2. Facteurs de risque :	157
B. Profil clinique :	159
1. Age 1ers symptômes/âge du dg de la maladie/ 1ère tumeur maligne :	159
2. Manifestations cutanées :	161
3. Manifestations ophtalmologiques :	162
4. Répartition des tumeurs malignes en fonction de leur localisation et leur type histologique :	163
5. Atteinte neurologique :	164
6. Pathologies ou manifestations cliniques associées :	164
C. Paraclinique :	165
1. Résultat de l'étude moléculaire :	165
2. Numération de la formule sanguine (NFS) :	166
3. Dosage de la vitamine D :	166
4. Goitre multi-hétéronodulaire retrouvé à l'échographie cervicale :	167
II. Etude analytique :	168
1. Atteinte neurologique :	168
2. Réaction aigue à l'exposition solaire :	169
3. Age de début de la maladie :	169
4. Prévalence des tumeurs cutanées malignes :	169
5. L'atteinte oculaire :	170
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>171</b>
<b>RESUMES</b>	<b>175</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>184</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>189</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ADNc</b>	: Acide désoxyribonucléique complémentaire
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>BLAST</b>	: Basic Local Alignment Search Tool
<b>CBC</b>	: Carcinome baso-cellulaire
<b>CE</b>	: Carcinome épidermoïde
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CNRS</b>	: Centre national de la recherche scientifique
<b>COFS</b>	: Syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique
<b>CSC</b>	: Carcinome spinocellulaire
<b>DDB</b>	: Damaged DNA binding
<b>ddNTP</b>	: didésoxyribonucléotide
<b>dNTP</b>	: désoxyribonucléotide
<b>EDTA</b>	: Ethylène Diamine Tétra Acétique
<b>ERCC</b>	: Excision repair cross complementation
<b>GGR</b>	: Global Genome Repair
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>NER</b>	: Réparation par Excision-Resynthèse des Nucléotides
<b>NFS</b>	: Numération de la formule sanguine
<b>ORL</b>	: Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>RCP</b>	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>SC</b>	: Syndrome de Cockayne
<b>TCR</b>	: Transcription coupled Repair
<b>TTD</b>	: trichothiodystrophie
<b>UDS</b>	: Unscheduled DNA Synthesis
<b>UV</b>	: UltraViolets
<b>XP</b>	: Xeroderma Pigmentosum
<b>XPA</b>	: Xeroderma Pigmentosum de groupe de complémentation A

<b>XPB</b>	: Xeroderma Pigmentosum de groupe de complémentation B
<b>XPC</b>	: Xeroderma Pigmentosum de groupe de complémentation C
<b>XPD</b>	: Xeroderma Pigmentosum de groupe de complémentation D
<b>XPE</b>	: Xeroderma Pigmentosum de groupe de complémentation E
<b>XPF</b>	: Xeroderma Pigmentosum de groupe de complémentation F
<b>XPG</b>	: Xeroderma Pigmentosum de groupe de complémentation G
<b>XPV</b>	: Xeroderma Pigmentosum variant

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Structure générale de la peau

**Figure 2** : Coupe transversale de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme

**Figure 3** : Les différentes couches de l'épiderme

**Figure 4** : Mélanocyte et kératinocytes

**Figure 5** : Cellule de Merkel

**Figure 6** : Crêtes épidermiques, papilles dermiques et jonction dermoépidermique

**Figure 7** : Vascularisation de la peau

**Figure 8** : Innervation de la peau

**Figure 9** : Formation (A) et structure (B) du poil

**Figure 10** : Le follicule pilo-sébacé

**Figure 11** : A. Schéma d'une glande sudoripare. B. Coupe transversale d'une glande sudoripare

**Figure 12** : Schéma de l'ongle

**Figure 13** : Les étapes importantes de la découverte du NER dans le XP

**Figure 14** : Présentation des deux systèmes NER. A. GG-NER et B. TC-NER

**Figure 15** : Survie cellulaire après irradiation aux ultraviolets

**Figure 16** : Capacité de resynthèse de l'ADN (unscheduled DNA synthesis, UDS) déterminée par autoradiographie

**Figure 17** : Voie de réparation du nucleotide excision repair (NER)

**Figure 18** : Pathogénie de l'XP

**Figure 19** : Stade de l'érythème persistant

**Figure 20** : Dyschromie caractéristique du xeroderma pigmentosum (XP)

**Figure 21** : Stade de tumeurs cutanéomuqueuses

**Figure 22** : Intérêt de la dermoscopie dans le diagnostic précoce des mélanomes au cours du Xeroderma Pigmentosum

**Figure 23** : Figure résumant les manifestations oculaires au cours de Xeroderma Pigmentosum

**Figure 24** : Les éléments cliniques et paracliniques qui permettent de poser le diagnostic de l'XP

**Figure 25** : Une nouvelle protection contre l'exposition au soleil permet aux patients XP de mieux profiter des activités en plein air

**Figure 26** : Evolution de la thérapie génétique du Xeroderma Pigmentosum

**Figure 27** : Stratégie de thérapie génique cutanée

**Figure 28** : spectrophotométrie «NANODROP» (UGMO)

**Figure 29** : Réactifs du kit, « DreamTaq Green PCR Master Mix »

**Figure 30** : Thermocycleurs de l'unité de génétique médicale et d'oncogénétique du CHU HASSAN II de Fès

**Figure 31** : Mécanisme de la fluorescence par la technique du transfert d'énergie par résonance.

**Figure 32** : Analyseur génétique Applied Biosystem 3500Dx (UGMO) de l'unité de génétique médicale et d'oncogénétique du CHU HASSAN II de Fès

**Figure 33** : Répartition des patients en fonction du sexe

**Figure 34** : Répartition des patients en fonction du lieu de résidence

**Figure 35** : Répartition des patients en fonction de leur origine géographique

**Figure 36** : Répartition des patients en fonction de leur situation scolaire

**Figure 37** : Répartition des patients en fonction du niveau socio-économique

**Figure 38** : Répartition des patients en fonction de la notion de consanguinité

**Figure 39** : Répartition des patients en fonction de la présence ou l'absence de cas similaire dans la famille

**Figure 40** : Représentation en histogramme de : l'âge des premiers symptômes – l'âge du diagnostic de la maladie – l'âge de la première tumeur maligne.

**Figure 41** : Répartition des patients en fonction du phototype

**Figure 42** : Etat poïkilodermique avec xérose chez un patient XPC

**Figure 43** : Nævus dermique au niveau de la cuisse droite chez un patient XP

**Figure 44** : Nævus bleu chez un patient XPC avec Vitiligo

**Figure 45** : Nævus dermique chez un enfant de 9 ans XPC

**Figure 46** : Botriomycome chez un enfant de 8 ans XPA

**Figure 47** : Botriomycome chez un patient XPC de 19 ans

**Figure 48** : Kératoacanthome

**Figure 49** : Kératoses actinique pigmentée chez un patient XPC de 31 ans

**Figure 50** : Carcinome basocellulaire pigmenté chez un enfant XPC de 12 ans

**Figure 51** : Carcinome épidermoïde de la joue droite chez un patient XPC de 17 ans

**Figure 52** : Carcinome épidermoïde chez un enfant XPC de 3 ans

**Figure 53** : Image dermoscopique du carcinome épidermoïde

**Figure 54** : Vitiligo et XPC avec conjonctivite

**Figure 55** : Répartition des tumeurs malignes en fonction du type histologique

**Figure 56** : Répartition des tumeurs malignes en fonction de leur localisation

**Figure 57** : Electrophérogramme de l'exon 9 du gène XPC représentant la délétion TG

**Figure 58** : Alignement de la zone séquencée complète du gène XPC avec séquence de la base de données BLAST

**Figure 59** : Electrophérogramme de l'exon 9 du gène XPC représentant le polymorphisme bénin c.1496C>T, p.Ala499Val à l'état homozygote

**Figure 60** : Electrophérogramme de l'exon 9 du gène XPC représentant le polymorphisme bénin c.1496C>T, p.Ala499Val à l'état hétérozygote (séquences F et R)

**Figure 61** : Electrophérogramme de l'exon 9 du gène XPC de la séquence des patients négatifs=sans mutation (séquence normale)

**Figure 62** : Electrophérogramme de l'exon 6 du gène XPA représentant la mutation non-sens : la substitution c.682C>T, p.Arg228X à l'état homozygote

**Figure 63** : Alignement de la zone séquencée complète du gène XPA avec séquence de la base de données BLAST

**Figure 64** : Electrophérogramme de l'exon 6 du gène XPA de la séquence des patients négatifs=sans mutation (séquence normale)

**Figure 65** : Répartition des patients en fonction du résultat de la biologie moléculaire

**Figure 66** : Répartition des patients en fonction du résultat de l'hémogramme

**Figure 67** : Répartition des patients en fonction du résultat du dosage de la vitamine D

**Figure 68** : Répartition des patients en fonction du résultat de l'échographie

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Caractéristiques moléculaires selon la forme de XP

**Tableau 2** : Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes de xeroderma pigmentosum

**Tableau 3** : Diagnostics différentiels du Xeroderma Pigmentosum

**Tableau 4** : les séquences d'amorces utilisées pour l'amplification de l'exon 9 du gène XPC.

**Tableau 5** : les séquences d'amorces utilisées pour l'amplification de l'exon 6 du gène XPA.

**Tableau 6** : Programme du cycle de purification par l'ExoSAP au niveau du thermocycleur.

**Tableau 7** : Caractéristiques des différents ddNTPs

**Tableau 8** : Les différentes tumeurs cutanées bénignes chez les patients de notre série

**Tableau 9** : Les tumeurs cutanées malignes chez les patients de notre série.

**Tableau 10** : Les différentes manifestations oculaires chez les patients de notre série.

**Tableau 11** : Les tumeurs oculaires malignes chez les patients de notre série

**Tableau 12** : Les résultats du séquençage de l'exon 9 du gène XPC.

**Tableau 13** : Caractéristiques cliniques et génétiques des 37 patients de notre série

**Tableau 14** : Corrélation génotype – phénotype significative chez les patients XP de notre série.

**Tableau 15** : comparaison du sex-ratio de notre série avec le sex-ratio d'autres séries.

**Tableau 16** : comparaison du taux de consanguinité de notre série avec le taux de consanguinité d'autres séries.

**Tableau 17** : comparaison entre les moyennes d'âge dans différentes séries de la littérature.

# INTRODUCTION

Le Xeroderma Pigmentosum (XP) est une génophotodermatose rare, handicapante et héréditaire, décrite initialement par Kaposi en 1870 (1,2).

Cette affection est caractérisée par une hypersensibilité aux rayons ultraviolets (UV), due à des altérations de la voie de réparation par excision–resynthèse de nucléotides pour les sept premiers groupes génétiques (A–G), et à une anomalie des gènes de la transcription pour le huitième groupe (Xeroderma Pigmentosum variant, XPV) (3).

Xeroderma Pigmentosum (XP) est une pathologie qui se manifeste par des altérations cutanées et oculaires photo induites et des cancers cutanés qui peuvent apparaître dès l'enfance. A ces manifestations s'ajoute parfois une atteinte neurologique (3). Sa transmission sur le mode autosomique récessif explique sa relative fréquence dans les pays où la consanguinité est élevée et la taille des familles est grande, tels que les pays du Maghreb et du Moyen–Orient (4).

Les différents groupes génétiques correspondent à des tableaux cliniques de sévérité variable (3).

L'aspect clinique est caractérisé par un polymorphisme lésionnel avec une dyschromie caractéristique. Il permet dans la majorité des cas de poser le diagnostic. L'étude des capacités de resynthèse de l'ADN (unscheduled DNA synthesis, UDS) et la survie cellulaire après irradiation aux ultraviolets (UV) représentaient l'examen de référence pour le diagnostic biologique. Elles tendent actuellement à être supplantées par les nouvelles techniques de biologie moléculaire recherchant les mutations génétiques de la maladie (3).

Actuellement, on ne dispose d'aucun traitement curatif permettant de soigner les malades XP. La prise en charge repose essentiellement sur les mesures préventives telles que la photoprotection et la détection et le traitement précoces des tumeurs cutanées et ophtalmologiques (5).

La prise en charge des patients atteints de Xeroderma Pigmentosum est lourde ; elle est essentiellement préventive (photoprotection). La thérapie génique qui est encore au stade de la recherche, représente un espoir (3).

Les gènes XPC et XPA sont décrits comme les plus fréquemment mutés chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum dans les pays du Maghreb dont le Maroc (4). L'étude génétique reste un outil important pour le diagnostic précoce et le conseil génétique.

## RAPPEL HISTOLOGIQUE : « HISTOLOGIE DE LA PEAU »

La peau occupe une place stratégique et privilégiée à l'interface entre l'extérieur et l'intérieur de l'organisme. C'est le plus étendu des organes (surface : 1,8 m<sup>2</sup>) et le plus lourd (il correspond à 16 % du poids corporel). Cet organe d'origine ecto-mésoblastique est composé (figures : 1 et 2) d'un épithélium pluristratifié, l'épiderme, d'un conjonctif sous-jacent, le derme ; le derme repose sur un tissu conjonctivo-adipeux d'épaisseur variable, l'hypoderme. La peau est reliée aux tissus sous-jacents ou au périoste. Grâce à cette position, à sa structure étagée, à ses amarres et à ses annexes, la peau remplit de nombreuses fonctions : protection et cohésion, information et sensibilité, métabolisme général et thermorégulation, La peau, à travers sa couleur, sa texture et son odorat transmet des messages sociaux et sexuels (6).

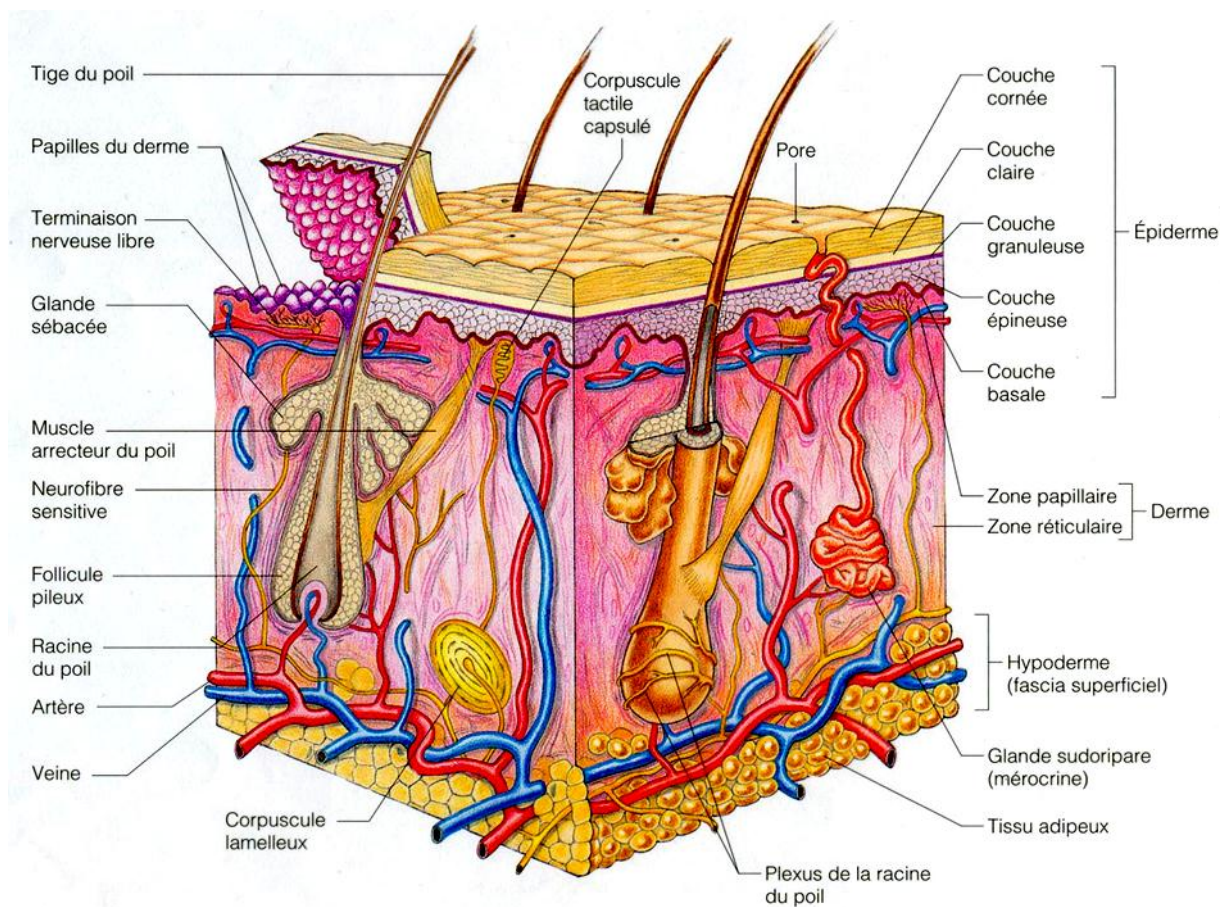


Figure 1 : Structure générale de la peau (7).

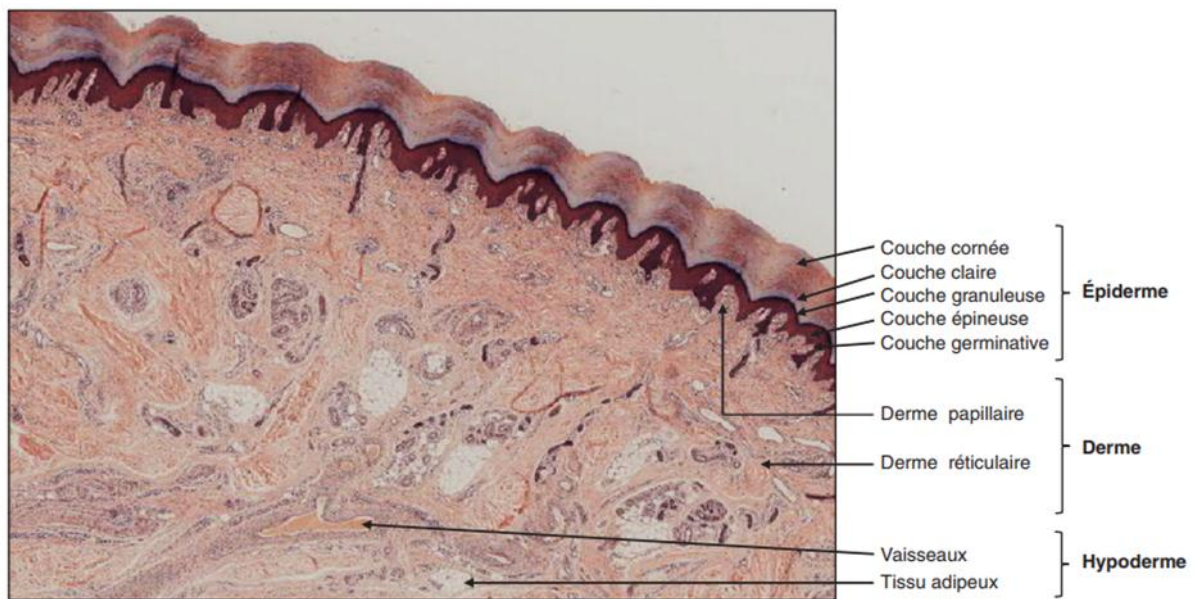


Figure 2 : Coupe transversale de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme.

Microscopie optique (6).

## **I. L'épiderme :**

L'épiderme correspond à la couche la plus superficielle de la peau. Il assure une fonction de protection mécanique par sa stratification, de protection chimique par la présence de kératine et de protection contre les ultraviolets grâce à l'action des mélanocytes. C'est un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent quatre populations cellulaires différentes : les kératinocytes, qui représentent la plus grande population cellulaire (85% à 90% des cellules), les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (6).

### **1. Les kératinocytes :**

La fonction primaire des kératinocytes est de produire la couche cornée, qui est une couche protectrice et semi-perméable. Cette fonction se réalise grâce à la synthèse de kératine molle, riche en lipides, pauvre en soufre et en cystine, par les kératinocytes. L'épiderme contient les kératines K5 et K14, mais également K1, K2, K10 et K11 dans les couches épineuse et granuleuse, et K9 dans les régions des paumes des mains et des plantes des pieds. De plus, les kératinocytes participent à la protection de la peau contre les ultraviolets en accumulant de la mélanine provenant des mélanocytes (6).

Cinq couches (figure : 3) définissent de la profondeur à la surface de l'épiderme l'évolution des kératinocytes : la couche germinative reposant sur la membrane basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et la couche cornée.

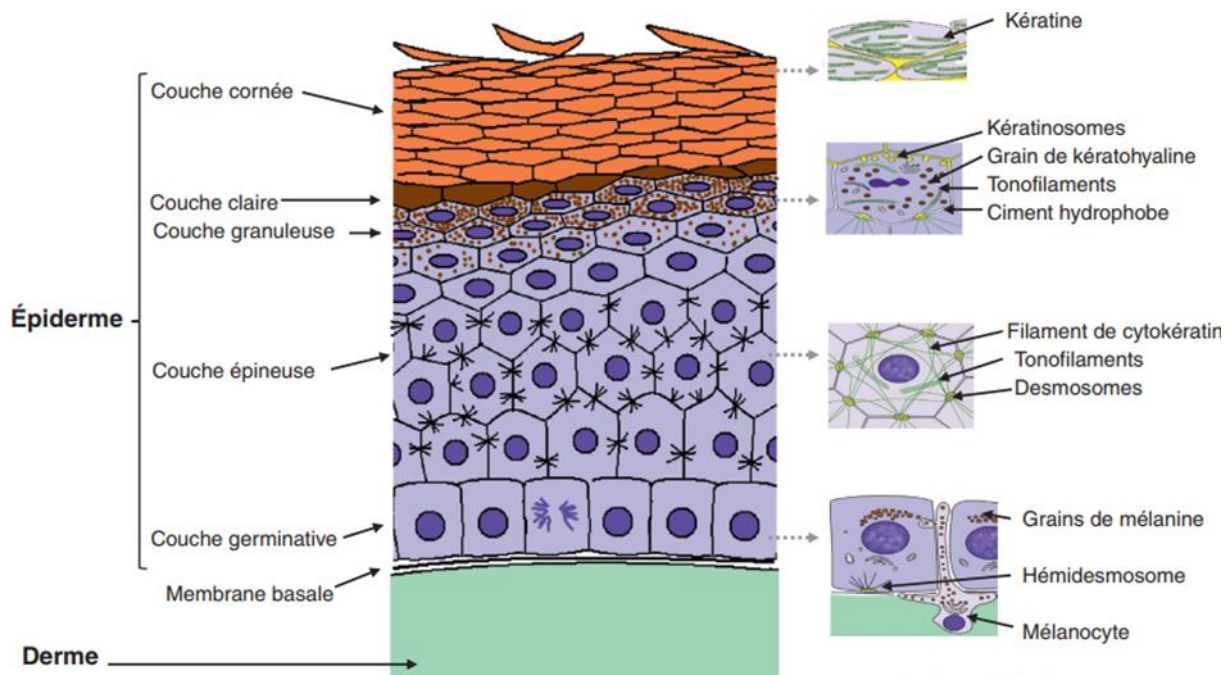


Figure 3 : Les différentes couches de l'épiderme : la couche germinative, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et la couche cornée (6).

## **2. Les mélanocytes :**

Les mélanocytes forment 5 à 10 % des cellules de l'épiderme adulte. Ils ont deux rôles principaux : ils protègent les cellules de l'épiderme des rayons ultraviolets nocifs et ils sont à l'origine de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux. Le nombre de mélanocytes pour une même personne varie en fonction de la région du corps.

Les mélanocytes sont localisés principalement au niveau de la couche basale de l'épiderme et dans le follicule pileux. Ils sont reliés fonctionnellement aux fibroblastes du derme et aux kératinocytes de l'épiderme. Les mélanocytes sont des cellules ramifiées caractérisés par la présence de mélanosomes au sein de leur cytoplasme. Les mélanosomes proviennent de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique. Ils contiennent de nombreuses enzymes dont la tyrosinase, qui est l'enzyme indispensable à la synthèse de la mélanine. La mélanine est produite à partir de la L-tyrosine. La tyrosinase la transforme par hydroxylation en L-Dopa puis en dopaquinone par oxydation. La dopaquinone est à l'origine des deux types de pigments mélaniques : l'eumélanine (de couleur noir-marron) et la phéomélanine (de couleur jaune orangé) qui coexistent dans la même cellule (6).

À l'intérieur des kératinocytes, les grains de mélanine s'orientent de façon à protéger le noyau. La relation privilégiée entre un mélanocyte et les kératinocytes avoisinants est à l'origine de la notion d'unité mélano-épidermique : un mélanocyte est associé à environ trente-six kératinocytes.

La régulation de la synthèse de la mélanine fait intervenir de nombreux facteurs externes. Parmi eux, un polypeptide provenant de l'hypophyse, l'alpha-Melanocyte Stimulating Hormone, ou  $\alpha$ -MSH, agit en se liant à un récepteur MC1R situé sur les mélanocytes. Cette liaison est à l'origine de la stimulation de la tyrosinase par la voie de l'adénylcyclase (6).

Par ailleurs, le facteur de transcription associé à la microphthalmie, ou MITF, est un élément régulateur clé de la pigmentation en relation avec les facteurs environnementaux (ultraviolets, facteurs sécrétés par les fibroblastes et les kératinocytes). L'exposition solaire entraîne une stimulation de la mélanogénèse et une augmentation du nombre des mélanocytes par différenciation de mélanoblastes quiescents ou par division cellulaire de la cellule mature (6).

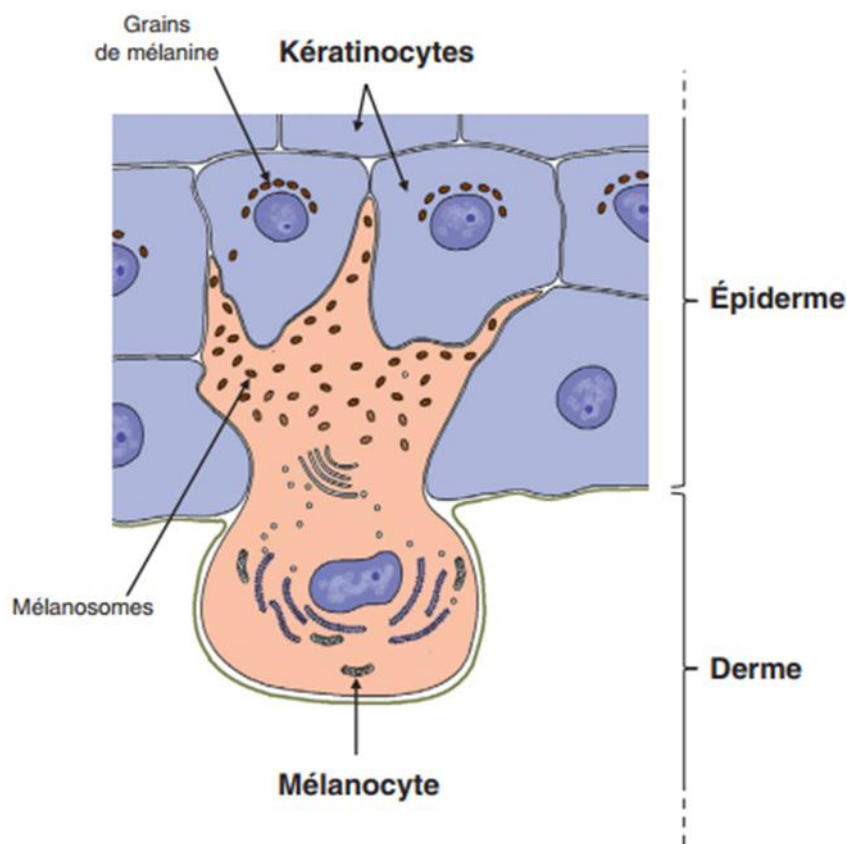


Figure 4 : Mélanocyte et kératinocytes. Synthèse de la mélanine dans les mélanosomes au sein du mélanocyte et migration de la mélanine dans les kératinocytes (6).

### **3. Les cellules de Langerhans :**

Les cellules de Langerhans représentent 3 à 5 % des cellules épidermiques et font partie du groupe des cellules dendritiques. Elles appartiennent, avec les lymphocytes, aux acteurs de l'immunité de la peau et appartiennent à la famille des phagocytes mononucléés. Ce sont les cellules présentatrices d'antigène de l'épiderme. Elles présentent un noyau ovoïde et un cytoplasme clair riche en lysosomes et en granules de Birbeck, inclusions caractéristiques formées par le bourgeonnement du système golgien. Le nombre de granules de Birbeck augmente après endocytose de substances antigéniques (6).

Les cellules de Langerhans sont surtout situées dans la couche épineuse de l'épiderme. Leurs prolongements s'étendent entre les kératinocytes de toutes les couches de l'épiderme. Elles ne possèdent pas de desmosomes mais l'E-cadhérine joue un rôle important dans leur adhérence aux kératinocytes. Elles sont dépourvues de grains de mélanine. Après avoir capté l'antigène, les cellules de Langerhans, activées, quittent l'épiderme et gagnent les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T comme les autres cellules dendritiques immunitaires du corps (6).

Les lymphocytes font partie des autres cellules immunologiques de l'épiderme. Ils sont présents dans les couches profondes de l'épiderme. Ce sont le plus souvent des lymphocytes T CD8+ (6).

### **4. Les cellules de Merkel :**

Les cellules de Merkel se situent au niveau de la couche germinative et du follicule pileux (figure : 5). Ce sont des mécanorécepteurs à adaptation lente responsables de la sensation tactile fine. Les cellules de Merkel sont présentes sous forme isolée ou en amas (corpuscules tactiles). Ces cellules détectent, par leurs

microvillosités, les déformations localisées et libèrent des neuromédiateurs vers des axones dont les parties terminales sont amyéliniques et qui se présentent sous forme de disques aplatis. De plus, ce sont des acteurs du système neuroendocrino-immunitaire de la peau (6).

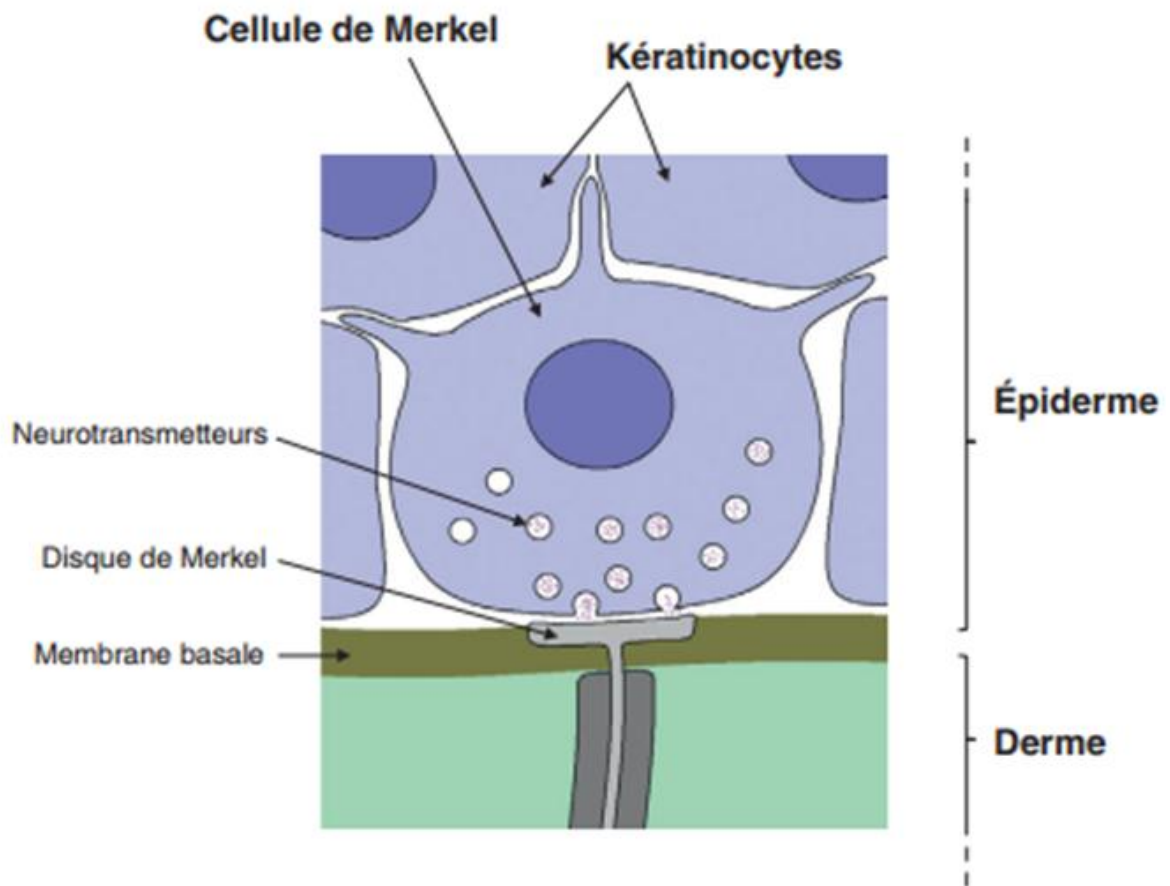


Figure 5 : Cellule de Merkel. Libération de neuromédiateurs vers les axones dont la partie terminale se présente sous la forme d'un disque aplati (6).

### III. Le derme :

C'est un tissu conjonctif lâche en surface et plus dense en profondeur, formé principalement de cellules conjonctives à l'origine de la matrice extracellulaire et des fibres de collagène et élastiques, de cellules dendritiques, de macrophages et de mastocytes. Il contient des terminaisons nerveuses spécialisées, des corpuscules sensoriels, et un réseau vasculaire très particulier. Il abrite des annexes épidermiques : les glandes sudoripares eccrines et apocrines et des follicules pilo-sébacés (6).

Il peut être divisé en deux zones (6) :

- La zone papillaire, ou derme papillaire : dans sa partie supérieure, le derme forme, en regard des crêtes épidermiques, des papilles dermiques, primaires et secondaires. Ces papilles renferment du collagène de type I et III et des fibres élastiques, orientées perpendiculairement par rapport à la jonction dermoépidermique. Cette zone est richement vascularisée et innervée. Elle contient également des corpuscules tactiles, les corpuscules de Wagner-Meissner ;
- La zone réticulaire, ou derme réticulaire : dans sa partie profonde, le derme, épais, forme la zone réticulaire. Il contient du collagène de type I disposé en treillis et des fibres élastiques. Les fibres sont surtout orientées de manière parallèle à la jonction dermoépidermique.

Le derme contient des fibroblastes et d'autres cellules libres, parmi elles des cellules de défense.

#### IV. La zone de jonction dermoépidermique :

La zone de jonction entre l'épiderme et le derme est une zone de soutien, d'adhérence et d'échange qui relie deux couches de densité différente, l'épiderme et le derme. Ces couches peuvent être soumises à des forces de cisaillement en particulier au niveau de la pulpe des doigts, de la paume des mains et de la plante des pieds. Dans ces régions, il existe des replis remarquables qui augmentent la surface de jonction entre l'épiderme et le derme, les crêtes épidermiques, en relation avec les papilles dermiques (figure : 6) (6).

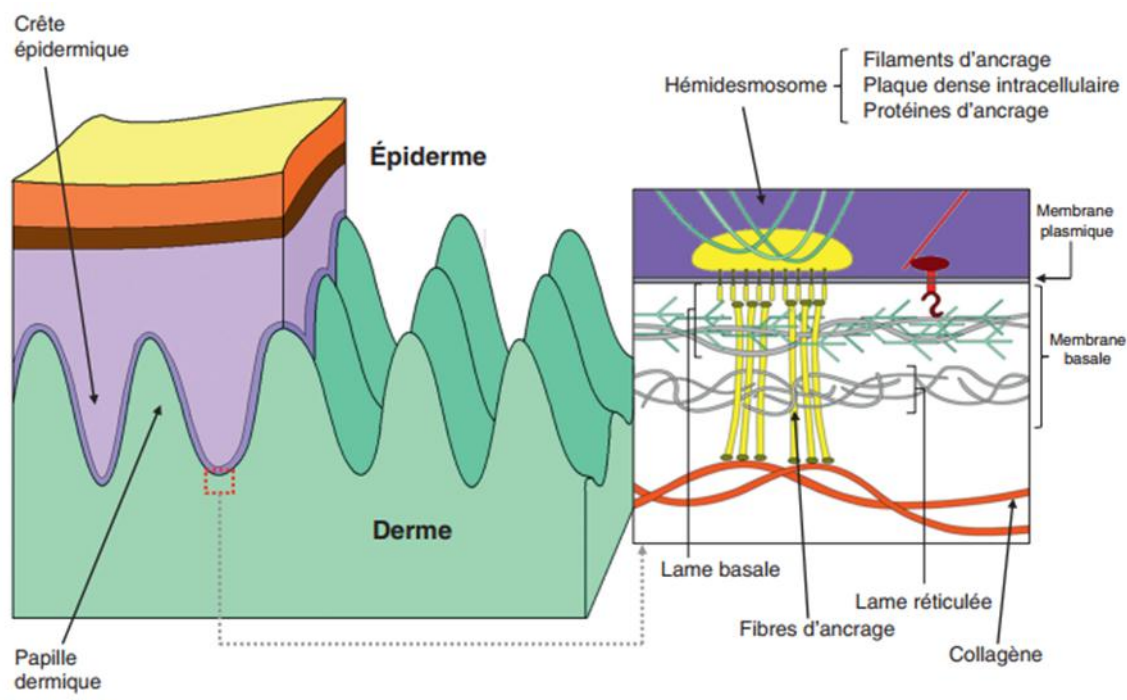


Figure 6 : Crêtes épidermiques, papilles dermiques et jonction dermoépidermique (6).

## **V. L'hypoderme :**

L'hypoderme, appelé encore tissu sous-cutané, est situé sous le derme. Il est composé d'un tissu conjonctif lâche contenant des adipocytes et des fibres de collagène. Il comprend deux parties : une partie superficielle, le pannicule adipeux formé de lobules d'adipocytes, et une partie profonde ou couche fibreuse qui est reliée au derme par du tissu conjonctif dense, les ligaments cutanés. L'hypoderme est richement vascularisé. Cette propriété permet la capture rapide de médicaments injectés à son niveau. Il contient également des récepteurs sensitifs encapsulés, les corpuscules de Vater-Pacini (6).

Il intervient dans le stockage et la libération des lipides. C'est un organe endocrinien qui synthétise et sécrète des adipokines, qui peuvent agir au niveau local ou par voie systémique et influencer tous les autres organes impliqués dans la physiologie. Mais il joue également un rôle fondamental dans la thermorégulation par le caractère isolant de la graisse. Il protège l'organisme des chocs. Ainsi, au niveau du talon, la graisse des lobules est semi-liquide et la division du pannicule adipeux réalise des chambres de pression hydraulique, absorbeur de pression (6).

## **VI. Vascularisation et innervation de la peau :**

### **1. Vascularisation de la peau :**

L'épiderme est avasculaire : il est nourri à partir des capillaires des papilles dermiques. La vascularisation du derme a non seulement un rôle nourricier mais elle a également un rôle de thermorégulation (grâce à l'existence de shunts artérioveineux) (6).

Il existe un premier réseau artériel hypodermique qui est relié à un réseau profond dermique qui chemine parallèlement à la surface de la peau. Ce réseau dermique profond envoie des branches ascendantes qui traversent le derme et

forment un réseau sous-papillaire d'où partent des capillaires en anse vers les papilles. D'autres branches vont irriguer les follicules pileux, les glandes sudoripares et sébacées. Les veines cheminent parallèlement aux artères et les vaisseaux lymphatiques naissent sous forme de sacs borgnes à partir des capillaires situés dans les papilles et forment deux plexus qui accompagnent les plexus sanguins (6).

Dans certaines régions de la peau (pulpe des doigts et des orteils, lit de l'ongle, régions palmaires et plantaires et des oreilles), la microcirculation est très développée et il existe des shunts artérioveineux situés entre les deux plexus principaux, dont certains sont des glomus de Masson. Le glomus est un shunt artérioveineux de structure particulière qui sous-tend un arc formé d'une artériole possédant une couche de cellules musculaires lisses importante, de capillaires et d'une veinule. Ces structures sont liées au rôle thermorégulateur de la circulation sanguine au niveau du derme : en effet, selon l'état des cellules musculaires, les shunts peuvent réduire le flux sanguin dans la couche papillaire pour minimiser la perte de chaleur quand il fait froid et, à l'inverse, ils peuvent accélérer ce flux par temps chaud pour augmenter la perte de chaleur. Ces shunts sont contrôlés par le système nerveux végétatif (6).

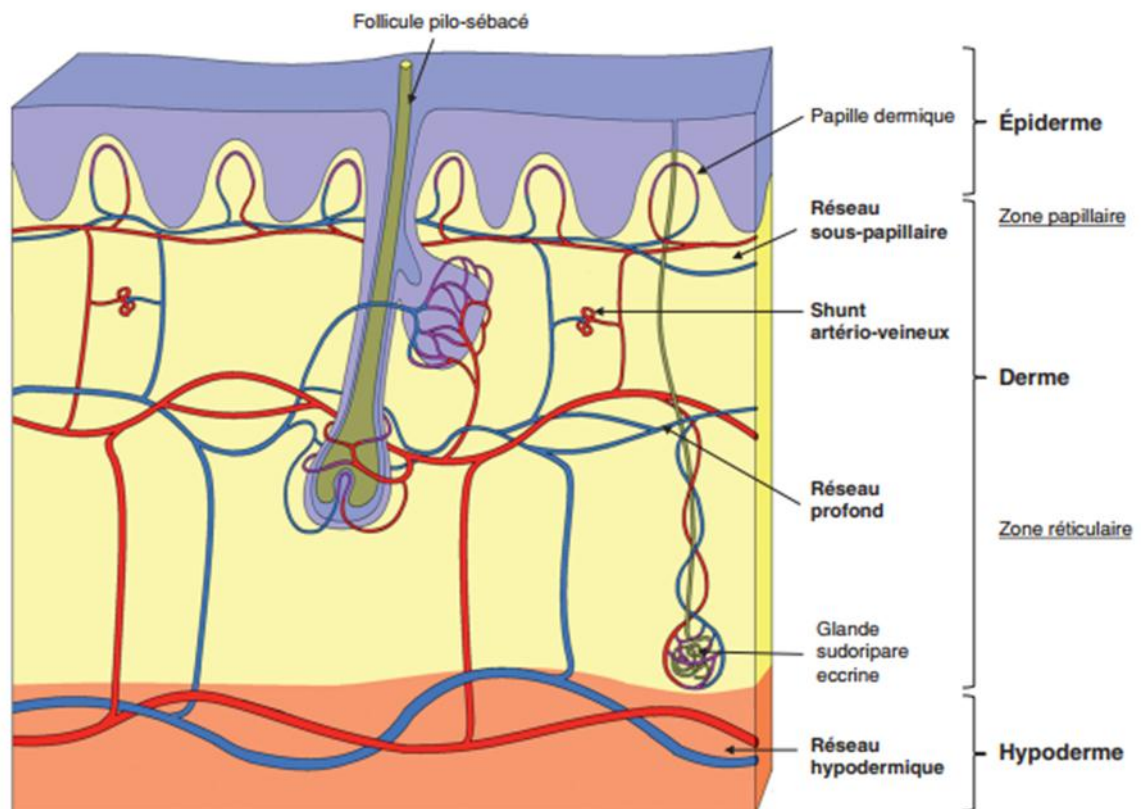


Figure 7 : Vascularisation de la peau. Détails des trois réseaux interconnectés (6).

## 2. Innervation de la peau :

La peau est un organe sensoriel majeur. Les trois compartiments de la peau, l'hypoderme, le derme et l'épiderme (sauf la couche cornée), sont innervés. Des fibres motrices innervent les vaisseaux, le muscle arrecteur du poil et les glandes sudoripares dans le derme. De plus, du fait de sa position, la peau se comporte comme un récepteur majeur de l'organisme qui répond à des stimulus mécaniques, thermiques ou à la douleur. Cette propriété est due à la présence d'un grand nombre de récepteurs sensitifs, qui sont les prolongements des neurones pseudo-unipolaires des ganglions rachidiens (ou ganglions spinaux) (figure : 8). Ils se présentent sous forme de terminaisons nerveuses libres (récepteurs non encapsulés) ou de structures plus complexes incluant des capsules conjonctives (récepteurs encapsulés). Dans ce cas, ces récepteurs sont entourés d'une structure particulière et d'une capsule périneurale, ces éléments renforçant la transduction dans les axones (6).

Les récepteurs non encapsulés correspondent (6) :

- Aux cellules tactiles de Merkel à l'origine de la sensibilité tactile fine ;
- Aux terminaisons nerveuses libres du derme papillaire et des couches inférieures de l'épiderme : ces fibres sont des fibres thermoréceptrices et nociréceptrices (perception de la douleur) ;
- Aux fibres nerveuses sensibles au niveau de la racine des poils.

Les récepteurs encapsulés sont des mécanorécepteurs tactiles. Les corps cellulaires des neurones correspondants sont les neurones pseudo-unipolaires des ganglions rachidiens. Ils sont en relation avec des cellules d'origine schwannienne et sont entourés d'une capsule conjonctive (6).

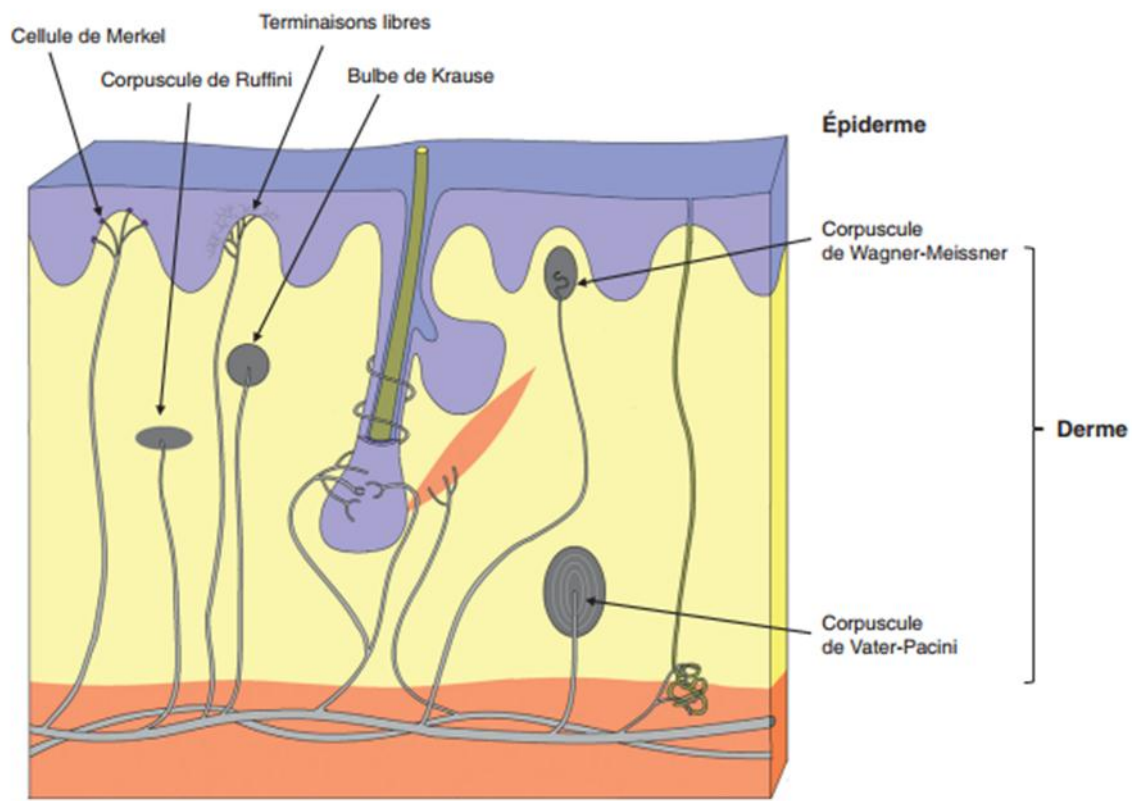


Figure 8 : Innervation de la peau. Détails des récepteurs sensitifs (6).

## VII. Annexes cutanées :

Les annexes cutanées comprennent les poils et follicules pileux, les glandes sébacées, les glandes sudoripares eccrines et apocrines et les ongles.

### 1. Poils et follicules pilo-sébacés :

Les poils sont des structures kératinisées qui dérivent d'invaginations des couches de l'épiderme (figure : 9). Le follicule pilo-sébacé, comprend le poil et ses gaines, le muscle arrecteur du poil et la glande sébacée (figure : 10) (6).

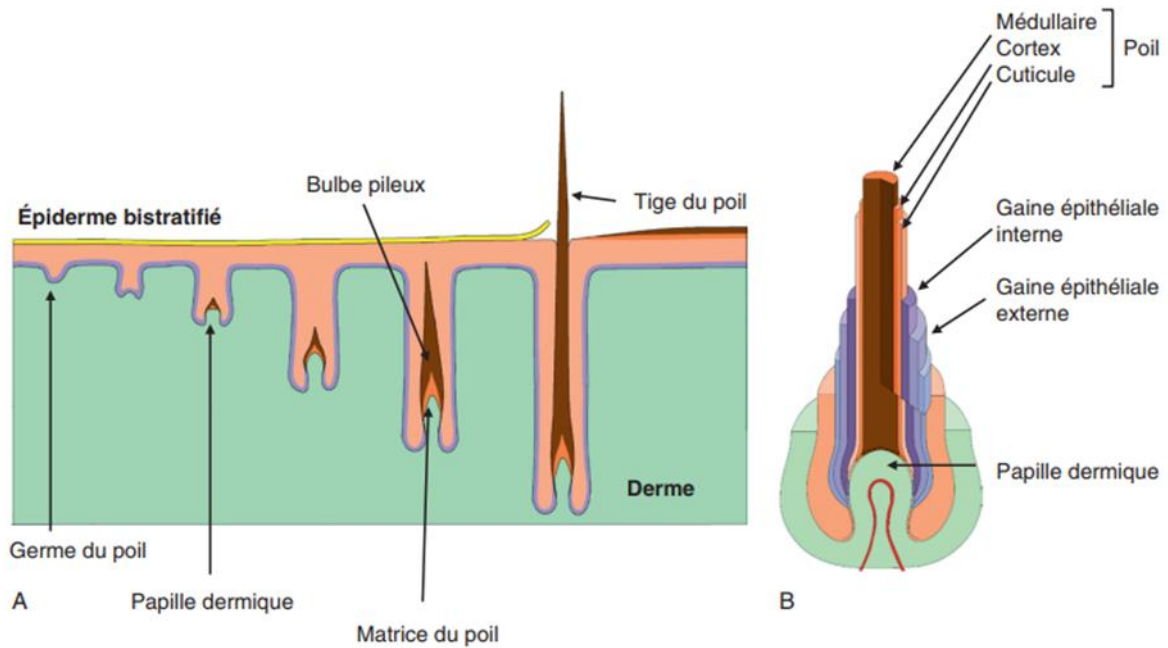


Figure 9 : Formation (A) et structure (B) du poil (6).

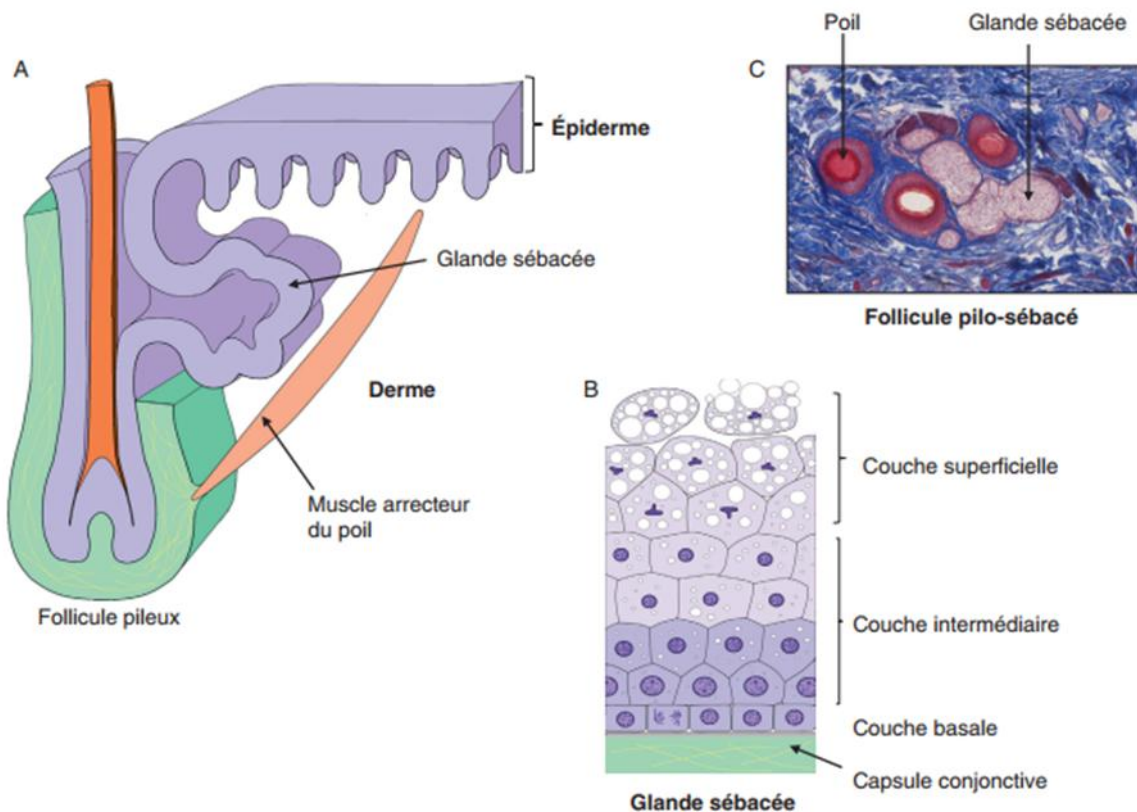


Figure 10 : Le follicule pilo-sébacé. A. Schéma d'un follicule pilo-sébacé. B. Schéma des couches de la glande sébacée. C. Coupe transversale d'un follicule pilo-sébacé.

Microscopie optique (6).

## 2. Les glandes sudoripares :

Les glandes sudoripares sont des glandes exocrines tubuleuses contournées annexées au derme et à l'épiderme (figure : 11). Leurs canaux excréteurs s'ouvrent soit à la surface de l'épiderme, soit au niveau d'un follicule pileux. Il existe deux grands types de glandes sudoripares : les glandes sudoripares eccrines et les glandes sudoripares apocrines (6).

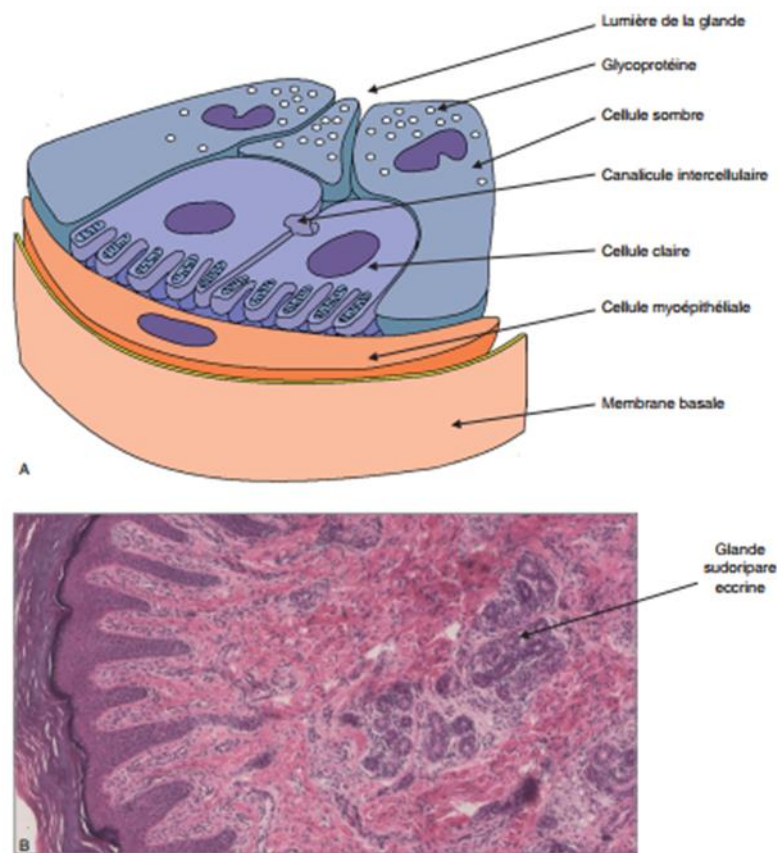


Figure 11 : A. Schéma d'une glande sudoripare. B. Coupe transversale d'une glande sudoripare. Microscopie optique (6)

### 3. Les ongles :

Les ongles sont des plaques de kératine dure situées à la face dorsale de chaque phalange distale. Les différentes parties de l'ongle sont (figure : 12) : la racine, cachée, qui est recouverte par le repli unguéal proximal, et la tablette unguéale, visible, reposant sur le lit de l'ongle qui est une zone épidermique ne comportant que les couches germinative et épineuse (6).

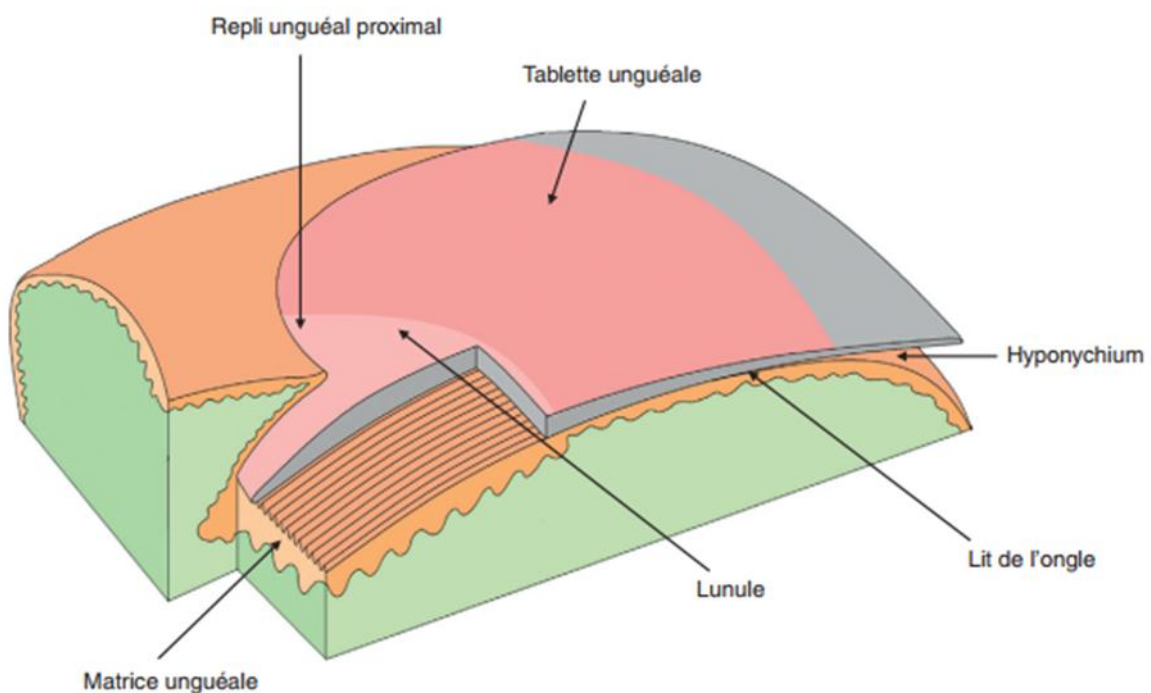


Figure 12 : Schéma de l'ongle (6).

# XERODERMA PIGMENTOSUM :

## I. Historique :

Les premiers cas décrits de Xeroderma Pigmentosum remontent à 1863 par le Docteur Moritz Kaposi dermatologue hongrois qui lui donna son nom en relation avec les symptômes identifiés. Celui-ci, venant du latin : xeroderma : «xeros » = l'assèchement ; «dermos » = la peau /pigmentosum = pigmentation. Il fait ainsi référence à la peau en parchemin et à la pigmentation hétérogène des parties exposées au soleil. Dans les années qui ont suivi (1874) Kaposi et Ferdinand Ritter von Hebra, son mentor et beau-père, vont décrire de nombreux cas dans le «textbook of dermatology ». Le Docteur Moritz Kaposi est né le 23 octobre 1837 à Kaposvár en Hongrie ; il est décédé le 6 mars 1902 à Vienne (Autriche), il a effectué d'innombrables études dans le cadre de la dermatologie et a découvert la tumeur de la peau qui porte son nom : le sarcome de Kaposi (8,9).

Plusieurs dates ont marqué l'évolution des connaissances concernant le Xeroderma Pigmentosum :

En 1883 Albert Neisser décrit de nouveaux cas qui ont la particularité d'associer des symptômes neurologiques. L'atteinte neurologique a été définitivement incluse dans le cadre de la maladie XP en 1932 par De Sanctis et Cacchione qui ont décrit 3 frères atteints du XP présentant : retard mental, nanisme et hypoplasie gonadique. Plus tard de nombreux auteurs feront référence au XP associant des anomalies du système nerveux central comme le De Sanctis Cacchione syndrome. En 1990 Kanda indiqua que le XP type A la forme la plus fréquente au Japon correspond au De Sanctis Cacchione syndrome (10,11).

En 1968, grâce aux travaux de James Cleaver le XP est définitivement répertorié comme pathologie due à un défaut de réparation de l'ADN. Ainsi en 1968 Cleaver a expliqué le défaut de réparation des lésions ultraviolets- induites au niveau de l'ADN des cellules des patients atteints du XP, par une anomalie du système excision resynthèse des nucléotides (NER) (12).

En 1972 Weerd-Kastelein découvre l'hétérogénéité génétique du XP par hybridation cellulaire, trois groupes de complémentation sont ainsi définis. Dans la même année, le XP type variant est défini à la suite d'un travail de Cleaver (13,14).

En 1975 Kraemer en définit deux autres.

En 1974 Pena et Shokeir décrivent le COFS.

En 1974 réalisation du premier diagnostic prénatal du XP (15).

En 1975 Lehman découvre que XP type variant est défectueux en système de réparation en post réplication.

Vers 1979, 7 types de XP (de A à G, par ordre de découverte) à système NER défectueux étaient identifiés (16,17).

En 1984, le premier gène (ERCC1) du système NER est cloné (95).

Entre 1983 et 1985 le gène du système NER : transcription-coupled repair dit TCR est isolé. En 1990 la perte de sa fonction est définitivement impliquée dans le syndrome de Cockayne.

En 1988 Kreamer découvre que le traitement par l'isotrétinoïne réduit le nombre de cancers cutanés développés par les patients atteints de XP (19).

En 1988 le système NER est développé in vitro.

En 1988 découverte du TBP (TATA-Box Binding Protein) un premier facteur de la transcription par Jean-Marc Egly (20).

En 1989 Takebe clone le gène ERCC2 du groupe D du XP (21).

En 1990 : Une carence en ADN hélicase serait responsable de certaines formes de XP et du syndrome de Cockayne. Toujours en 1990 : Tanaka et son équipe localise et clone le gène et l'ADNc de groupe A du XP ; Weeda et son équipe clone le gène du groupe B du XP connu aussi sous le nom de ERCC3 (22,23).

En 1992 Legerski et Peterson clonent le gène et l'ADNc du groupe C du XP (24).

En 1993 Keeney isole « DNA damage-binding protein 1, DDB1 » dont l'absence est impliqué dans le XP type E.

En 1993 : découverte de TFIIH et du rôle des sous unités XPB et XPD dans la transcription par Jean-Marc Egly (25).

En 1993 MacInnes isole et clone ERCC5 : le gène XPG (26).

En 1994 Keeney découvre en injectant la DDB1 dans des cellules XPE à activité DDB1 défectueuse qu'il existe deux sous type de cellules XP groupe E : celles qui répondent à cette thérapie (DDB positive forme dite DDB1) et celles qui par contre ne répondent pas (DDB négative forme dite DDB2). Plus tard Cleaver en 1999 va préconiser que seul la DDB2 est responsable du XPE.

En 1996 Sijbers isole et clone ERCC4 : le gène XPF (27).

En 1996 La thérapie génique envisageable. Une nouvelle technique de correction génétique des cellules a été mise au point. Elle permet, grâce à une construction rétrovirale, de produire des lignées de fibroblastes de peau saines. Cela constitue donc une première étape vers la correction des kératinocytes des malades XP.

En 1999 Musatani et son équipe identifient le gène de la polymérase  $\eta$  et décèlent sa mutation dans les cellules XPV (28).

En 1999 le gène du XP type variant est cloné par Johnson et son équipe (29).

En 2000 Brooks soutient que la neurodégénération durant le XP serait due à l'accumulation d'altération d'origine oxydative (30).

En 2001 Volker décrit l'ensemble des complexes NER dans les cellules humaines normales et cellules XP à système déficient (31).

En 2001 Reconstruction in vitro de peau de patients atteints de XP. Pour la première fois, des chercheurs du CNRS, laboratoire Instabilité génétique et cancer, et de l'Oréal, Département des sciences du vivant, ont réussi à reconstruire la peau des patients atteints de XP in vitro. En juillet 2001, Françoise Bernerd, Daniel Asselineau, Corinne Vioux, Odile Chevallier-Lagente, Bakar Bouadjar, Alain Sarasin, et Thierry Magnaldo publient les résultats de ce travail (32).

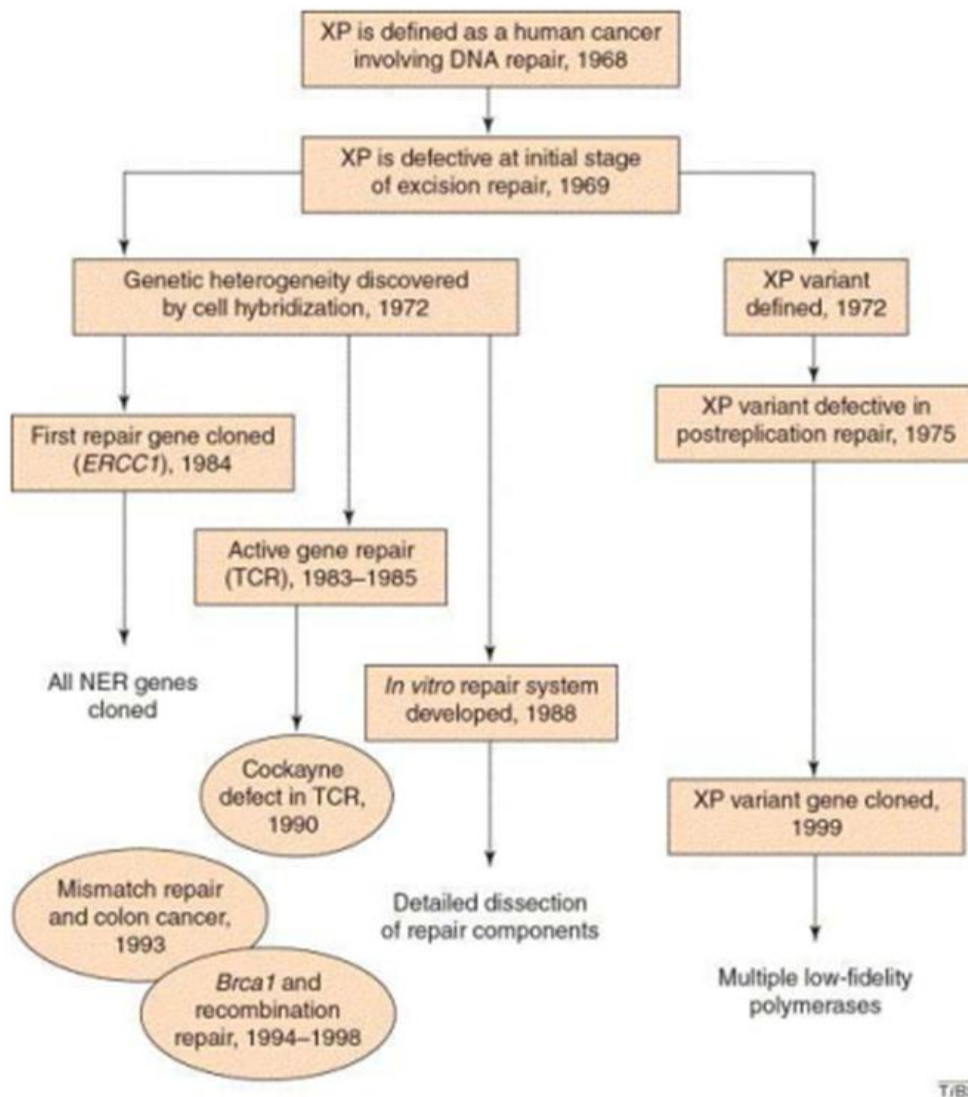


Figure 13 : Les étapes importantes de la découverte du NER dans le XP (33).

## II. Epidémiologie :

Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie héréditaire qui se transmet selon un mode autosomique récessif. XP affecte aussi bien les garçons que les filles. Cette maladie est cosmopolite, elle a été décrite dans toutes les populations (8).

Le XP est une génodermatose rare, son incidence est estimée à 1/1000000 naissances aux Etats-Unis et en Europe (34). Elle est moins rare au Japon où la prévalence est estimée à 1/22000 (35), et reste encore relativement fréquente dans certaines régions à fort taux de consanguinité et à familles relativement nombreuses, comme au moyen orient et au Maghreb : la prévalence de XP en Tunisie est estimée à 1/10000 (36,37) – au Maroc la prévalence est estimée à 1/80504 (38).

La prévalence mondiale des différents groupes génétiques est variable selon les zones géographiques ; bien que le XPC soit le groupe le plus fréquent (43%) dans le monde (39).

Le groupe C est le plus fréquemment rapporté dans les pays méditerranéens et les groupes A et F au Japon (3).

## III. Physiopathologie :

La réparation par excision-resynthèse des nucléotides, ou nucleotide excision repair (NER), est le système le plus impliqué dans le rétablissement de l'intégrité de l'ADN cellulaire lésé par les ultraviolets (UV) essentiellement ; les rayons ionisants et les substances chimiques ou radiomimétiques. Chez l'homme, 11 protéines déficientes de ce système ont été identifiées. Elles sont impliquées dans trois pathologies qui ont été regroupées sous le nom de NER syndrome : le XP, le syndrome de Cockayne et la trichothiodystrophie (12,40).

A l'exception du XP-V, le XP résulte d'une altération des gènes codant les protéines du système de réparation par excision de nucléotides de l'ADN ou NER (pour Nucleotide Excision Repair). L'une des protéines du système NER n'est alors plus fonctionnelle. Les gènes impliqués sont XPA, XPB(ERCC3), XPC, XPD (ERCC2), XPE (DDB2), XPF (ERCC4), XPG (ERCC5). Le gène XPV code, quant à lui, une ADN polymérase (POLH) impliquée dans la réplication de l'ADN (41).

Les défauts du système NER en cause dans les différentes formes de XP provoquent une perte d'efficacité du processus d'excision des nucléotides altérés par l'irradiation UV. Deux systèmes assurent la réparation de ces lésions : le GG-NER (global genome NER) fonctionnel à toutes les étapes du cycle cellulaire et le TC-NER (Transcription coupled-NER) plus rapidement fonctionnel sur les gènes activement transcrits. Ces deux systèmes sont présentés dans la figure 14 (42).

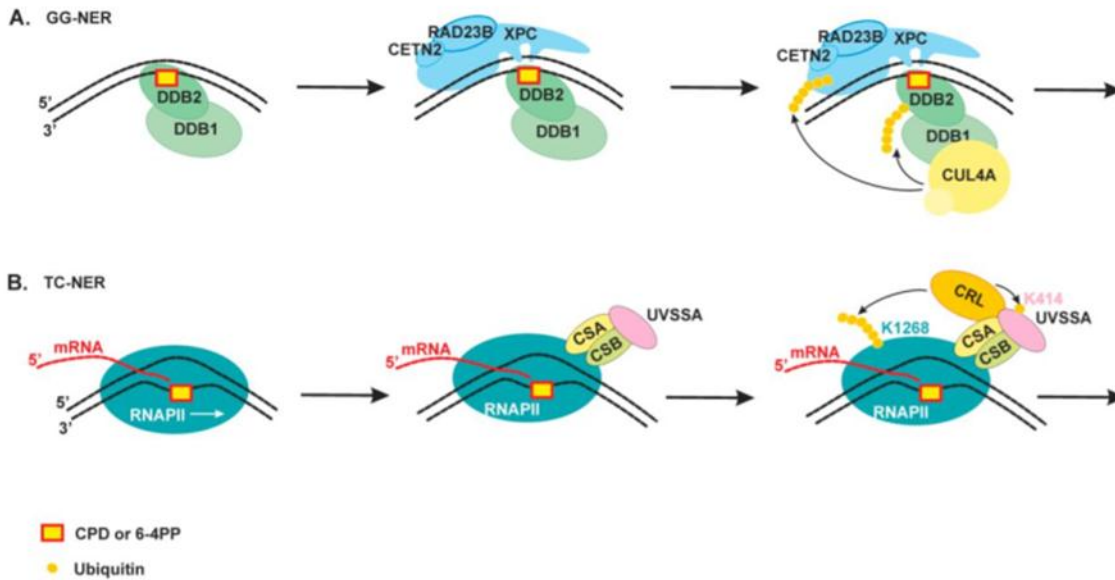


Figure 14 : Présentation des deux systèmes NER. A. GG-NER et B. TC-NER (42).

Les étapes de reconnaissance de la lésion sont distinctes, les étapes d'excision, resynthèse et ligation sont communes. Le système TC-NER est mis en jeu par le blocage de la transcription au site des nucléotides altérés. Dans le système GG-NER, l'étape de reconnaissance de la lésion implique les protéines DDB2 et XPC, notamment. L'interaction des hélicases ERCC3-XPB et ERCC2-XPB médiée par la protéine XPA, permet la formation du complexe de pré-excision, qui recrute la nucléase ERCC5-XPG puis la nucléase XPF. Cette dernière assure l'excision et permet l'action de la machinerie de réplication. L'accumulation de lésions de l'ADN non éliminées a pour effet de bloquer le cycle cellulaire pour permettre la réparation. Indépendamment du système NER, la cellule est également capable de tolérer certaines lésions de l'ADN grâce à l'activité de synthèse translésionnelle assurée par la polymérase POLH-XPV (4).

Les caractéristiques moléculaires de chaque forme de XP sont décrites dans le tableau 1 (41,43) :

Tableau 1 : Caractéristiques moléculaires selon la forme de XP (41,43).

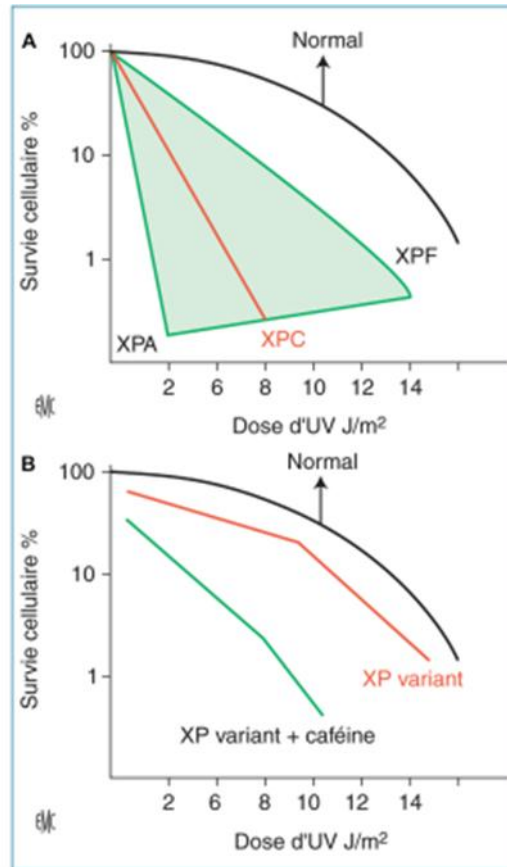
Forme du XP	Gène	Locus	Poids de la protéine codée
XP-A	<i>XPA</i>	<i>9q34.1, 9q22.33</i>	31 kD
XP-B	<i>ERCC3</i>	<i>2q21, 2q14.3</i>	89 kD
XP-C	<i>XPC</i>	<i>3q25.1</i>	106 kD
XP-D	<i>ERCC2</i>	<i>19q13.32</i>	87 kD
XP-E	<i>DDB2</i>	<i>11p11.2</i>	48 kD
XP-F	<i>ERCC4</i>	<i>16p13.12</i>	126 kD
XP-G	<i>ERCC5</i>	<i>13q33.1</i>	133 kD
XP-V	<i>POLH</i>	<i>6p21.1</i>	83 kD

## 1. Caractéristiques cellulaires :

À l'échelle cellulaire, les anomalies de réparation de l'ADN peuvent être objectivées soit d'une manière globale par l'évaluation de la survie cellulaire après irradiation aux UV, soit de façon spécifique par l'étude des capacités de resynthèse de l'ADN (12).

### a) Survie cellulaire :

L'irradiation des fibroblastes par des doses croissantes d'UV permet d'en déterminer la dose létale (44). Elle correspond à la dose responsable de la mort de 50 % des cellules en culture. Elle est d'autant plus faible que la forme clinique est grave (figure : 15A). Au cours du XP variant, l'incubation des cellules en présence de caféine réduit la valeur de la dose létale (figure : 15B). Ce critère peut être utilisé pour le diagnostic biologique de cette forme (3).

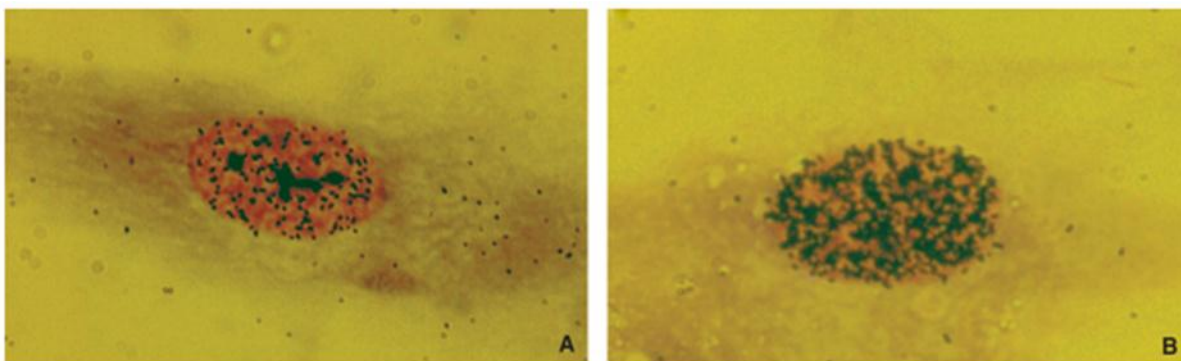


**Figure 15 : Survie cellulaire après irradiation aux ultraviolets. XP : xeroderma pigmentosum ; UV : ultraviolets. A. Au cours du XP de groupes A, B, C, D, E, F, G. B. Au cours du XP variant :(avant et après incubation en présence de caféine) (3).**

**b) Etude des capacités de resynthèse de l'ADN « Unscheduled DNA synthesis »**

**(UDS) :**

Elle représente la capacité cellulaire de réparer les lésions UV induites de l'ADN (figure : 16). Ce test permet de confirmer précocement le diagnostic ainsi que le diagnostic anténatal du XP. La valeur de l'UDS est faible au cours des XP, sauf chez le XP de type variant. Cependant, l'irradiation à des doses itératives d'UV (split doses) peut entraîner la diminution de l'UDS chez le XP variant (43).



**Figure 16 : Capacité de resynthèse de l'ADN (unscheduled DNA synthesis, UDS) déterminée par autoradiographie. Après irradiation aux ultraviolets C (UVC), les fibroblastes sont incubés en présence de  $^3\text{H}$ -thymidine. Suite à différentes procédures de fixation et de purification, une émulsion photographique est appliquée à la surface de ces lames. Le nombre de grains d'argent imprimés est proportionnel à la quantité de thymidine radioactive incorporée dans l'ADN de ces fibroblastes, c'est-à-dire au nombre de lésions réparées par le nucleotide excision repair (NER). Le résultat est exprimé en pourcentage par rapport au témoin normal. **A.** Fibroblaste normal. **B.** Fibroblaste d'un xeroderma pigmentosum (3).**

## 2. Caractéristiques génétiques :

### a) Groupes de complémentarité :

Les techniques de fusion cellulaire ont permis d'individualiser sept groupes génétiques nommés selon la chronologie de leur découverte par les premières lettres de l'alphabet : A, B, C, D, E, F, G. Chaque groupe génétique correspond à un gène situé sur un chromosome différent (tableau 2). Cette hétérogénéité génétique est responsable de la diversité des tableaux cliniques (45,46).

Les XP variants (XPV) ont une activité normale du NER, mais leurs cellules sont spécifiquement sensibles in vitro aux UV en présence de caféine. La déficience de Polη (polymérase translésionnelle) impose l'utilisation d'une autre polymérase translésionnelle, mais celle-ci est moins fidèle. Elle induit des mutations en face des lésions répliquées et dont résultent des cancers à long terme (47,48).

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques des différents groupes de xeroderma pigmentosum. Photosensibilité in vitro : survie cellulaire après exposition à différentes doses d'UV (3).**

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 3 mutations	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

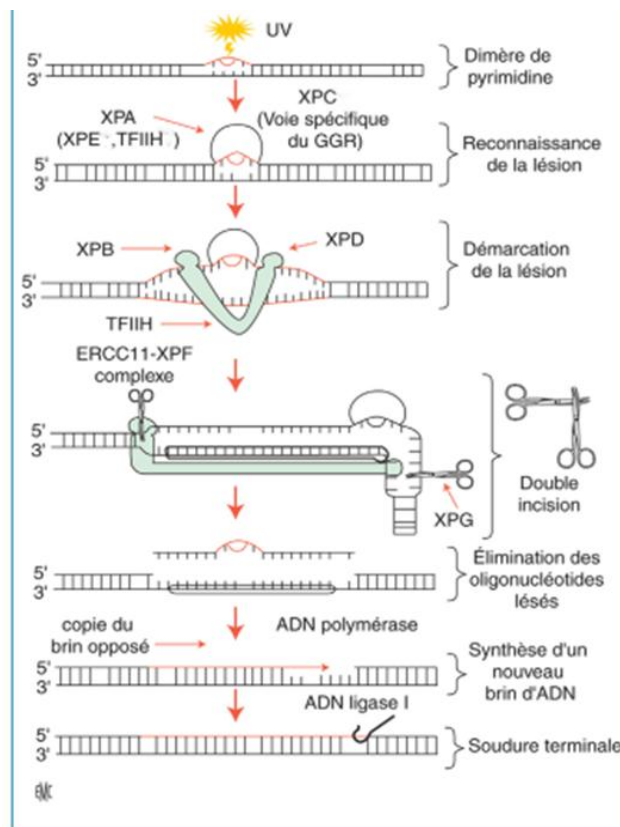
XP : xeroderma pigmentosum (classé de A à G) ; XPV : xeroderma pigmentosum variant ; UV : ultraviolets ; UDS : *unscheduled DNA synthesis* (synthèse d'ADN non programmée) ; ERCC : *excision repair cross complementation* ; DDB : *damaged DNA binding* ; SC : syndrome de Cockayne ; TTD : trichothiodystrophie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

### b) Gènes du XP et leurs produits :

Les gènes impliqués dans les différents groupes génétiques du XP ont été identifiés (tableau 2). Le produit de chacun de ces gènes a un rôle spécifique dans le NER. Le niveau d'action du produit de chaque gène a été représenté sur la figure 17.

Le dysfonctionnement des protéines qui agissent au niveau des premières étapes du NER serait responsable des formes graves de XP (49).

Le fonctionnement du système NER paraît plus complexe puisqu'il possède deux voies : la première agit précocement et dépend de la transcription (transcription coupled repair, TCR). Elle élimine les lésions au niveau de la partie activement transcrite de l'ADN. La deuxième voie est celle de la réparation globale (global genome repair, GGR). Elle intéresse le reste du génome. Les deux voies sont déficientes pour les différents groupes de XP, sauf pour le groupe C qui présente un déficit spécifique pour la GGR alors qu'il répare efficacement les lésions situées sur le brin transcrit (3).



**Figure 17 : Voie de réparation du nucléotide excision repair (NER).** Chacun des complexes protidiques (produits des gènes des xeroderma pigmentosum [XP] des groupes A, B, C, D, E, F, G) agit au niveau de l'une des étapes. Certains complexes présentent différentes activités et agissent à différents niveaux comme le transcription factor IIH (TFIIH). ERCC : excision repair cross complementation ; GGR : global genome repair (3).

### **3. Carcinogénèse :**

Au cours de XP, on a un défaut de réparation de l'ADN, une apoptose des cellules concernées est activée alors que l'accumulation de mutations favorise la prolifération de cellules transformées de type tumoral. L'extrême sensibilité aux UV des zones photo-exposées des patients atteints de XP se traduit par l'apparition de multiples tumeurs cutanéomuqueuses et oculaires (42).

Les gènes les plus impliqués dans le cancer de la peau et les mieux étudiés sont les gènes suppresseurs p53 et les oncogènes ras (50,51).

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 (52,53).

Chez le XP, le défaut de réparation de l'ADN lésé par les UV est responsable de l'apparition d'un nombre élevé de cellules mutées (3).

La plupart de ces cellules sont éliminées par apoptose sous l'effet des gènes suppresseurs p53 qui sont bien développés chez ces patients (figure : 18). L'apoptose est à l'origine de l'atrophie cutanée et des remaniements épidermiques qui se traduisent cliniquement par le polymorphisme lésionnel (3).

Cette protection par les gènes p53 n'est que temporaire puisque, sous l'effet des UV et en présence d'un NER système défectueux, ces gènes vont eux-mêmes subir des mutations et devenir inopérants (3).

Ainsi, au cours du XP, tous les éléments de la carcinogénèse sont réunis et rapidement mis en œuvre, ce qui explique l'apparition précoce et en nombre élevé de tumeurs malignes (3).

On ignore le rôle du système immunologique dans le contrôle des cancers cutanés au cours du XP. Le mélanome au cours du XP est moins agressif que chez le sujet normal. Malgré le nombre élevé que peut développer un patient et malgré la

présence parfois de métastases ganglionnaires, la survie est longue après l'exérèse de la tumeur. Ceci plaide en faveur d'un contrôle immunologique du processus tumoral. Les macules achromiques peuvent se voir au niveau des zones photoprotégées, même au niveau des fesses, en particulier chez les patients du groupe C qui ont développé des mélanomes. Ce phénomène pourrait être en rapport avec la présence d'anticorps spécifiques responsables de la destruction ciblée de certains clones de mélanocytes et des mélanocytes néoplasiques (3).

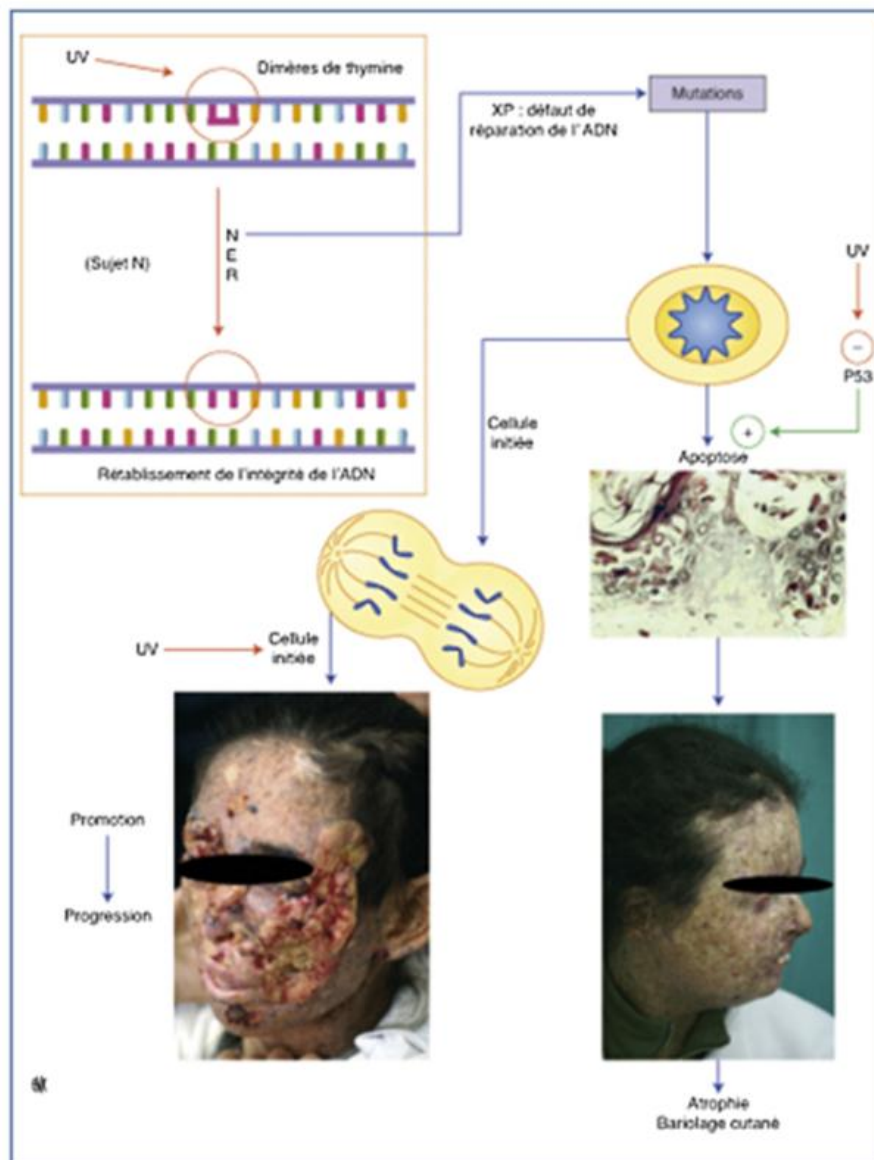


Figure 18 : Pathogénie. Le xeroderma pigmentosum (XP) est un modèle in vivo qui illustre la présence d'une corrélation entre l'existence de lésions de l'ADN non réparées, le taux élevé de mutations induites et la grande fréquence de tumeurs cutanées malignes. Les mutations retrouvées au niveau de ces 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 (3).

#### **4. Neurodégénérescence :**

L'atteinte neurodégénérative est vraisemblablement liée au défaut de réparation des lésions oxydatives neuronales liées au métabolisme endogène. Une classe particulière de dérivé oxydé serait en cause : la formation de cyclopurines (8,5'-cyclopurine-2'déoxynucléoside) qui est favorisée par l'hypoxie et les rayons<sup>•</sup>. Ces composés, qui s'accumulent avec l'âge, sont des substrats exclusifs du système NER et sont capables de bloquer la transcription et la réplication (42).

Il a également été proposé qu'un dysfonctionnement mitochondrial participe aux mécanismes neurodégénératifs étant donné la forte dépendance énergétique neuronale (42).

#### **IV.Aspects cliniques :**

Le tableau clinique réalisé par le XP traduit une hypersensibilité au soleil et associe une atteinte cutanée et oculaire et parfois des manifestations neurologiques. Malgré une assez grande variabilité dans l'âge de début et l'intensité de la symptomatologie due à une hétérogénéité génétique et des facteurs environnementaux, le tableau clinique est assez caractéristique pour permettre de porter aisément le diagnostic, sans recourir à des explorations complémentaires. L'enfant est normal à la naissance, et les différentes manifestations débutent à l'occasion des premières expositions solaires. En quelques mois, un tableau caractéristique de la maladie est réalisé (3).

## **1. Manifestations cutanées :**

Les manifestations cutanées sont caractérisées par des modifications polymorphes de la peau photo exposée et la survenue de différentes variétés de néoplasies cutanéomuqueuses (3).

La maladie évolue habituellement en trois stades (43, 54,55) :

- a) **Stade de l'érythème persistant** : c'est un érythème des parties découvertes qui apparaît dès les premières expositions au soleil avec une intensité corrélée à la fois à la durée de l'exposition et à la forme génétique (figure : 19). Il évoque un coup de soleil, toutefois inhabituel par son apparition tardive et son caractère persistant. Il s'accompagne d'une xérose cutanéomuqueuse souvent associée à un prurit, avec chéilite et photophobie ;



Figure 19 : Stade de l'érythème persistant s'accompagnant de xérose cutanéomuqueuse, de macules achromiques et de photophobie (collection du docteur Zghal). A, B. Xeroderma pigmentosum de groupe A (XPA).C. Xeroderma pigmentosum de groupe C (XPC). D. Xeroderma pigmentosum variant (XPV) (3).

b) **Stade des dyschromies** : les troubles pigmentaires s'installent progressivement et deviennent évidents à partir de l'âge de 12 mois. Ils sont constitués de minuscules macules pigmentées lenticulaires, à limites imprécises, décrites classiquement comme lentigines ou éphélides-like, évoluant vers une poikilodermie .Cependant, ces lésions sont variables dans le temps et ne correspondent pas toujours, sur le plan histologique, à de vrais lentigos ou éphélides. Elles sont associées, la plupart du temps, à des macules lenticulaires hypochromiques ou achromiques qui peuvent précéder l'apparition des taches pigmentées (figure : 20). Ces lésions (hypochromiques ou achromiques) peuvent être isolées au niveau des zones non exposées aux rayons solaires (figure : 20C). Lorsqu'elles sont multiples, elles confluent pour former des plages vitiligineuses atrophiques (figure : 20D) ou scléreuses. Dans les régions péri-orificielles, elles sont responsables d'atrésie des lèvres, des paupières et des narines ;

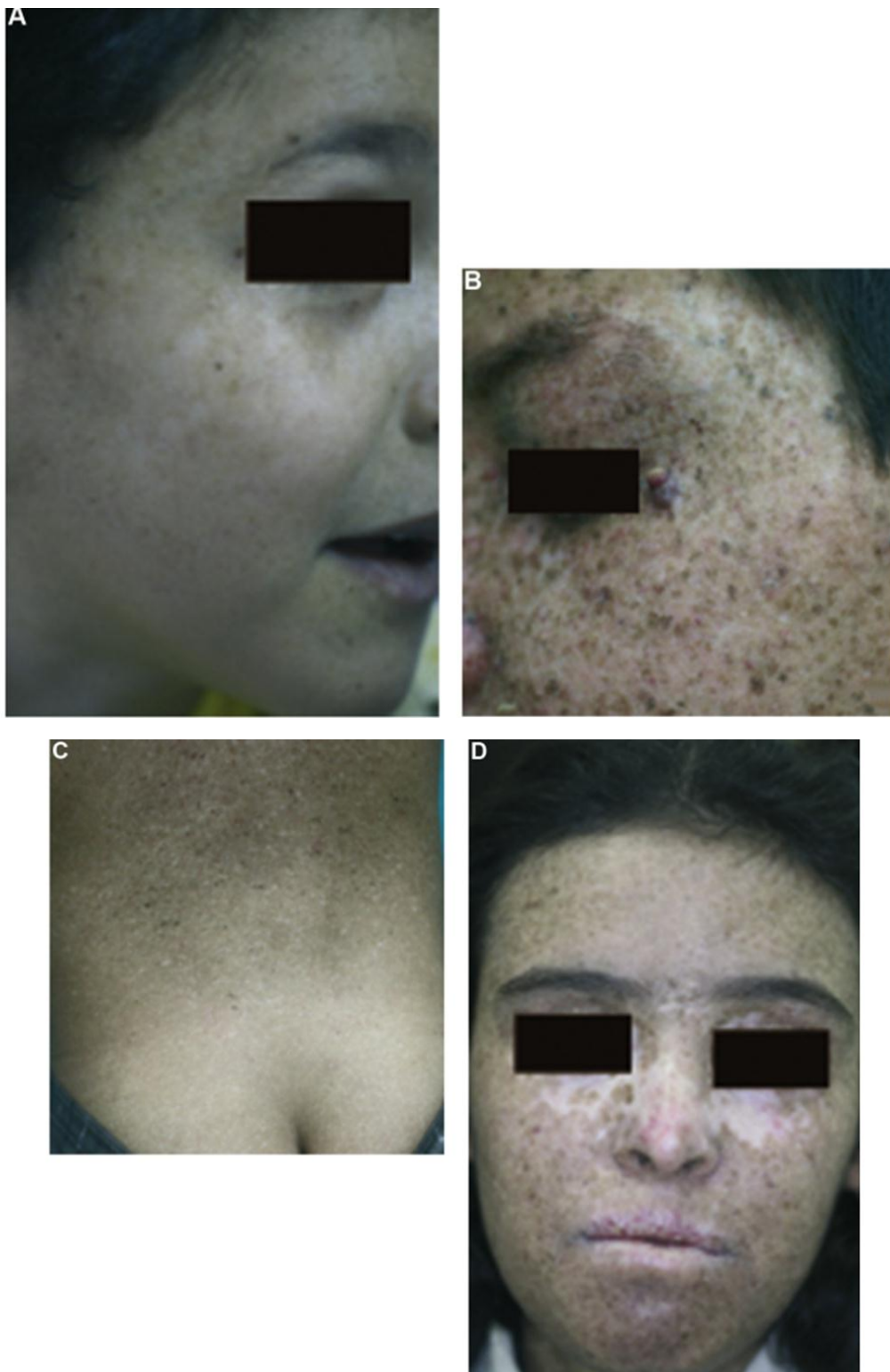


Figure 20 : Dyschromie caractéristique du xeroderma pigmentosum (XP) (collection du docteur Zghal). A. XP de groupe A : macules pigmentées et macules hypochromiques, quelques lentigos. B. XP de groupe C : macules pigmentées d'aspect polymorphe, macules achromiques. C. XP de groupe C : macules achromiques au niveau des zones photoexposées. D. XP de groupe C : macules achromiques multiples confluentes, formant des plages vitiligneuses (3).

c) Stade de tumeurs cutanéomuqueuses : l'apparition de tumeurs cutanéomuqueuses (figure : 21) 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 élevée et une survenue précoce, souvent dès la petite enfance.

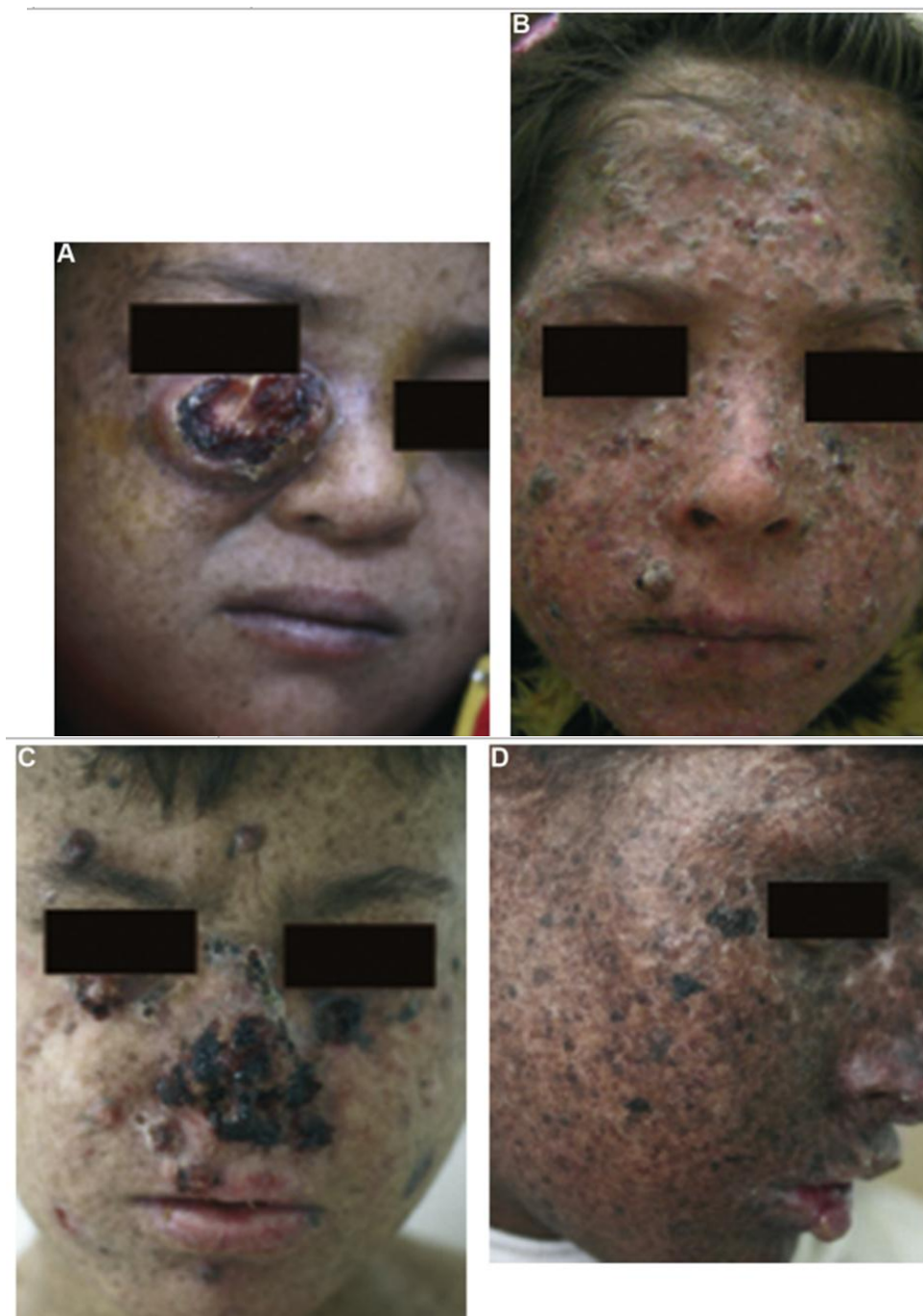


Figure 21 : Stade de tumeurs cutanéomuqueuses (collection du docteur Zghal). A. Kératoacanthomes. B. Kératoses actiniques, lésions se transformant, botriomycome. C. Carcinomes basocellulaires et carcinomes spinocellulaires multiples. D. Mélanomes multiples (3).

- Tumeurs à évolution indéterminée : Les tumeurs à évolution indéterminée sont essentiellement représentées par les kératoacanthomes (figure : 21A) et les kératoses actiniques (figure : 21B) qui posent un problème nosologique, ils sont difficiles à distinguer des carcinomes spinocellulaires (CSC) = carcinomes épidermoïdes (3).
- Tumeurs malignes : Il s'agit surtout de carcinomes (figure : 21), plus rarement de mélanomes, et exceptionnellement de sarcomes :

- Carcinomes :

Les carcinomes basocellulaires (CBC) et les CSC sont les tumeurs malignes les plus fréquentes chez les patients XP, avec une augmentation du risque de 100 000 fois par rapport à la population générale de même âge (56,57). Si leur présentation anatomoclinique est habituelle, leur principale particularité réside dans leur fréquence et la survenue précoce. Leur nombre peut atteindre plusieurs dizaines. Le siège facial des tumeurs est prédominant (43,58). Le cuir chevelu, les oreilles et le cou sont rarement atteints. Les CBC semblent prédominants. La localisation des CSC aux lèvres est fréquente. La pointe de la langue peut être concernée, cette localisation se voit essentiellement chez les patients qui utilisent le bout de leur langue pour humecter leurs lèvres. Les métastases ganglionnaires sont rares et se voient dans les formes évoluées (59).

Les CBC siègent surtout sur le visage, en particulier sur le nez et épargnent les muqueuses. La présentation classique est celle d'une lésion brillante dite « perlée » sur laquelle on distingue des télangiectasies. Il existe trois sous-types : nodulaire, superficiel et sclérodermiforme : Les trois formes peuvent être pigmentées ce qui peut poser des difficultés diagnostiques mais sans valeur pronostique. L'ulcération peut survenir d'emblée ou secondairement au cours de l'évolution de la tumeur : elle constitue en général un élément histologique plus défavorable. L'évolution des CBC est purement locale mais parfois destructrice selon la localisation et le type histologique (39).

Les CE sont le plus souvent précédés de lésions précancéreuses, les kératoses actiniques (KA), lésions rugueuses hyperkératosiques des zones photoexposées. Même s'il existe un continuum anatomo-clinique entre KA et CE, toutes les KA n'évoluent pas vers un CE et certaines peuvent même régresser spontanément. Les carcinomes épidermoïdes siègent sur la peau mais aussi sur les muqueuses. La localisation des CE au niveau des lèvres semble plus fréquente. L'examen de la langue est indispensable. Les carcinomes épidermoïdes se présentent comme une lésion nodulaire ou tumorale croûteuse, infiltrée, parfois végétante. Contrairement aux CBC, ils peuvent donner des métastases notamment ganglionnaires. Les facteurs péjoratifs liés à la tumeur sont la localisation (région pré-tragienne et lèvres), le caractère récidivant, la taille, la prolifération indifférenciée, l'ulcération et le neurotropisme (39).

- Mélanomes :

Les mélanomes sont fréquents au cours du XP (environ 2000 fois plus fréquents que dans la population générale). Ils occupent la deuxième place après les carcinomes et concernent 11 à 15 % des malades. L'âge moyen de leur survenue est variable selon le groupe génétique (entre 11 et 19 ans), il est plus tardif que celui des carcinomes. Le mélanome de Dubreuilh est la forme la plus fréquente et concerne les régions photoexposées. Chez certains malades, les mélanomes sont multiples et familiaux (figure : 21D), ce qui incite à une surveillance régulière chez le reste de la famille. Cette tumeur peut se révéler d'emblée par une métastase surtout ganglionnaire. Un grand nombre de tumeurs régressent spontanément et passent inaperçues (43, 60,61). Leur pronostic est indéterminé. Une survie prolongée même après un mélanome métastasé a été rapportée. Des formes desmosplastiques ont été récemment décrites chez les patients XPC. La dermoscopie est d'un grand apport dans la détection précoce et la surveillance du mélanome au cours du XP (figure : 22). Elle permet parfois d'observer des lésions en voie de régression (62,63).

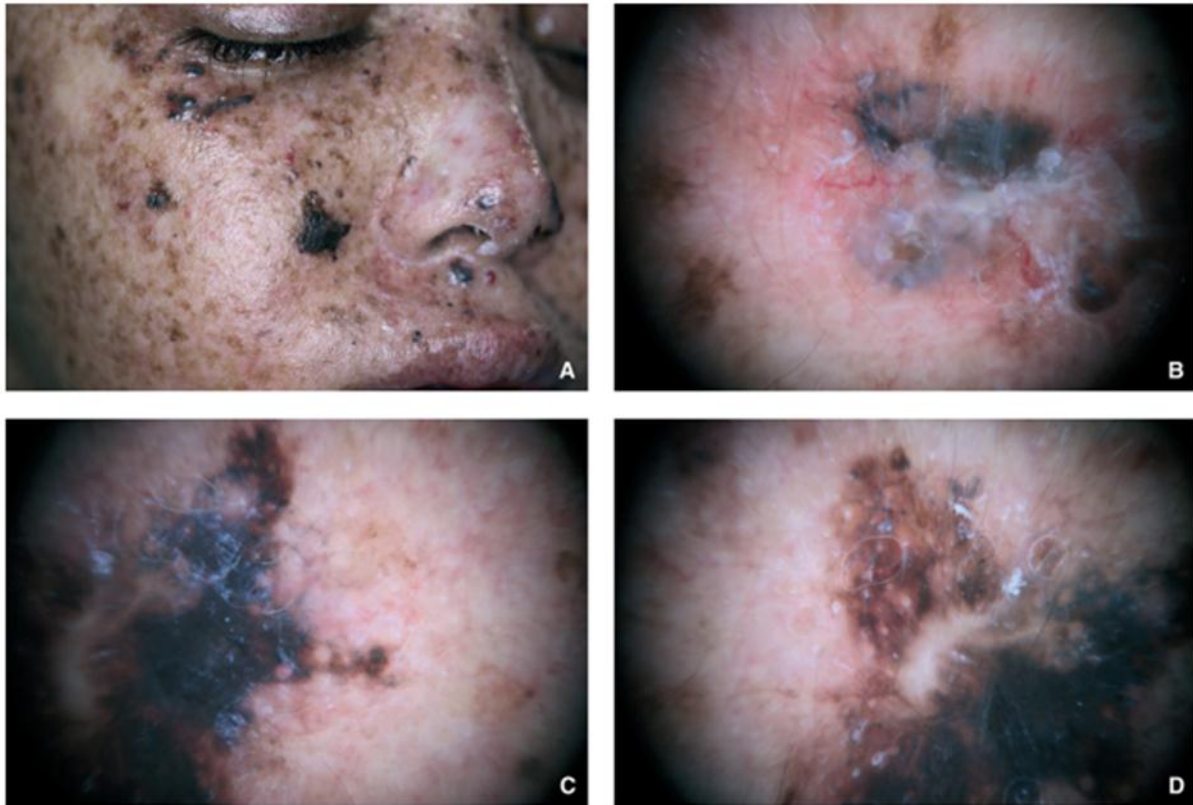


Figure 22 : Intérêt de la dermoscopie dans le diagnostic précoce des mélanomes au cours du xeroderma pigmentosum. A. Tumeurs pigmentées. B. Signes en faveur du carcinome basocellulaire : tronc vasculaire, disposition de la pigmentation en feuille. C, D. Signes en faveur du mélanome : patron réticulé, réseau altéré, début de régression (3).

- Autres tumeurs cutanées malignes :

Des observations isolées de fibroxanthomes atypiques (64), de fibrosarcomes, d'angiosarcomes (65), ou de carcinomes sébacés ont été rapportées (66).

La peau sèche et fragile favorise la survenue d'ulcérations traînantes, de bourgeons charnus et de télangiectasies. Au cours de l'évolution, l'association de toutes les lésions décrites et des cicatrices de traitements antérieurs procure aux patients un aspect de polymorphisme lésionnel accentué, évocateur de la maladie, décrit jadis sous le terme de « poïkilodermie ». De plus, dans les formes sévères, sans photoprotection adaptée, on peut aboutir à des tableaux effroyables de tumeurs invasives et mutilantes (3).

## **2. Manifestations ophtalmologiques :**

Une atteinte oculaire bilatérale complète habituellement le tableau. La gravité des manifestations oculaires est généralement corrélée à celle de l'atteinte cutanée. Ainsi, le segment antérieur de l'œil (figure : 23), exposé aux UV, est altéré. La photophobie est le signe le plus constant et le plus précoce, permettant d'orienter le diagnostic dans les familles à risque, avant même les manifestations cutanées (67,68). Elle est en grande partie due à la sécheresse oculaire. Elle peut être aggravée par un effet irritant des filtres solaires. Elle confère aux malades une attitude caractéristique, tête baissée, yeux entrouverts et larmoyants, recherchant l'obscurité. Cette photophobie tend à s'atténuer avec l'installation progressive d'une opacification de la cornée. Les conjonctives sont très altérées, hyperémiées, télangiectasiques, parsemées de taches pigmentées et peuvent, à la longue, s'épidermiser. La cornée est souvent touchée par les phénomènes inflammatoires et atrophocatriciels. Les paupières peuvent être le siège d'ectropion, ce qui aggrave le pronostic oculaire. La gravité réside dans la survenue de tumeurs bénignes et surtout malignes (CSC et mélanomes), de siège palpébral, limbique ou conjonctival, mettant en jeu le pronostic fonctionnel et vital (69,70).

**Clinical symptoms:** photophobia, conjunctivitis, blepharospasm

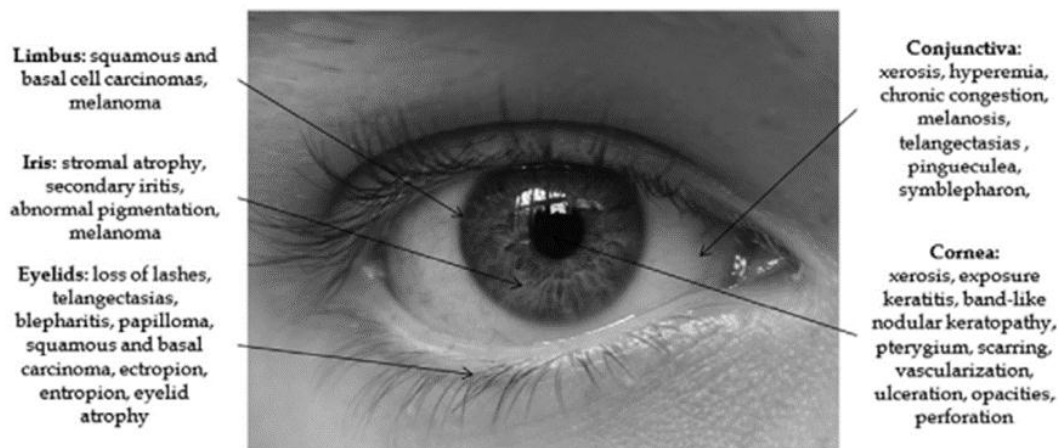


Figure 23 : Figure résumant les manifestations oculaires au cours de xeroderma pigmentosum (71).

### 3. Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques sont notées chez 14 à 40 % des XP, en particulier dans les groupes XPA, B, D et G (72,73). Leur installation est habituellement plus tardive que celle des manifestations cutanées. Il n'existe pas de corrélation entre la gravité de l'atteinte cutanée et la présence des manifestations neurologiques. Leur gravité ne semble pas proportionnelle à celle de l'atteinte cutanée. Les différentes manifestations ne sont pas spécifiques du XP ; elles peuvent s'observer dans d'autres maladies dégénératives. Elles témoignent d'une dégénérescence des neurones centraux ou périphériques, sous l'action probable de certains métabolites endogènes. Les différentes atteintes sont diversement associées chez les malades. L'aggravation est progressive avec l'âge. La débilité mentale, le syndrome pyramidal et la neuropathie périphérique sont les signes les plus fréquents (74,75).

Quelques rares cas de XP-F présentent des symptômes neurologiques (41) ; Les manifestations neurologiques ne sont pas rapportées au cours du XP-V(43) ; Les sous-types XP-C et XP-E ne sont classiquement et généralement pas associés à des symptômes neurologiques sévères même si une atteinte minime est en réalité possible (76).

**a) Déficiência intellectuelle :**

Un retard des acquisitions, généralement modéré, et/ou une détérioration cognitive progressive sont décrits chez 80 % des patients ayant des troubles neurologiques, principalement dans la forme XP-A. Ils ne sont pas décrits au cours du XP-C (4). Cette atteinte est en rapport avec une neurodégénérescence progressive parfois associée à une microcéphalie. L'IRM peut montrer une atrophie corticale globale touchant à la fois la substance grise et la substance blanche, ainsi qu'une dilatation ventriculaire « a vacuo » (77,78). Une perte neuronale diffuse sus- et sous-tentorielle a été objectivée lors des examens neuropathologiques (79).

La déficiencia intellectuelle est aggravée par le mode de vie des malades que les contraintes de photoprotection excluent d'une vie sociale normale (3).

**b) Atteinte pyramidale :**

Une atteinte pyramidale se manifeste par une hypertonie spastique généralement modérée, des réflexes ostéo-tendineux vifs et un signe de Babinski positif (41).

**c) Neuropathie périphérique :**

La neuropathie périphérique correspond à une neuropathie sensitivomotrice responsable d'une hyporéflexie et de troubles sensitifs. Elle se manifeste par une diminution de la vitesse de conduction nerveuse à l'examen électrophysiologique. Les études histologiques ont mis en évidence une perte importante des fibres myélinisées, avec fibrose endoneurale progressive qui précède l'expression clinique (3).

**d) Autres manifestations neurologiques :**

Une atteinte cérébelleuse (80), Une surdité de perception (une surdité neurosensorielle), une microcéphalie, des mouvements choréo-athétosiques ou une atteinte extrapyramidale ont également été décrits (81).

Des cas de dystonie laryngée ont été rapportés, notamment dans le sous-type XP-A. Des anomalies de l'électroencéphalogramme peuvent être observées et une épilepsie peut concerner 15% des patients atteints de XP-A (75).

L'association du syndrome de Cockayne et de XP a été rapportée à propos de quelques patients des groupes B, D et G. Dans ces cas, les manifestations neurologiques débutent précocement et s'accompagnent de retard staturopondéral et de microcéphalie (82,83).

#### **4. Association à des néoplasies internes :**

Leur fréquence au cours du XP serait de 10 à 20 fois supérieure à celle d'une population témoin. Plusieurs types de tumeurs ont été décrits (leucémie aiguë, carcinome thyroïdien, sarcome utérin, tumeurs ovariennes, digestives, testiculaires, pulmonaires et cérébrales). Les néoplasies internes semblent également plus fréquentes chez les parents des patients atteints de XP (43, 62,84).

#### **5. Autres manifestations cliniques ou pathologies associées à l'XP :**

D'autres manifestations cliniques ont été rapportées : retard staturopondéral, ectopie testiculaire ou cryptorchidie, anomalie de la dentition, strabisme, nystagmus, cataracte, hypogonadisme, ichtyose, dysthyroïdies, diabète .... (3).

Des exemples de manifestations endocriniennes qui peuvent être associées à l'XP :

- Un déficit en vitamine D est fréquent chez ces patients, quel que soit le type de XP. La peau sous l'influence des UVB permet la synthèse de 60% des apports quotidiens en vitamine D. La protection solaire stricte chez les patients XP entraîne une carence. La vitamine D agit sur l'os en stimulant les ostéoblastes et ainsi, la minéralisation de la matrice osseuse. Un défaut de calcification peut

entraîner un rachitisme, une faiblesse et une courbure des os porteurs chez l'enfant, et une ostéomalacie chez l'adulte (85). L'hypothèse qu'une carence en vitamine D pendant la période de croissance puisse être associée à une plus petite taille moyenne que la population générale a été proposée (86).

- Des nodules thyroïdiens sont fréquemment observés chez les patients XP-C. Le risque de cancers thyroïdiens est élevé et une surveillance échographique de la thyroïde est nécessaire tous les 1 à 2 ans, dès l'âge de 10 ans. Cependant peu de données sont disponibles sur les anomalies de la thyroïde chez les patients atteints de XP (3, 87,88).
- Sur le plan gynécologique : les patientes atteintes de XP-C semblent présenter un risque de développer une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (89). Les mécanismes exacts ne sont pas connus, mais une IOP a été également décrite dans d'autres pathologies impliquant des anomalies des systèmes de réparation de l'ADN qui semblent jouer un rôle dans le maintien de la réserve ovarienne au cours de la vie (89,90).

## V. Formes cliniques :

Les différentes manifestations cutanées, ophtalmologiques et neurologiques sont diversement associées avec une précocité et une gravité variables. Cette hétérogénéité clinique correspond à une hétérogénéité génétique. Ainsi, les huit groupes génétiques se distinguent par certaines particularités symptomatiques et évolutives (tableau2) (3).

### 1. Formes classiques :

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

- La forme grave : est caractérisée par un début très précoce, avant l'âge de 1 an, par un érythème cutané associé à une photophobie intense. Les tumeurs cutanées malignes apparaissent dès la première enfance. La survie est courte et les malades décèdent généralement avant l'âge de 15 ans. Cette forme correspond aux XPC maghrébins dont la mutation est « V548A fs XR72 » (91). Chez les XPA japonais, la mutation est au niveau de l'exon 4 ; à l'atteinte cutané-oculaire s'associe une atteinte neurologique d'installation précoce et rapide (92).
- La forme de gravité intermédiaire : est caractérisée par un début assez précoce, dont l'érythème et la photophobie sont moins marqués ; la dyschromie spécifique de la pathologie est présente avant l'âge de 2 ans. Les tumeurs cutanées malignes apparaissent après l'âge de 10 ans. Cette forme a été décrite chez les patients tunisiens du groupe C mutation « c.850G > T, p.Glu284X » et ceux du groupe A (mutation au niveau de l'exon 6) dont les manifestations neurologiques sont d'installation lente (93,94).

- La forme légère est caractérisée par un début plus tardif (âge > 3 ans), l'érythème et la photophobie sont rares, la dyschromie est d'installation tardive, elle n'est pas évidente avant l'âge de 5 ans. Les tumeurs cutanées malignes apparaissent relativement tard, vers l'âge de 20 ans ou plus. Les manifestations neurologiques sont absentes. Elle correspond aux XPF et XPV (48, 95,96).

## **2. Formes particulières :**

- Forme associée au syndrome de Cockayne : dominée par les manifestations neurologiques du syndrome de Cockayne, une dysmorphie, une microcéphalie et une rétinite pigmentaire. Le syndrome de De Sanctis–Cacchione correspond à cette association ou bien à une forme grave de XPA avec une atteinte neurologique sévère associée à un retard staturopondéral (3).
- L'ichthyose est rarement associée au xeroderma pigmentosum (97,98). Elle fait partie du syndrome trichothiodystrophie ou PIBIDS (photosensitivity, ichthyosis, brittle hair, intellectual impairment, decreased fertility, and short stature) associant un XP biologique à d'autres manifestations. Dans ce syndrome, la photosensibilité ne s'accompagne pas de dyschromie, et les cancers cutanés sont exceptionnels (35).
- L'association de dermatite atopique et de XP est rare. La sévérité de l'eczéma rend le diagnostic difficile au début (3).
- XP sans manifestations cutanées : installation progressive du tableau neurologique sans manifestations cliniques évidentes (pas d'érythème persistant, ni de dyschromie, ni de cancers cutanés) avec des mutations dans le gène XPA « hétérozygote pour p.R228X et p.V241G fs X245 » (94).

## **VI. Diagnostic :**

### **1. Professionnels impliqués :**

Le diagnostic et l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une équipe pluridisciplinaire (3,39) :

- Des médecins de plusieurs disciplines : dermatologue, ophtalmologue, neurologue, ORL, anatomo-pathologiste, généticien, chirurgien plasticien ou dermatologue à orientation chirurgicale, oncologue, onco-pédiatre, radiothérapeute ...
- Des médecins de proximité : pédiatre de ville, médecin traitant...
- Des professionnels paramédicaux : assistant(e) social(e) ; infirmier(ère), masseur-kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien(ne), ergothérapeute :

### **2. Diagnostic clinique :**

En dehors d'un contexte familial évocateur, le diagnostic est assez difficile au début. Les premières manifestations peuvent être interprétées comme un simple « coup de soleil » ou comme une photosensibilisation ou même une dermatite atopique. La répétition de l'érythème des régions photoexposées, son caractère persistant et anormalement intense par rapport à l'exposition solaire doivent attirer l'attention et faire envisager une hypersensibilité anormale à la lumière solaire. Quand la dyschromie est évidente, associée à la photophobie, le diagnostic clinique de XP devient aisé. La présence d'antécédents familiaux de XP peut orienter le diagnostic d'où l'intérêt de l'analyse de l'arbre généalogique et des antécédents (3).

Le diagnostic du XP est généralement clinique. Il repose sur la confrontation des données des examens dermatologique, ophtalmologique et neurologique (figure : 24) :

a) **Les signes cliniques cutanés sont (43) :**

- Une réaction anormalement intense après exposition solaire, même minimale : érythème sur les zones exposées, inhabituel par son intensité et sa durée. Des phlyctènes sont possibles.
- Des macules pigmentées sur les zones photoexposées ;
- Une poïkilodermie des zones photo-exposées ou mal protégées (protection vestimentaire insuffisante). Cette poïkilodermie associe : anomalies dyschromiques (macules hypopigmentées, macules hyperpigmentées), atrophie épidermique et télangiectasies. Elle s'accompagne de sécheresse cutanée (xérose).
- Des cancers cutanés dès la première décennie de vie en l'absence de photoprotection.

En moyenne, les premiers signes cutanés apparaissent entre 1 et 2 ans (75 % des patients), l'enfant ne présentant pas de manifestations cutanées de XP à la naissance.

b) **Les signes cliniques oculaires sont (43) :**

Une photophobie associée à une hyperhémie conjonctivale/ Une kératite sévère conduisant à une opacification et une néovascularisation cornéenne/ Une hyperpigmentation des paupières et une chute des cils/ Un ectropion ou un entropion ....

c) **Les signes cliniques neurologiques sont (43) :**

Une hypo voire une aréflexie/ Une microcéphalie/ Une déficience intellectuelle/ Une perte progressive de l'audition ....

### **3. Diagnostic paraclinique (figure : 24) :**

Les tests de réparation de l'ADN après exposition aux UV ou UDS permettent de confirmer le diagnostic de XP (3).

Actuellement, Les tests UDS (Unscheduled DNA synthesis) ne sont plus réalisés en routine, ils sont en phase d'être supplanté par les nouvelles techniques de biologie moléculaire recherchant les mutations génétiques de la maladie. Ces techniques sont devenues très utiles pour l'identification des sujets hétérozygotes et pour le diagnostic anténatal (3).

Des techniques d'immunohistochimie proposées permettent d'identifier le groupe génétique mais elles ne sont pas encore de pratique courante (99).

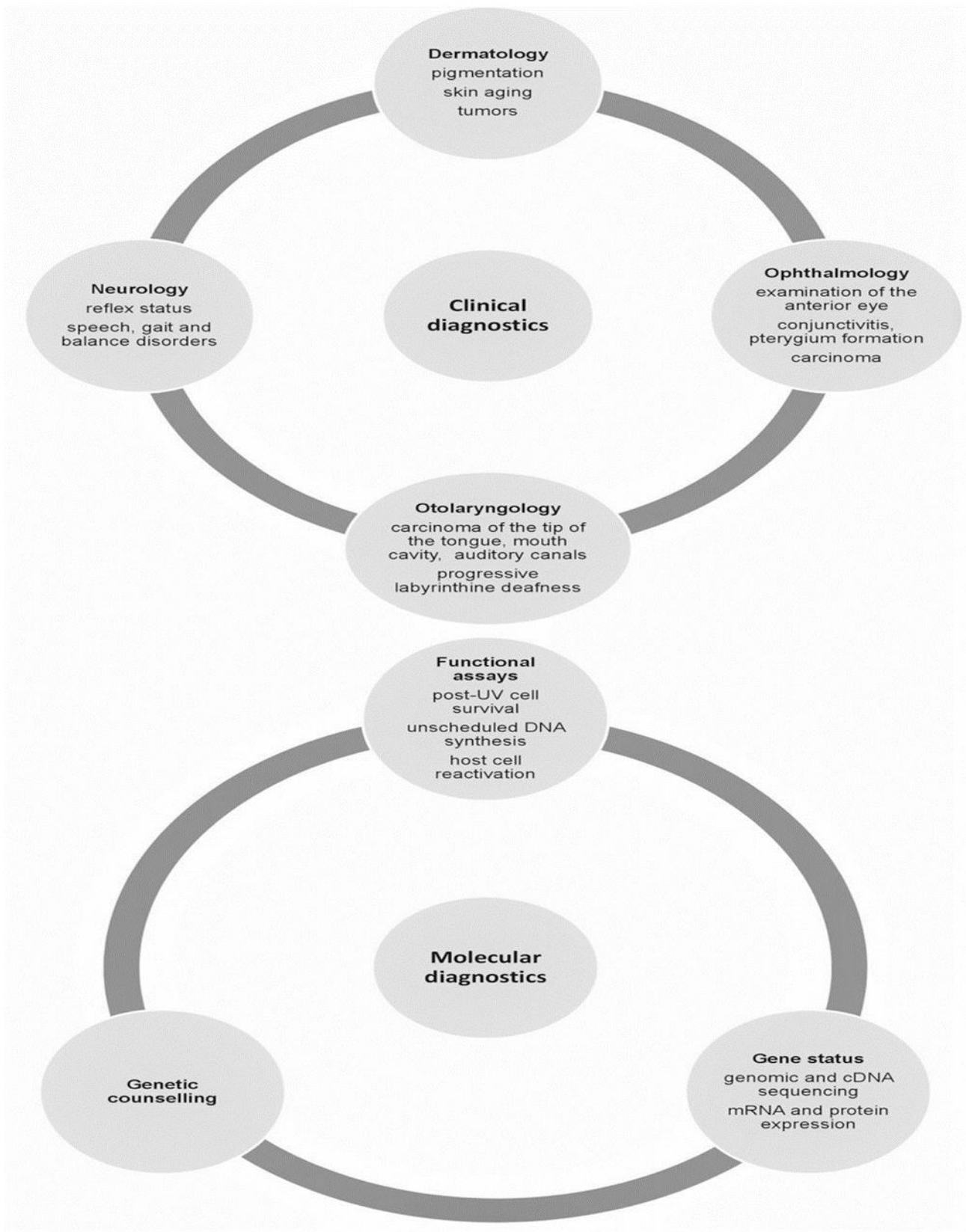


Figure 24 : Les éléments cliniques et paracliniques qui permettent de poser le diagnostic de l'XP (100).

## VII. Diagnostic différentiel :

Dans le tableau 3, sont rassemblées les maladies associées à une photosensibilité et/ou un défaut du système NER, pouvant constituer un diagnostic différentiel du XP (41,43).

La co-occurrence de plusieurs syndromes (COFS-TTD, CS-TTD, XP-TTD) est rapportée chez certains patients (39).

Tableau 3 : Diagnostics différentiels du Xeroderma Pigmentosum (41,43).

Diagnostic différentiel	Gène impliqué	Caractéristiques cliniques
Dyschromatose symétrique héréditaire	<i>ADAR</i>	Taches de rousseur sur les zones photoexposées et non photoexposées (dos des mains et des pieds, plis du coude et creux poplité), association de lésions dépigmentées, absence de photophobie ou de photosensibilité.
Protoporphyrine érythropoïétique	<i>FECH</i>	Erythème et œdème lors de l'exposition solaire, importance de la topographie sur le dos des mains.
Syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS)	<i>ERCC2</i> , <i>ERCC5</i> , <i>ERCC6</i>	Altération neurologique progressive caractérisée par une microcéphalie, des calcifications intracrâniennes et un retard de croissance  Lésions oculaires : microcornée, cataracte, dystrophie rétinienne Photosensibilité
Syndrome de Cockayne (CS)	<i>ERCC6</i> , <i>ERCC8</i>	Apparition des signes cliniques durant les deux premières années de vie : altération progressive de la vision (dystrophie rétinienne et cataracte), de l'audition et du fonctionnement du SNC et du SNP  Photosensibilité
Trichothiodystrophie(s) (TTD)	<i>ERCC3</i> , <i>ERCC2</i> , <i>GTF2H5</i> , <i>MPLKIP</i> , <i>GTF2E2</i>	Phénotypes variables incluant une photosensibilité, une ichtyose, des cheveux cassants, une déficience intellectuelle, une petite taille, une microcéphalie, une dysmyélinisation cérébrale, une dystrophie rétinienne, une cataracte précoce et une micrognathie
Complexe XP/CS	<i>ERCC2</i> , <i>ERCC3</i> , <i>ERCC4</i> , <i>ERCC5</i>	Taches de rousseur sur le visage, cancers cutanés précoces, déficience intellectuelle, spasticité, petite taille, hypogonadisme  Absence de dysplasie squelettique Prédominance de la démyélinisation du SNP et du SNC
Syndrome de sensibilité aux UV	<i>ERCC6</i> , <i>ERCC8</i> , <i>UVSS1</i>	Photosensibilité modérée, lésions pigmentaires ou lésions du SNC
Syndrome de Rothmund-Thomson	<i>RECQL4</i> , <i>ANAPC1</i>	Apparition précoce d'une poikilodermie avec une photosensibilité, une cataracte, des anomalies osseuses (petite taille) et une incidence anormalement élevée de cancers cutanés et extra-cutanés (notamment ostéosarcome)
Maladie de Hartnup	<i>SLC410</i>	Photosensibilité cutanée, ataxie cérébelleuse, déficience intellectuelle, psychose, diarrhée. Pas d'augmentation de l'incidence des cancers cutanés

## **VIII. Pronostic :**

Le pronostic semble différer en fonction du type de XP. Les manifestations cliniques, la gravité de la maladie et l'âge d'apparition des cancers cutanéomuqueux dépendent principalement de l'exposition aux UV et du type de XP (101).

Les pronostics fonctionnel et vital dépendent aussi de plusieurs facteurs (41) :

- La précocité du diagnostic de XP, et le début d'une photoprotection stricte et absolue.
- La détection et le traitement précoces des lésions précancéreuses et cancéreuses.
- La prise en charge de l'atteinte neurologique.

## **IX. Pris en charge thérapeutique :**

La prise en charge des patients atteints de XP est lourde et onéreuse. Une assistance médicale et sociale, ainsi qu'un soutien psychologique sont indispensables pour les patients et leurs familles (3).

En dehors de l'éviction à vie des UV, on ne dispose d'aucun traitement curatif ou préventif capable d'empêcher la survenue de cancers cutanés chez ces malades. L'idéal pour eux serait d'avoir une « vie nocturne », tout à fait irréalisable en pratique (3).

Pour une telle pathologie, nous soulignons l'importance d'une collaboration entre tous les acteurs impliqués : malade, médecin traitant, médecins spécialistes, médecin scolaire, psychologue, assistante sociale, parents, fratrie (3).

Il existe actuellement des associations de malades atteints de XP qui aident à l'insertion sociale, l'éducation sanitaire et l'accessibilité aux moyens de photoprotection.

La prise en charge est globale et comporte plusieurs temps.

## **1. Professionnels impliqués :**

La prise en charge globale du XP repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le médecin expert du centre de référence (39).

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital : médecin traitant, médecin scolaire, ophtalmologue, dermatologue, pédiatre, généticien, neurologue, biologiste, cancérologue, hématologue, endocrinologue, chirurgien (neurochirurgien, chirurgien maxillo-facial, chirurgien plasticien), anesthésiste, radiothérapeute, ORL, stomatologue, psychiatre, psychologue, psychomotricien(ne), kinésithérapeute, ergothérapeute, infirmier(ère), assistant(e) social(e), orthophoniste, etc. (39).

D'autres spécialistes pourront être sollicités en fonction de la situation de chaque patient (39).

## **2. Diagnostic précoce de la maladie :**

Le diagnostic de XP doit être évoqué le plus précocement possible, dès l'apparition des premiers signes de la maladie : photophobie, érythème persistant et dyschromie. Ceci permet de démarrer tout de suite les mesures de photoprotection afin de ralentir l'évolution de la maladie (39).

## **3. Education thérapeutique :**

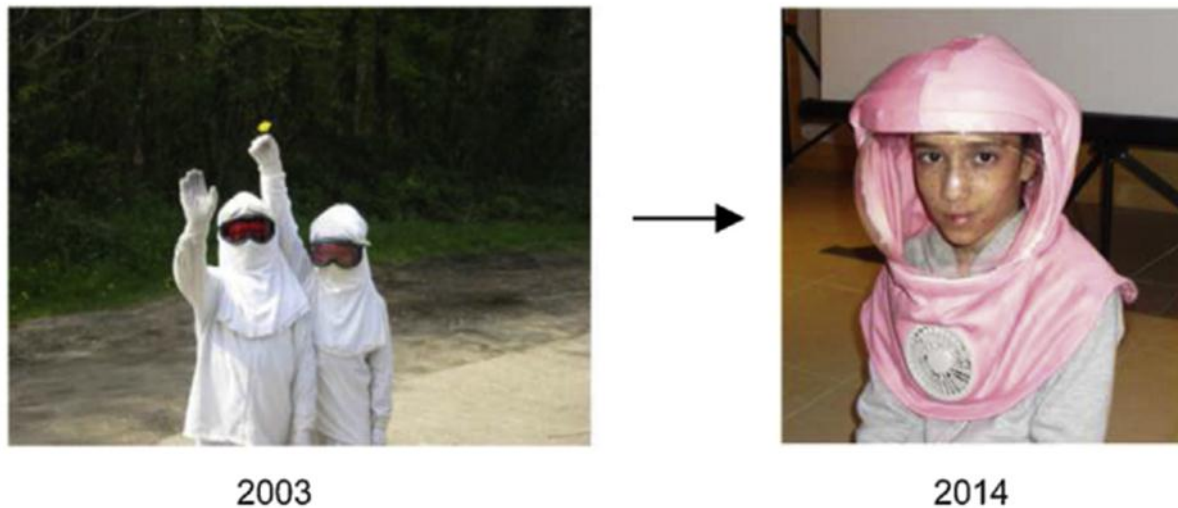
L'éducation thérapeutique est initiée précocement et renforcée à chaque consultation. Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et (si nécessaire) de sa famille : la photoprotection est au centre de l'apprentissage (39).

#### **4. Photoprotection :**

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 (102,103). Les patients doivent éviter toute exposition intentionnelle au soleil et aux UV artificiels, ils doivent aussi se protéger des expositions indirectes aux UV après réflexion de ceux-ci sur le sol ou l'eau (3).

Plusieurs mesures préventives sont indispensables :

- une photoprotection horaire : qui consiste à limiter les sorties de ces enfants durant la journée, en particulier entre 8 h 00 et 18 h 00 en hiver, et plus tard pendant la saison estivale (3) ;
- Photoprotection vestimentaire : le port de vêtements longs à fort indice de protection, couvrant toutes les parties du corps, de gants, de chaussures fermées, de chapeaux à bords larges et de lunettes de soleil avec des verres de taille suffisante filtrant les UV avec des montures latérales larges est indispensable (3,39). En France, l'association de patients « Enfants de la Lune » a développé, un dispositif permettant la protection du visage tout en préservant le champ visuel. Ce dispositif, appelé « masque de protection contre les UV » ou masque « anti-UV » (figure : 25) intègre un ventilateur (39).



**Figure 25 : Une nouvelle protection contre l'exposition au soleil permet aux patients XP de mieux profiter des activités en plein air. Les protections précédentes (photo de gauche : réalisées vers l'année 2003) ont été considérablement améliorés au cours des 10 dernières années, comprenant une protection complète contre tout le spectre UV et ventilation d'air frais à l'intérieur de la protection (photo à droite) (104).**

- l'application de topiques photoprotecteurs externes de haute qualité, et d'indice de photoprotection élevé : le choix portera sur des produits présentant un indice de photoprotection (SPF) de 50 ou supérieur (classés 50+, c'est-à-dire de très haute protection selon la recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et à leur efficacité). L'indice de protection SPF concerne les UVB, l'écran doit aussi protéger contre les UVA avec une protection large définie par un rapport  $UVB/UVA \leq 3$  (23). Les parents et les patients doivent être informés sur les modalités pratiques de l'utilisation de ces produits (3,39) :
- Application de couche épaisse sur le visage (double application à 20 minutes d'intervalle) ;

- Etalement de la crème avec les doigts de l'intérieur vers l'extérieur (pour éviter l'arrivée de ces produits au niveau des muqueuses oculaires qu'ils peuvent irriter) ;
  - Application de la crème en quantité suffisante sur le nez ;
  - Renouveler l'application toutes les deux heures, au moins quatre fois par jour ;
  - L'application du photoprotecteur doit être pratiquée même si le patient reste à l'intérieur de la maison (l'éviction des UV à 100 % à l'intérieur est pratiquement impossible à réaliser, surtout dans les pays ensoleillés).
- L'adjonction de crèmes hydratantes est recommandée vu l'importance de la xérose cutanée chez ces patients ;
  - l'utilisation des sticks photoprotecteurs sur les lèvres ;
  - les recommandations d'habitations sans patios à ciel ouvert ;
  - l'utilisation uniquement de sources lumineuses sans UV comme des ampoules fluocompactes avec une double enveloppe (atténuation du rayonnement UV) ou des LED (absence de rayonnement UV). Il faut éviter les lampes halogènes, les tubes néon et les lampes économiques fluorescentes qui émettent des rayons UV. Le dosimètre UV est indispensable pour s'assurer de l'innocuité de l'endroit éclairé par une source de lumière artificielle ainsi que pour programmer les horaires propices pour la sortie de l'enfant malade ;
  - La pose de filtres anti-UV sur les vitres des véhicules, sur les fenêtres des habitations et des salles de classe dans les écoles est indispensable. Ces filtres sont à remplacer tous les 10 ans. Ils doivent être installés dans toutes les salles de consultation et d'hospitalisation où ces patients sont pris en charge ;
  - la non-prescription de médicaments phototoxiques et de substances qui peuvent altérer l'ADN ;

- l'adjonction de vitamine D qui constitue un traitement adjuvant de la photoprotection, pour éviter le rachitisme et toute complication liée à la carence en vitamine D (105).

## **5. Autres traitements préventifs :**

Les rétinoïdes oraux (acitrétine et isotrétinoïne) à visée préventive des cancers cutanés ne sont plus prescrits en pratique, du fait des posologies nécessaires élevées et mal tolérées (2 mg/kg/j), et des phénomènes de rebond à l'arrêt avec développement de tumeur (39).

## **6. Bilan biologique répété :**

Un bilan biologique répété est souhaitable chez ces enfants qui peuvent présenter des anémies carencielles, des infections sévères, des cancers internes, ou l'association à d'autres maladies en particulier les pathologies thyroïdiennes (3).

## **7. Détection des lésions cancéreuses et précancéreuses :**

Un suivi médical régulier à vie est indispensable, à raison d'au moins quatre fois par an. Des contrôles plus rapprochés sont indiqués aux stades évolués de la maladie, surtout chez les patients mal protégés. Le suivi est assuré par l'examen physique complet, l'examen à la loupe et au dermoscope. L'archivage des photographies cliniques et dermoscopiques permet de détecter les tumeurs malignes à un stade précoce (3).

Informé et éduqué le patient et ses parents à l'autosurveillance entre les consultations, permettra de détecter les lésions suspectes le plus tôt possible (39).

## **8. Traitement des lésions cancéreuses et précancéreuses :**

La stratégie de la prise en charge des tumeurs au cours du XP est particulière. En effet, on essaye d'être conservateur dans les actes afin d'éviter l'aggravation de la fibrose et de la sclérose UV induites (3).

### **a) Les kératoses solaires :**

Sont des précurseurs des carcinomes. Leur élimination est indispensable. Pour ce faire, plusieurs techniques ont été utilisées au cours du XP : L'électrocoagulation, la chirurgie, la cryothérapie, la photothérapie dynamique (PDT), l'acitrétine, le 5-fluorouracil topique, l'imiquimod topique, le peeling, la dermabrasion ainsi que le resurfacing au laser CO (106,107). Lorsqu'elles sont profuses, un traitement de courte durée par l'acitrétine à la dose de 1 mg/j ou bien par l'imiquimod topique pourrait être proposé, suivi par une cryothérapie ou une électrocoagulation des lésions résiduelles (108).

### **b) Les kératoacanthomes :**

Ils sont assez fréquents au cours du XP. Ils peuvent être confondus avec des CSC. La chirurgie, la cryochirurgie et l'acitrétine peuvent être proposées. Cependant, étant donné leur sensibilité à la chimiothérapie, la bléomycine est une alternative intéressante. Elle peut être proposée à la dose de 0,2 mg/kg par semaine pendant une à trois semaines, en particulier lorsque la tumeur est volumineuse (109,110).

### **c) Tumeurs cutanées épithéliales (CE, CBC) :**

#### **➤ La chirurgie :**

Les CBC : sont les tumeurs les plus fréquentes. Leur exérèse est facile. Cependant, ce geste n'est pas toujours possible sous anesthésie locale chez l'enfant, lorsqu'ils sont multiples. La cryochirurgie est une bonne alternative, souvent proposée en raison de son caractère conservateur (111). La chirurgie est le traitement de choix pour les CSC = CE ; mais elle doit être conservatrice en raison de la multiplicité des

tumeurs ; la cryochirurgie devrait être utilisée avec prudence vu le risque de métastase du CSC (3). Cependant, l'association de l'infiltration de la bléomycine à la cryochirurgie constitue le traitement de choix des CSC des lèvres au cours du XP. Cette association permet la destruction du CSC en une seule séance tout en préservant les lèvres (3). La chirurgie réparatrice est difficile à réaliser étant donné 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 (3). La greffe de la peau reconstituée a aussi été utilisée au cours du XP (112) : un centre de référence en France a démarré la greffe de peau reconstituée.

➤ La chimiothérapie :

Proposée pour les CE évolués impossibles à traiter par chirurgie ou métastatiques inopérables, son indication principale est la situation métastatique. La sensibilité particulière des cellules XP à certains anti-tumoraux conduit à prescrire ces traitements prudemment et après RCP (39).

➤ La radiothérapie :

La radiothérapie est le traitement de dernier recours après l'échec des autres moyens. Elle peut laisser des séquelles importantes et peut participer à l'induction d'un nombre élevé de carcinomes résistants aux traitements classiques (113).

**d) Mélanomes :**

La chirurgie est le traitement le mieux adapté aux mélanomes. Les règles d'exérèse des mélanomes rejoignent celles qui sont préconisées dans la population générale (3). L'évolution du mélanome 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 (60,62). Le suivi de patients atteints de XP et qui ont développé un mélanome doit être rapproché. Il en est de même pour la fratrie et les cousins atteints (41).

## **9. Autres traitements des lésions cancéreuses et précancéreuses**

### **a) Immunothérapie :**

Ces nouveaux traitements constituent de nouvelles approches thérapeutiques efficaces dans le traitement systémique et potentiellement dans la prévention des cancers épithéliaux et des mélanomes chez les patients atteints de XP. Cette thérapie est d'autant plus bénéfique qu'aucun effet secondaire qui compromettrait la poursuite du traitement n'a été observé avec son utilisation (114,115).

### **b) L'application de l'endonucléase V :**

L'utilisation d'enzyme du NER système (endonucléase V du bactériophage T4 encapsulé dans des liposomes en lotion « T4N5 ») a été proposée pour prévenir le développement des lésions précancéreuses et cancéreuses. Cependant, le bénéfice apporté par ce traitement n'a pas été suffisant. Par ailleurs, à cause de la thermolabilité de cet enzyme, ce produit a été abandonné (116).

## **10. Prise en charge ophtalmologique et neurologique :**

### **a) Pris en charge ophtalmologique :**

La surveillance ophtalmologique est indispensable, sa fréquence dépendra essentiellement de l'atteinte oculaire et sera adaptée à chaque patient. Il est recommandé un suivi ophtalmologique par un spécialiste ayant connaissance de la pathologie au minimum 1fois/an en l'absence de problème spécifique. Si le patient présente une atteinte grave (conjonctives remaniées, cancer oculaire...), le suivi sera plus fréquent (39). En effet, la perte de la vue, par irritation chronique, et le

développement de tumeurs du segment antérieur de l'œil sont fréquents (3).  
Traitement des troubles trophiques et irritatifs des conjonctives et de la cornée : La prescription de collyres antiseptiques – de larmes artificielles – topiques cicatrisants et/ou vitaminiques : est souvent nécessaire (39). Traitement des tumeurs oculaires : Une prise en charge au cas par cas décidée collégalement en RCP (39).

**b) Pris en charge neurologique :**

Un examen neurologique initial est justifié chez tous les patients atteints de XP ; puis des contrôles seront programmés par la suite au cas par cas (23). Une exploration plus approfondie sera envisagée selon chaque situation : tomographie, imagerie par résonance magnétique [IRM], électroencéphalogramme, potentiels évoqués, électromyogramme, biopsie neuromusculaire) (3).

Des tests auditifs doivent être réalisés à intervalles réguliers pour anticiper la perte auditive et équiper précocement les enfants si nécessaire (41).

Il n'existe pas de traitements spécifiques pour les manifestations neurologiques : Les traitements seront symptomatiques des diverses atteintes neurologiques (3,39).

## **11. Accompagnement médico-social :**

Les caractéristiques de la maladie, les mesures préventives et thérapeutiques qu'elle entraîne se traduisent par de grandes difficultés d'intégration scolaire pour les plus jeunes, puis professionnelles pour les adultes ; par l'impossibilité de réaliser un grand nombre d'activités communes avec le reste de la société. Cela entraîne également de grands changements dans l'organisation familiale. Il est indispensable que les familles soient suivies par un assistant socio-éducatif, afin de les aider au mieux dans leurs démarches sociales et administratives. Son rôle sera d'évaluer les conditions de vie des patients et de leur entourage, d'optimiser leurs aides sociales

(chercher la présence des difficultés financières qui sont souvent associées aux maladies chroniques) et de les aider dans l'aménagement de leur environnement familial, scolaire et professionnel (39).

## **12. Suivi psychologique :**

La prise en charge psychologique des patients atteints de XP et de leur famille (parents et fratrie) est capitale. Le diagnostic de XP limite les activités en extérieur pendant les heures ensoleillées et impose un aménagement important de l'environnement pour les activités en intérieur ; ce qui engendre un sentiment d'exclusion sociale. Les patients doivent vivre dans un environnement adapté. Pour les parents, l'annonce du diagnostic, avec le sentiment de culpabilité lié au fait d'avoir transmis la maladie est une étape difficile ; les parents doivent ensuite trouver un équilibre entre un comportement préventif adapté et une attitude surprotectrice pour accompagner au mieux leur enfant, sans délaissé pour autant les frères et sœurs. ; d'autant plus, les caractéristiques cliniques spécifiques de la maladie et les interventions thérapeutiques et leur cicatrices (retentissement esthétique-fonctionnel...) : tout cela justifie un suivi et un accompagnement psychologique aux patients et à leur entourage (39).

Pour les enfants ou les adultes malades, un soutien peut être utile pour apprendre à se prendre en charge, à accepter sa vie différente et contraignante, et à surmonter les périodes de déni ou d'opposition, comme à l'adolescence. Des évaluations psychologiques régulières permettent aussi de dépister au plus tôt d'éventuels troubles dépressifs (39).

## **13. Attention portée à l'entourage :**

Comme dans toute situation de maladie chronique, l'entourage, en particulier les parents, se consacrera et se concentrera sur la prise en charge de la personne

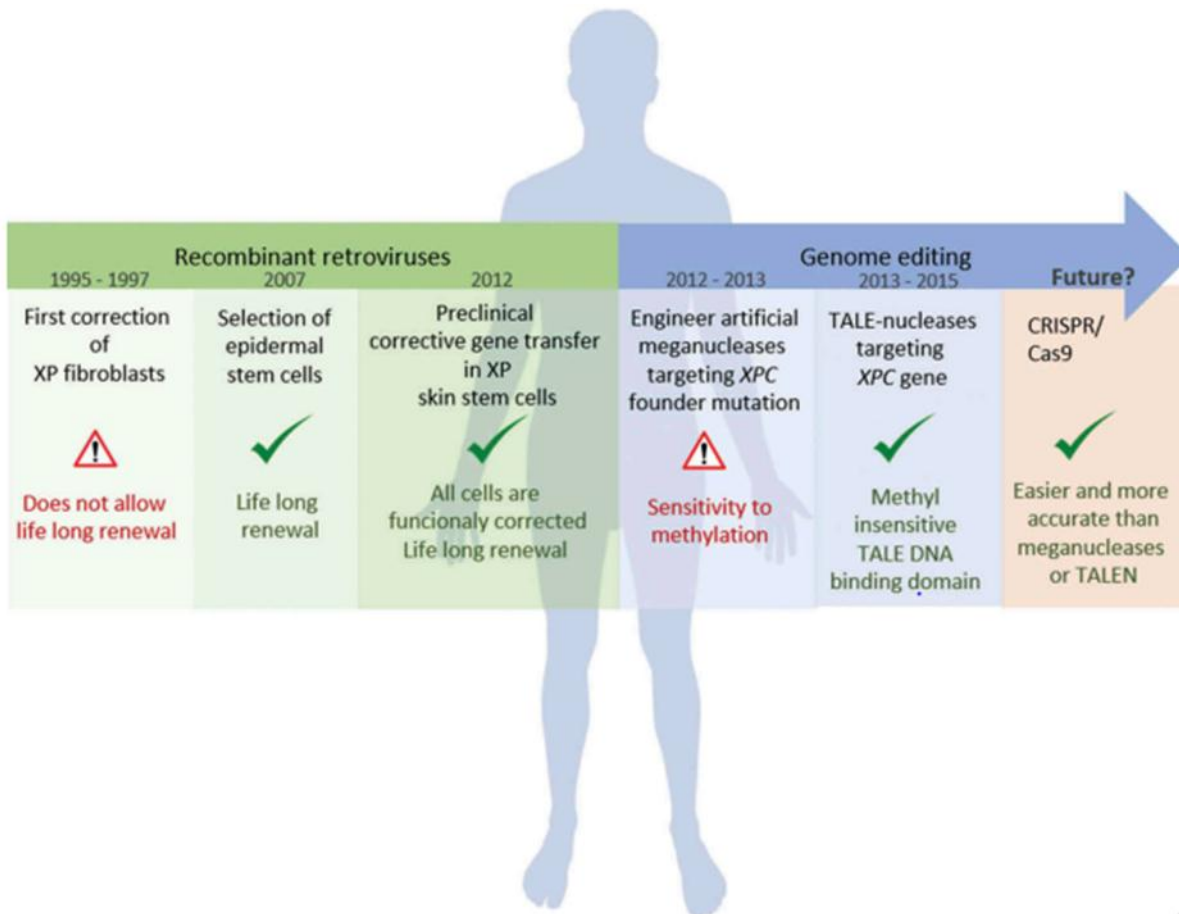
atteinte de XP. Les consultations personnelles de suivi médical (dentiste, suivi gynécologique...) sont régulièrement reportées voire annulées. De plus la photoprotection des lieux de vie peut être associée à une carence en vitamine D pour l'ensemble des personnes, non atteintes de XP, vivant sous le même toit. Sensibiliser le médecin de famille et le pédiatre de la fratrie à ces problématiques est recommandé. Cette sensibilisation pourra permettre aussi d'associer ces médecins dans la prise en charge directe de la personne atteinte à proximité du lieu de vie. (39).

#### **14. Perspectives d'avenir : « la thérapie génique » :**

Les mesures préventives ont leurs limites dans la prise en charge du XP. La recherche dans le domaine thérapeutique s'oriente vers le développement de la thérapie génique (41).

Comme beaucoup d'autres maladies génétiques récessives, l'XP a longtemps été considéré comme une excellente maladie candidate pour les approches de thérapie génique. Plusieurs approches techniques (figure : 26) ont été proposées pour corriger l'impact des gènes défectueux et donc restaurer leur fonction. L'une des dernières stratégies repose sur l'édition du génome afin de corriger le défaut génétique dans la cellule sans ajouter ni retirer aucun composant du génome de l'hôte (117).

Parmi tous les groupes de complémentation génétique, le groupe XPC est apparu très tôt comme le meilleur candidat pour la thérapie génique, car le groupe génétique XPC est le plus fréquent dans le monde et en raison de l'absence de problèmes neurologiques (104,117).



**Figure 26 : Evolution de la thérapie génétique du Xeroderma Pigmentosum .**En 1995, premières tentatives de correction de fibroblastes XP à l’aide de rétrovirus recombinants. Pour envisager une thérapie de transfert de gène correctif « ex vivo », une procédure de sélection de cellules souches épidermiques a été développée en 2007 ; permettant un transfert de gène correctif préclinique dans des cellules souches cutanées XP en 2012. La même année ,la transfection de cellules XPC avec des méganucléases a permis pour la première fois la correction des cellules XPC à l’aide de techniques d’édition du génome. Après cela, les cellules XPC ont également été corrigées avec une autre technique utilisant les nucléases TALE et nous pouvons nous attendre à la correction des cellules XPC avec une approche CRISPR/Cas9 bientôt (117).

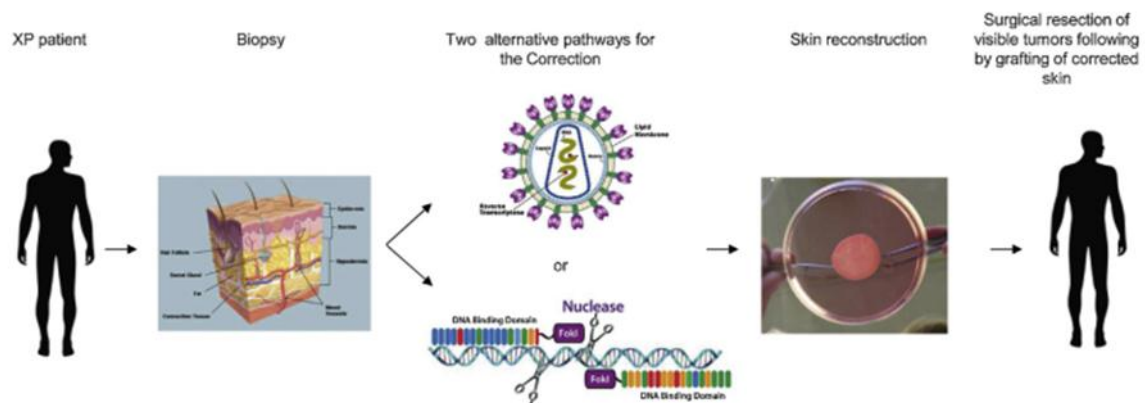
a) Transfert de gène correctif utilisant des rétrovirus recombinant dans des cellules XP (104) :

Des tests de thérapie génique ont été développés avec succès à l'aide de rétrovirus recombinants dans des cellules XP. Il a été clairement démontré que la correction pouvait être obtenue par complémentation avec un gène XPC de type sauvage exogène, qui est porté par des plasmides réplicatifs ou des virus recombinant. Mais, cette stratégie est limitée par le risque d'insertion aléatoire mutagène du transgène dans le génome complétement. Cet effet secondaire délétère a été illustré par la correction génétique des enfants atteints de la maladie d'immunodéficience combinée mortelle (SCID-X1). Dix ans après le traitement, les cellules transduites sont toujours détectées dans le sang des patients et le dysfonctionnement immunitaire est toujours corrigé. Quatre patients cependant, ont développé une leucémie après la thérapie causée par l'intégration de rétrovirus et une cis-activation inappropriée du proto oncogène LMO-2. L'intégration des rétrovirus n'est pas aléatoire mais se produit préférentiellement dans les zones de transcription actives. De nouvelles générations de vecteurs émergent pour améliorer l'efficacité et la sécurité de cette stratégie mais ils n'ont pas été utilisés, jusqu'à présent pour la thérapie XP.

Les caractéristiques de la peau, notamment de l'épiderme, en font un tissu idéal pour les approches de la thérapie génique. Différents succès dans la correction génétique de la peau ont été récemment rapportés, tels que l'ichtyose lamellaire, l'épidermolyse bulleuse et XPC. Pour la correction génétique de la peau au cours de XPC, la stratégie générale est illustrée sur la figure 27.

Quelle que soit la sécurité des nouveaux vecteurs, le contrôle de l'expression du gène trans est toujours sous des promoteurs non physiologiques, ce qui pourrait conduire à une sous ou surexpression de la protéine transgénique. Le ciblage génique=édition du génome pourrait être une solution pour éviter les difficultés avec

la stratégie des rétrovirus. Il est possible de cibler le gène XPC et corriger directement la mutation, de cette manière il n'y a pas de risque d'intégration mutagène et l'expression est toujours médiée par le promoteur naturel endogène.



**Figure 27 : Stratégie de thérapie génique cutanée.** Après biopsie du patient, les cellules de l'épiderme sont cultivées ex vivo. Les kératinocytes et les fibroblastes sont corrigés avec un virus modifié, contenant le gène d'intérêt de type sauvage où la mutation est corrigée en réparant une cassure double brin induite par une nucléase spécifique en utilisant une recombinaison homologue en présence d'une matrice de réparation de type sauvage. Après correction et sélection des cellules in vitro, de petits patchs de peaux reconstruites pourraient être réalisés avec les cellules réparées et pourraient éventuellement être greffés sur le même patient après résection tumorale. Cette stratégie évite le rejet de greffe et permet une greffe de peau résistante aux UV (104).

**b) L'édition du génome :**

Le principe de l'édition du génome est comme suit : des nucléases modifiées spécifiques (zinc finger nuclease, méganucléase, TALE-nuclease ou plus récemment CRISPR/Cas 9) sont construites pour générer des cassures double brin (DSB) sur des régions spécifiques du génome, ainsi faisant activer des voies de réparation de l'ADN, notamment la RH (recombinaison homologue). Une matrice donneuse avec la séquence adéquate permet la correction des mutations, lors de la réparation de l'ADN (117).

**15. Conseil génétique :**

Lorsqu'un patient souffre d'une maladie génétique, le conseil génétique est essentiel au patient, au couple parental d'un enfant atteint, et aux membres de la famille du patient. Ils seront informés sur le mode de transmission sur la base des informations disponibles ; l'utilité et la nécessité ou non d'une analyse moléculaire ; les possibilités, les règles légales et les modalités de dépistage anténatal et/ou de diagnostic préimplantatoire.

**a) Les risques de transmission :**

Chaque personne possède deux copies de chaque gène, une copie provenant de son père et une de sa mère. Le XP se transmet de manière autosomique récessive, ce qui signifie que les personnes atteintes sont porteuses du gène défectueux (muté) en deux exemplaires (l'un transmis par le père, l'autre par la mère). Les parents, eux, ne sont pas malades puisqu'ils ne portent qu'un exemplaire du gène muté (118). Le risque de récurrence pour chaque grossesse est estimé à 25 % (118).

**b) diagnostic prénatal :**

La sévérité de la maladie et son caractère incurable permettent de proposer dans le cadre de la consultation de conseil génétique la réalisation d'un diagnostic prénatal, pour les couples à risque (parents ayant déjà eu un enfant pour lequel le

diagnostic de XP a été confirmé par biologie moléculaire au laboratoire, XP dans la fratrie) (39).

Pour le diagnostic prénatal Au cours de XP les cellules fœtales sont isolées à partir d'un prélèvement trophoblastique entre la 8<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> semaine ou par amniocentèse vers la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse (3,43).

Le dépistage néonatal offre l'opportunité d'améliorer le pronostic de la maladie grâce à l'instauration précoce des mesures de photoprotection.

**c) diagnostic préimplantatoire :**

Le diagnostic préimplantatoire génétique (Preimplantation genetic diagnosis) ou PGD peut être proposé aux familles pour lesquelles les mutations pathogènes ont été identifiées.

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 .Ensuite ; seuls les blastomères indemnes seront sélectionnés et implantés (43).

**d) Réduction du nombre de nouveaux cas :**

La réduction du nombre de nouveaux cas repose sur les mesures suivantes (3)

:

- Conseil génétique et limitation des mariages consanguins ;
- Détermination du génotype chez les patients et identification des hétérozygotes dans la population à risque ;
- Diagnostic prénatal par amniocentèse ou prélèvement trophoblastique chez les fœtus à risque.

## 16. Rôle des associations :

les associations 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.

L'exemple de l'association **Moon Voice** :

L'association **Moon Voice** se trouve dans la région Fès-Meknès, s'occupe des enfants de la lune dans tout le Maroc. Elle a été créée le 18 Janvier 2020 et assure le suivi de 102 cas jusqu'à présent. Cette association a comme objectifs :

- Fournir les moyens de photoprotection : masques anti UV (importés de la France), film de fenêtres qui protège contre les UV de 99% et contre la chaleur de 70%, lunettes, gants-casquettes, vêtements contre les UV, des lampes anti UV, écrans solaires, pommades et collyres oculaires, ainsi que des sticks pour les lèvres...
- Assurer un soutien et accompagnement psychique ;
- Accompagner les enfants atteints de XP durant leur suivi médical dans différentes spécialités, les orienter vers des spécialistes qui collaborent avec l'association ou bénévoles.

(Le descriptif de l'association et ses objectifs sont fournis aimablement par la vice-présidente de l'association **Moon Voice**).

(Les photos 1/2/3/4/5 : sont fournies aimablement par l'association **Moon Voice**).



Photo 1 : Masques anti-UV.



Photo 2 : Masques anti-UV avec ventilateur.



Photo 3 : Patiente XP qui porte un masque anti UV avec ventilateur et des gants.



Photo 4 : Lunettes anti UV.



Photo 5 : La mise en place des films anti UV sur les vitres.

# OBJECTIF

## **I. Objectif principal :**

Etudier le lien entre le groupe génétique (génotype) retrouvé à l'étude moléculaire et les particularités cliniques (phénotype) chez les patients de notre série atteints de Xeroderma Pigmentosum : corrélation génotype-phénotype.

## **II. Objectifs secondaires :**

- Déterminer le profil épidémiologique, clinique et génétique des patients de notre série atteints de Xeroderma Pigmentosum.
- Prodiguer un conseil génétique adéquat à nos patients et leurs familles en fonction du résultat de l'étude moléculaire.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Type et durée de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective – transversale, descriptive et analytique ; menée sur une durée 4 ans et demi : de Janvier 2017 à Juin 2021.

## **II. Lieu de l'étude :**

L'étude a inclut les cas de Xeroderma Pigmentosum suivis au sein du service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès et adressés au service de génétique médicale et d'oncogénétique du CHU HASSAN II de Fès pour étude génétique.

## **III. Population de l'étude :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Les cas de Xeroderma Pigmentosum diagnostiqués cliniquement et chez qui une confirmation par biologie moléculaire a été établie au niveau de l'unité de génétique médicale et d'oncogénétique ; ayant accepté de participer à notre étude.

### **2. Critères d'exclusion :**

- Les dossiers inexploitable – incomplets.
- Les patients ayant refusé de participer à notre étude.

## **IV. Recueil des données :**

Le recueil des données épidémiologiques, cliniques et paracliniques a été réalisé au sein des services de génétique médicale et de dermatologie : du CHU HASSAN II de Fès à partir du système « HOSIX » et des dossiers des patients atteints de Xeroderma Pigmentosum inclus dans l'étude.

Une fiche d'exploitation (voir ANNEXE) a été établie pour chaque patient permettant le recueil des données nécessaires à l'analyse statistique afin de répondre aux objectifs de notre étude.

## **V. Paramètres étudiés :**

### **1. Profil épidémiologique :**

#### **a) Les paramètres sociodémographiques :**

- Age du patient.
- Genre : sexe masculin/sexe féminin.
- Profession du patient.
- Situation scolaire : non scolarisé – scolarisé (patient poursuit toujours ses études) – arrêt de scolarisation (patient a arrêté ses études) – patient n'a pas encore atteint l'âge de scolarisation.
- Niveau socio-économique.
- Lieu de résidence = Habitat : milieu rural/milieu urbain.
- Origine géographique.
- Couverture médicale.

#### **b) Facteurs de risque :**

- Notion de consanguinité.
- Présence de cas similaire(s) dans la famille.

### **2. Profil clinique :**

- Age du début de la maladie.
- Age du diagnostic de la maladie.
- Age de l'apparition de la 1<sup>ère</sup> tumeur maligne.
- Phototype du patient : évalué sur les zones photoprotégées.

- Rechercher les différentes manifestations cutanées chez nos patients ; parmi les suivantes : photosensibilité – réaction aiguë à l'exposition solaire – poïkilodermie – xérodermie – topographie des lentigines – tumeurs cutanées bénignes (préciser leur type) – lésions précancéreuses – tumeurs cutanées malignes (préciser : le type histologique/le nombre/le siège).
- Rechercher les différentes manifestations ophtalmologiques.
- Rechercher une atteinte neurologique.
- Rechercher une atteinte ORL.
- Rechercher d'autres pathologies ou manifestations cliniques associées au Xeroderma Pigmentosum.

### **3. Profil génétique = résultat de la biologie moléculaire :**

Résultat de l'exploration des mutations des deux gènes XPC – XPA

## **VI. Analyse statistique :**

La saisie des données a été faite sur le logiciel « EXCEL ».

L'étude statistique descriptive et analytique a été réalisée à l'aide du logiciel « R ».

### **1. Statistique descriptive = étude descriptive :**

Les analyses statistiques descriptives des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et moléculaires ; ont fait appel au :

- Calcul des effectifs et des pourcentages, pour les variables qualitatives.
- Calcul des mesures de tendances centrales (moyennes) et des mesures de dispersion (écart-type) pour les variables quantitatives.

## **2. Etude analytique :**

L'étude du lien (=corrélation) entre les caractéristiques épidémiologiques – cliniques et le groupe génétique retrouvé à l'étude moléculaire a été réalisée à l'aide de deux tests :

- Le test de KHI-2 ou FISHER pour la comparaison des variables qualitatives (entre le groupe XPC et le groupe XPA).
- Le test T de STUDENT pour la comparaison des variables quantitatives (entre le groupe XPC et le groupe XPA).

Le seuil de signification a été fixé à 5% ( $p < 0,05$ ).

## **VII. Considération éthique :**

Après avoir expliqué à nos patients l'intérêt de l'étude génétique dans leur prise en charge et les objectifs de notre travail ; le consentement libre et éclairé des patients et des parents ou tuteurs légaux pour les mineurs a été obtenu afin de les inclure dans notre étude.

La confidentialité des données a été respectée au cours des différentes étapes de cette étude.

## **VIII. Déroulement de l'étude génétique :**

Nous avons exploré les deux mutations les plus fréquentes dans les pays du nord de l'Afrique, par la technique de biologie moléculaire « PCR séquençage ».

On a d'abord exploré la mutation du gène XPC siégeant au niveau de l'exon 9 (la délétion : c.1643\_1644delTG, p.Val548AlafsX25) chez tous les patients ; puis la mutation du gène XPA siégeant au niveau de l'exon 6 (la mutation non-sens = la substitution : c.682C>T, p.Arg228X) pour les patients chez qui l'analyse du gène XPC n'a pas révélé d'anomalie pathogène.

## **1. Prélèvement :**

Le sang prélevé est mis dans deux tubes EDTA de 5 ml chacun, pour l'extraction de l'ADN qui peut se faire par « Kit » ou par « Sel ».

Les tubes peuvent être conservés à +4°C ou à -20°C pour utilisation ultérieure.

## **2. Techniques de préparation et de purification des acides nucléiques :**

L'extraction de l'ADN est une technique qui isole de l'ADN à partir d'une cellule en quantité et en qualité suffisante pour permettre son analyse.

Au niveau du laboratoire de génétique médicale et d'oncogénétique, l'extraction de l'ADN se fait selon deux méthodes : soit par Sel ou par Kit commercialisé Invitrogen.

Au cours de notre étude, on a utilisé le Kit commercialisé Invitrogen pour extraction de l'ADN. L'extraction par Kit est utilisée pour obtenir une meilleure qualité de l'ADN et aussi pour rendre un résultat rapide aux patients :

### **a) Principe de l'extraction par Kit :**

C'est une méthode d'extraction simple, rapide et avantageuse lorsqu'il y a un faible volume de sang. Le système utilise la technologie de la membrane de silice pour l'isolation simple et rapide de l'ADN génomique sans phénol-chloroforme.

Principe : après digestion enzymatique et solubilisation des lipides dans une solution spécifique, l'ADN chargé négativement est mis en contact avec une membrane de silice chargée positivement afin qu'il s'accroche à celle-ci. Une autre solution de composition différente est ensuite ajoutée à la membrane afin de neutraliser sa charge. L'ADN est alors libéré dans cette seconde solution.

### **b) Réactifs nécessaires :**

Kit Pure Link™ Genomic DNA Kits contenant les solutions suivantes :

- Pure Link™ Genomic Lysis / Binding Buffer.
- Pure Link™ collection tubes (2ml).

- Pure Link™ spin columns with collection tubes.
- Pure Link™ Genomic Elution Buffer.
- Pure Link™ Genomic Wash Buffer 1 (concentré).
- Pure Link™ Genomic Wash Buffer 2 (concentré).
- RNase A (20 mg/ml)
- Protéinase K (20 mg/ml).

**c) Protocole expérimental :**

- Lyse des cellules avec la protéinase K et le tampon de lyse :

Les échantillons sont lysés dans des conditions dénaturantes, à température élevée. Le sang est décongelé à +4°C ou à température ambiante et la lyse des cellules est effectuée immédiatement après décongélation. Préparer un bain marie à 55°C ou une étuve à 55°C.

- Dans un tube Eppendorf de 1,5 ml : ajouter : 200 µL de sang+ 20 µL de Protéinase K+ 20 µL de RNase A.
  - Vortexer environ 15 secondes.
  - Incuber 2 minutes à température ambiante.
  - Ajouter 200 µL de Pure Link™ Genomic Lysis / Binding Buffer.
  - Vortexer environ 15 secondes.
  - Incuber 10 minutes à 55°C.
  - Ajouter 200 µL d'éthanol absolu, Vortexer environ 5 secondes.
- Adsorption de l'ADN sur la membrane :
- Mettre le mélange dans la colonne Pure Link™ posée sur un tube collecteur et centrifuger 1 minute à 8000 rpm.
  - Mettre la colonne dans un nouveau tube collecteur de 2 ml (fourni dans le Kit) et jeter l'ancien tube contenant le filtrat.

Au cours de cette étape : l'ADN génomique est retenu sur la membrane de silice alors que le lysat passe à travers la membrane sous l'effet d'une dépression ou de la force centrifuge.

- Elimination des contaminants résiduels : lavage – élution de l'ADN :
  - Ajouter 400 µL du tampon Wash Buffer 1 et centrifuger 1 minute à 8000 rpm.
  - On replace la colonne dans un nouveau tube collecteur de 2ml (fourni dans le kit) et jeter le tube contenant le filtrat.
  - Ajouter 400 µL du tampon Wash Buffer 2 et centrifuger 3 minutes à 14000 rpm.

Après les 3 étapes précédentes l'ADN est lavé.

- Placer la colonne dans un tube Eppendorf de 1,5 ml.
- Mettre 50 ou 100 µL du tampon Pure Link™ Genomic Elution Buffer et incubé 1 à 5 minutes à température ambiante.
- Centrifuger 1 minute à 8000 rpm.

Après les 3 étapes précédentes l'ADN est élué.

- Faire une 2<sup>ème</sup> élution : remettre les 50 µL dans la colonne et centrifuger 1 min à 8000 rpm.
- Finalement, on jette la colonne et on conserve le tube Eppendorf contenant l'ADN extrait à +4°C si l'échantillon est utilisé dans les jours qui suivent l'extraction ou à -20°C pour une utilisation ultérieure.

### **3. Dosage de l'ADN :**

La concentration en ADN de l'échantillon est estimée par spectrophotométrie.

En effet, les acides nucléiques présentent un pic d'absorption dans l'ultraviolet. Le maximum de cette absorption se situe à 260nm (longueur d'onde d'absorption des bases puriques et pyrimidiques). L'interférence par des contaminants se reconnaît par calcul d'un « ratio ». Les protéines absorbant à 280 nm, ce ratio est de : A260/A280. Il est utilisé pour estimer la pureté de l'acide nucléique. L'ADN pur devrait avoir un

ratio d'environ 1,8, tandis que l'ARN pur devrait avoir une valeur d'environ 2,0. L'absorption à 230nm reflète la contamination de l'échantillon par des substances telles que les hydrates de carbone, les peptides, les phénols ou les composés aromatiques. Dans le cas d'échantillons purs, le ratio  $A_{260}/A_{230}$  devrait être d'environ 2,2.

Au laboratoire, le «NANODROP» (figure :28) est utilisé pour réaliser le dosage. Il suffit de déposer dans l'appareil 2 $\mu$ l d'ADN extrait pour déterminer sa concentration et obtenir la courbe qui renseigne sur sa pureté.

Au cours de notre travail, on a vérifié que les extraits ne sont pas contaminés par les protéines et peuvent être qualifiés de purs.



Figure 28 : spectrophotométrie «NANODROP» (UGMO).

#### **4. Amplification des séquences nucléotidiques par PCR :**

##### **a) Principe :**

La réaction PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'amplifier in vitro une région spécifique d'un acide nucléique donné afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier. Pour se faire, une série de réactions permettant la réplication d'une matrice d'ADN double brin est répétée en boucle. Ainsi, au cours de la réaction PCR, les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de matrice pour le cycle suivant, l'amplification est donc exponentielle.

Pour avoir la réplication d'un ADN double brin, il faut agir en trois étapes :

- Dénaturation de l'ADN pour obtenir des matrices simple brin.
- Hybridation des amorces spécifiques.
- Polymérisation du brin complémentaire par l'enzyme polymérase.

A la fin de chaque cycle, les produits sont sous forme d'ADN double brin.

##### **b) Conditions de PCR :**

On a utilisé le Kit « DreamTaq Green PCR Master Mix » qui est une solution prête à l'emploi contenant : DreamTaq DNA Polymerase, DreamTaq Green buffer optimisé (tampon optimisé), MgCl<sub>2</sub>, dNTPs (désoxyribonucléotides triphosphates : dATP, dCTP, dGTP, dTTP) et l'eau (Water nuclease free).



**Figure 29 : Réactifs du kit, « DreamTaq Green PCR Master Mix ».**

Pour procéder à l'amplification de notre gène, la PCR a été réalisée et optimisée sur de l'ADN génomique préalablement dilué à 100 ng/μl en utilisant des amorces spécifiques pour la région étudiée :

- La PCR du gène XPC a été réalisée pour l'exon 9 : le tableau 4 montre les séquences d'amorces utilisées pour l'amplification de l'exon 9.

**Tableau 4 : les séquences d'amorces utilisées pour l'amplification de l'exon 9 du gène XPC.**

Amorce F (amorce sens)	Amorce R (amorce anti-sens)
5'CAGGGTGTCTTATAAAGAGG3'	5'CAAGGCCTTACCTCCAAG3'

- La PCR du gène XPA a été réalisée pour l'exon 6 : le tableau 5 montre les séquences d'amorces utilisées pour l'amplification de l'exon 6. (L'ensemble de la région codante de l'exon 6 a été divisée en 2 fragments).

**Tableau 5 : les séquences d'amorces utilisées pour l'amplification de l'exon 6 du gène XPA.**

Amorces XPA-a = amorces du premier fragment de l'exon 6		Amorces XPA-b = amorces du deuxième fragment de l'exon 6	
Amorce sens	Amorce anti-sens	Amorce sens	Amorce anti-sens
5'GTGAGGTAAGAAA GTAAGTTTGCCAAG 3'	5'TCTAGCACTCA GCTCCCATCTCTG 3'	5'GTTTCAGTGA AGGTCACCTGGC 3'	5'GGTTGGTAAATGC TCAGTAAATGTTAGC 3'

La réaction PCR est réalisée avec un mélange réactionnel de 25µl de volume total dans un tube de PCR en présence de : l'ADN génomique + dNTPs + MgCl<sub>2</sub> + Amorces F + Amorces R + Taq Polymérase + Tampon réactionnel + quantité suffisante d'eau distillée = pour avoir un volume total de 25 µl. Après avoir homogénéisé ce mélange réactionnel, on place le tube PCR dans le thermocycleur « Applied Biosystems » (figure : 30). Le mélange est soumis à 3 étapes successives définissant un cycle ; 35 cycles sont effectués :

- Dénaturation de l'ADN double brin par chauffage à +94°C pendant 3 minutes pour le 1<sup>er</sup> cycle et 30 secondes pour les autres cycles.
- Hybridation des amorces de l'ADN simple brin pendant 30 secondes à une température proche du T<sub>m</sub> voisine pour les deux amorces (soit une composition en A+T et C+G) afin de faciliter le choix de la température d'hybridation pendant la réaction. ( $T_m = [2(A+T) + 4(C+G)]$ )
- L'élongation = polymérisation à +72°C pendant 1 minute.
- Une étape de polymérisation plus longue de 3 min est réalisée au dernier cycle.



**Figure 30 : Thermocycleurs de l'unité de génétique médicale et d'oncogénétique du  
CHU HASSAN II de Fès.**

**c) Témoins de la réaction PCR :**

Les témoins inclus pour chaque réaction PCR comprennent :

- Témoin positif qui a pour fonction de s'assurer des bonnes conditions de la PCR, ce témoin est représenté par l'ADN d'un sujet normal sain.
- Témoin négatif qui permet de s'assurer de l'absence de contamination, auquel il n'y a pas d'ADN.

**d) Contrôle des produits PCR :**

Les produits PCR sont contrôlés sur gel d'agarose 2% en présence d'un marqueur de taille, qui permet de vérifier la taille et la spécificité du produit amplifié.

A la suite de notre PCR un gel d'agarose sera préparé comme suit :

- Mélanger 1g de poudre d'agarose avec 50 ml du tampon TBE (Tris - borate - EDTA).
- Faire fondre l'agarose au four à micro-ondes en surveillant, pour éviter les projections. Agiter de temps à autre pour homogénéiser le mélange. Quelques secondes après, on lui rajoute 2µl de BET (bromure d'éthidium).
- Le gel est coulé dans un moule, on y installe un peigne qui sera retiré après refroidissement du gel, en laissant à sa place des puits (où sera déposé l'ADN).
- Après refroidissement, le moule est installé dans une cuve remplie par le tampon de migration TBE.
- On mélange 6 µl du produit PCR et 3 µl du tampon de charge (solution de dépôt au bromophénol). Le mélange obtenu est ainsi déposé dans les puits du gel.
- La migration se fait sous un voltage de 80 Volts pendant 10 min.
- Après migration sous champ électrique, les bandes ayant été séparées selon leurs poids moléculaires sont visualisées sous lumière UV.

Au cours de notre travail, on a vérifié que nos produits PCR amplifiés dans le but d'être séquencés, n'étaient pas contaminés.

## 5. Séquençages de l'ADN :

Pour détecter les mutations dans les gènes XPC et XPA, nous avons réalisé le séquençage de l'exon 9 du gène XPC et l'exon 6 du gène XPA.

Avant de séquencer nos produits PCR, il faut les purifier pour éliminer l'excès d'amorces, de dNTPs et d'ADN polymérase.

### a) Purification par ExoSAP® :

ExoSAP-IT est conçu pour une purification rapide et efficace des produits de PCR. Il comporte deux enzymes hydrolytiques, l'exonucléase I(Exo) qui dégrade les ADN simples brins et la phosphatase alcaline de crevette (SAP) qui hydrolyse les dNTPs libres et en excès sans interférence avec les applications en aval. L'enzyme est active à 37°C et inactive à 80°C. Les fragments simples brins inférieurs à 100 pb sont ainsi dégradés.

- Pour notre réaction, on utilise 2µl de l'enzyme ExoSAP + 6µl du produit PCR.
- On centrifuge à 8000 rpm pendant 1 minute.
- Le mélange est ensuite placé dans le thermocycleur en appliquant le programme suivant :

**Tableau 6 : Programme du cycle de purification par l'ExoSAP au niveau du thermocycleur.**

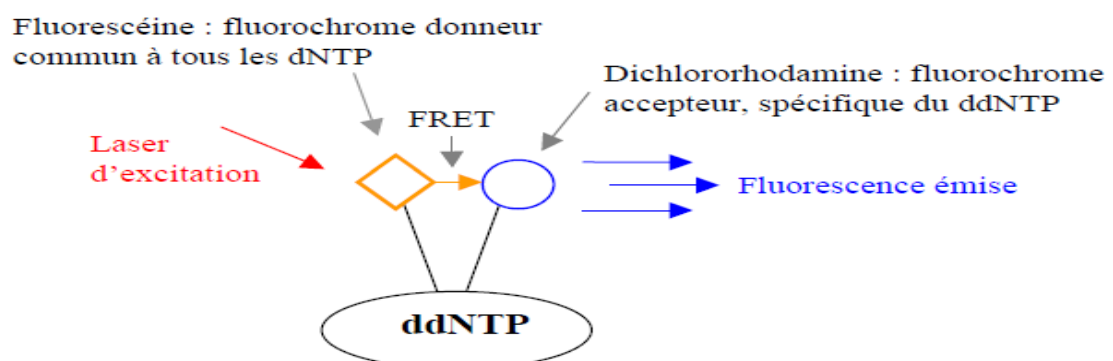
Température	Durée
37°C	3 min
80°C	15 min
10°C	∞

**b) Réaction de séquence par BigDye® Terminator v 3.1 Cycle Sequencing :**

Cette étape se déroule selon la réaction de Sanger qui repose sur l'incorporation aléatoire de didésoxynucléotides interrupteurs de chaîne (ddNTPs), présents dans le milieu réactionnel dont chacun est marqué par un fluorophore et dont le spectre d'émission lui est spécifique.

Une analyse spectrale va différencier les différents fluorochromes, associer la base correspondante et donc définir la séquence nucléotidique du brin d'ADN initial. Les fragments d'ADN synthétisés portent ce fluorophore terminal, on les appelle des terminateurs d'élongation ou "BigDyeTerminators" ou "Dye-Labeled Terminator". Nous avons utilisé la technologie BigDye Terminator version 2 (Applied Biosystem : ABI).

La technologie BigDye Terminator (BDT) utilise un système de transfert d'énergie par résonance (FRET) entre deux fluorochromes fixés sur le même ddNTP et reliés entre eux par un linker. Le premier est une fluorescéine (6carboxyfluoréscéine) appelé fluorochrome donneur, commun aux quatre ddNTPs. Le second est une dichlororhodamine (dRhodamine) qui joue le rôle de fluorochrome accepteur. (Figure : 31).



**Figure 31 : Mécanisme de la fluorescence par la technique du transfert d'énergie par résonance.**

Le fluorochrome donneur est excité par un rayon laser à argon émettant à 488 nm et 514,5 nm. Son énergie de fluorescence émise (515–520 nm) est captée intégralement par le fluorochrome accepteur qui est excité à son tour. Le fluorochrome accepteur ou dichloroRhodamine est différent pour chaque type de ddNTP. (Tableau : 7).

**Tableau 7 : Caractéristiques des différents ddNTPs.**

ddNTP	dichloroRhodamines utilisées	Spectre d'émission maximum
A	dR6G	560-565nm
T	dROX	615-620nm
C	dR110	530-535nm
G	dTAMRA	590-595nm

Le spectre de la fluorescence réémise sera ainsi spécifique de chaque type de ddNTP. Le transfert du signal de la fluorescéine vers la dRhodamine permet une amplification du signal et par conséquent, une augmentation de la sensibilité de la technique.

On met dans chacun des 2 tubes les réactifs suivantes pour avoir un volume final de 11µl :

2µl de Tampon	2µl de Tampon
4µl du produit PCR exosapé	4µl du produit PCR exosapé
1µl de l'eau pure	1µl de l'eau pure
1µl d'amorce F	1µl d'amorce R
2µl de Big Dye	2µl de Big Dye

Ensuite, on centrifuge puis on place les deux tubes dans le thermocycleur pour effectuer une amplification en 25 cycles selon un programme qui contient des conditions spécifiques à la réaction de séquence. Un cycle correspond à :

- Une étape de dénaturation de l'ADN à 96°C pendant 10 secondes pour obtenir l'ADN sous forme simple brin.
- Une étape d'hybridation à 50°C pendant 5 secondes (température moyenne d'hybridation pour la majorité des amorces utilisées).
- Une étape d'élongation de l'ADN par la Taq polymérase à 60°C pendant 3 min. Cette température faible ralentit la Taq et va déplacer l'équilibre pour permettre une meilleure incorporation des ddNTPs. Une fois l'étape de thermocyclage effectuée, il est nécessaire de purifier la réaction de séquence.

**c) Purification de la réaction de séquence avec le Kit BigDye- XTerminator :**

Le kit BigDye® Xterminator™ permet la purification des produits de réaction de séquence en capturant les dyes non incorporés dans la réaction, les sels et autres molécules chargées qui pourraient interférer lors de la détection des bases par électrophorèse capillaire.

➤ Le kit contient :

- Un flacon "SAM Solution" (stockage à T° ambiante) : tampon.
- Un flacon "XTerminator Solution" (stockage à 4°C, ne pas congeler) : résines.

➤ Protocole :

- Déposer 10 µl de produits de réaction de séquence dans la plaque Applied.
- Centrifuger la plaque.
- Préparer un mix contenant : 45 µl de solution SAM par puits + 10 µl de XTerminator Solution par puits à l'aide des cônes spécifiques. Vortexer pendant 10 sec le flacon XTerminator Solution et prélever immédiatement la quantité nécessaire.

- Vortexer le mélange et ajouter 55µl dans chaque puits à l'aide de la pipette distritips ou de la pipette monocanale.
- Sceller la plaque correctement avec un film adhésif.
- Mettre la plaque sur l'agitateur Eppendorf MixMate.
- Lancer l'agitateur sur la position 1800rpm pendant 30 secondes et vérifiez que tout se mélange bien et que la plaque reste bien attachée.
- Agiter à 1800 rpm pendant 30 minutes.
- Centrifuger la plaque 2 minutes à 1000g (Centrifugeuse Heraus Multifuge 3S-R).

Les plaques peuvent être conservées 7 jours à 4°C (pas congelées) avant d'être analysées par le séquenceur.

**d) Détermination de la séquence :**

La plaque est placée dans le séquenceur qui est un automate d'électrophorèse capillaire. Ce dernier lance un flux électrique d'ions à travers un capillaire, ce qui entraîne la migration des fragments d'ADN. Une fois arrivés au site de détection, les quatre fluorochromes des ddNTPs terminaux seront excités. Suite à cette excitation, chaque fluorochrome émettra une lumière à une longueur d'onde différente qui sera détectée puis convertie en séquence par le logiciel d'analyse des séquences.

Les séquences d'ADN sont déterminées par séquençage automatique (séquenceur à 8 capillaires applied biosystem 3500 DX). (Figure : 32).



Figure 32 : Analyseur génétique Applied Biosystem 3500Dx (UGMO) de l'unité de génétique médicale et d'oncogénétique du CHU HASSAN II de Fès.

## **6. Les outils de bio-informatique :**

Les données obtenues ont bénéficié d'une analyse par les outils suivants :

- Logiciel BLAST (nucléotide BLAST) :

Le logiciel blast permet de comparer une séquence nucléique dite requête à une banque de séquences nucléiques sur les 2 brins, c'est-à-dire la séquence étudiée (brin+) et son complémentaire inversé (brin -).

- Logiciel NCBI (CCDS database) :

Ce logiciel permet de localiser la mutation au niveau de la partie codante du gène étudié et éventuellement de connaître l'acide aminé touché par la mutation sur la séquence protéique correspondante.

- Logiciel NCBI (CCDS variation viewer) :

Dès que la mutation est localisée, ce logiciel permet d'évaluer l'impact clinique de celle-ci (pathogénique ou pas), son origine (germinale ou somatique), son positionnement sur le génome entier et si elle a déjà été rapportée dans la littérature.

# RESULTATS

## I. Etude descriptive :

Notre étude a été menée sur un échantillon de 37 patients, atteints de Xeroderma Pigmentosum, appartenant à 33 familles non apparentées : 4 familles avaient deux enfants atteints.

### A. Profil épidémiologique :

#### 1. Les caractéristiques sociodémographiques :

##### a) L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de  $19,78 \pm 12,89$  ans avec des extrêmes d'âge allant de 4 à 66 ans.

##### b) Sexe :

Dans notre étude : 17 patients (45,9%) étaient de sexe masculin et 20 (54,1%) de sexe féminin. Sex-ratio (masculin/féminin)=0,85.

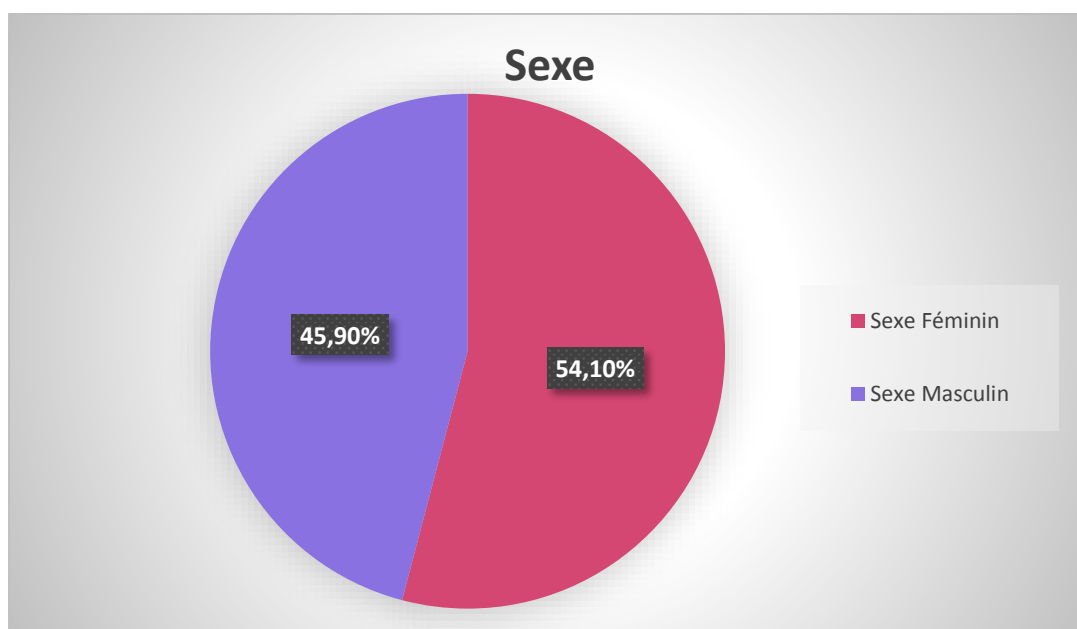


Figure 33 : Répartition des patients en fonction du sexe.

c) Habitat=lieu de résidence :

Dans notre série : 10 patients (27%) habitaient dans un milieu rural et 27 patients (73%) habitaient dans un milieu urbain.

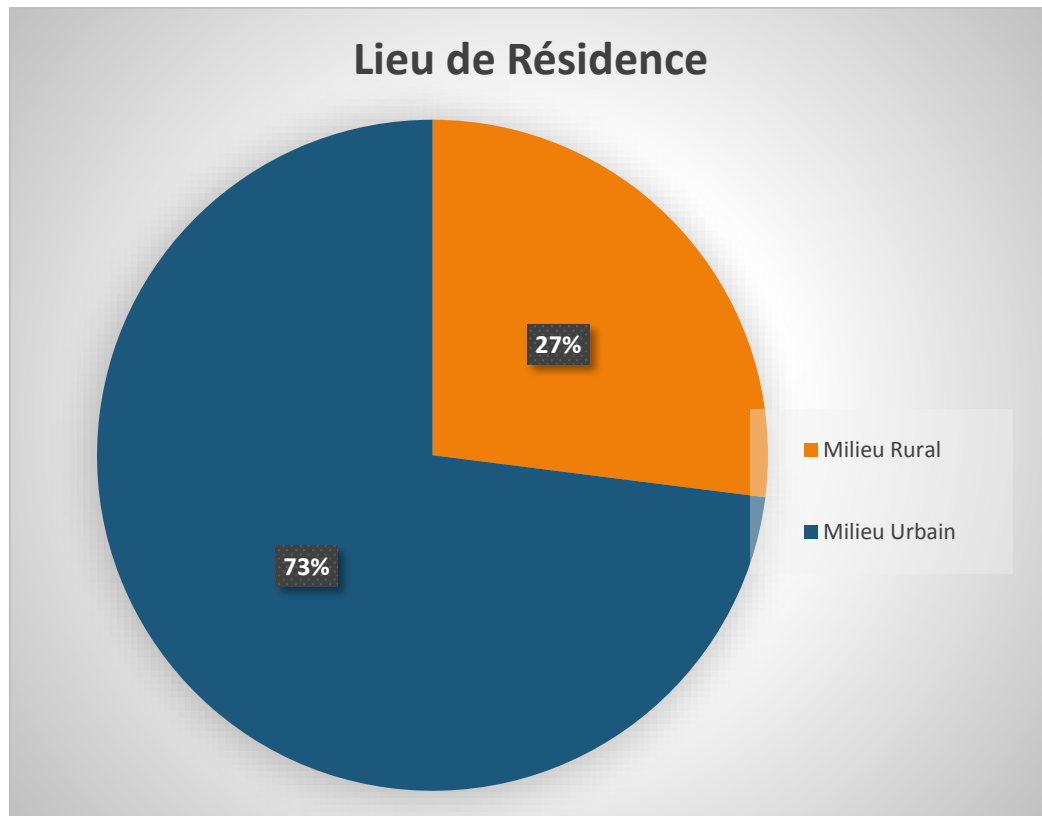
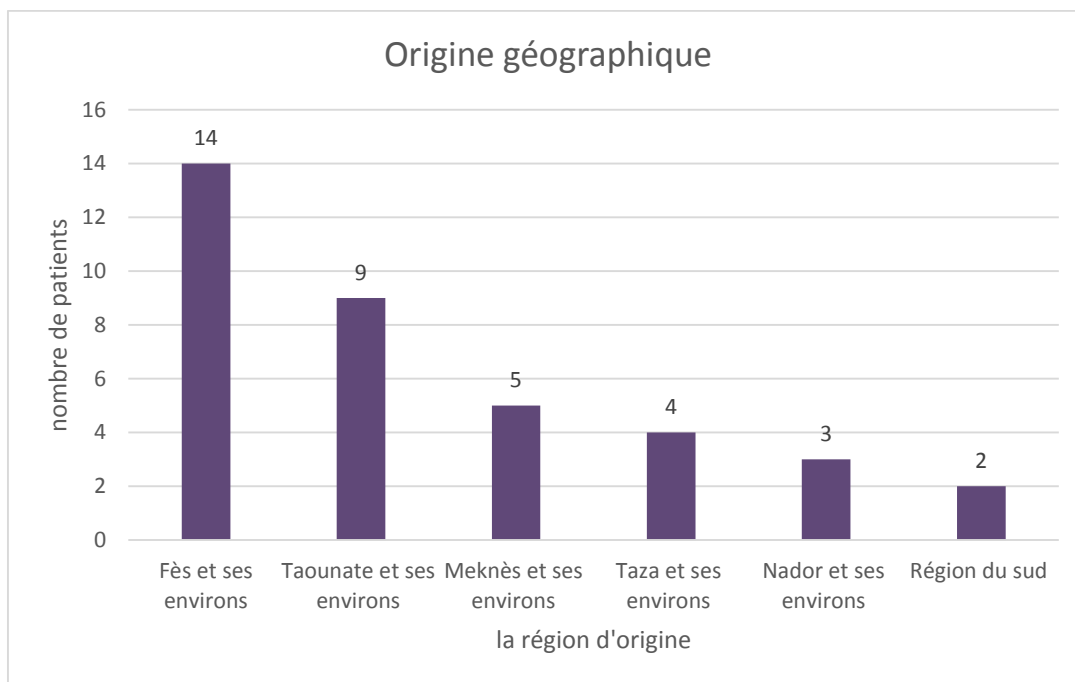


Figure 34 : Répartition des patients en fonction du lieu de résidence.

d) Origine géographique :

Les origines géographiques de nos patients sont comme suit :

- 14 patients (37,84%) provenaient de Fès et ses environs.
- 9 patients (24,32%) provenaient de Taounate et ses environs.
- 5 patients (13,51%) provenaient de Meknès et ses environs.
- 4 patients (10,81%) provenaient de Taza et ses environs.
- 3 patients (8,11%) provenaient de Nador et ses environs.
- 2 patients (5,4%) provenaient de la région du Sud.



**Figure 35 : Répartition des patients en fonction de leur origine géographique.**

La plupart de nos patients (94,6%) provenaient de la région du Nord–Est du Maroc avec une prédominance de la ville de Fès et ses environs (37,84%).

e) Profession :

Tous les patients (100%) de notre série étaient sans profession.

f) Situation scolaire :

Dans notre étude :

- 15 patients (40,5%) n'étaient pas scolarisés.
- 9 patients (24,3%) poursuivent toujours leur scolarisation.
- 9 patients (24,3%) ont arrêté leur scolarisation.
- 4 patients (10,8%) n'ont pas encore atteint l'âge de scolarisation.

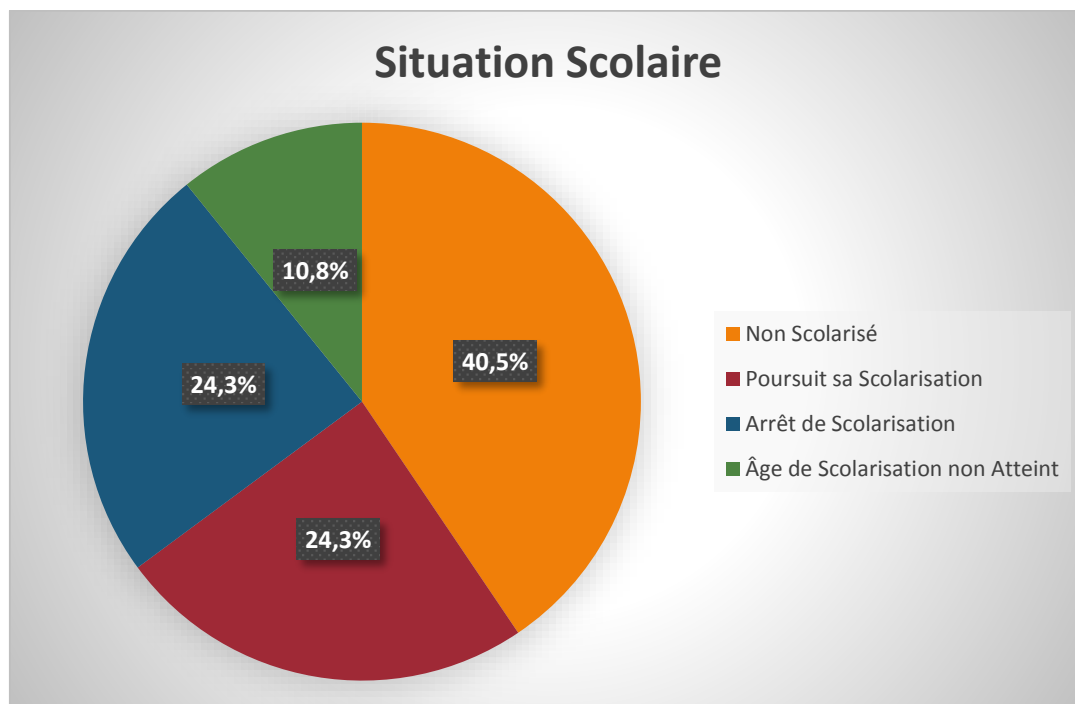


Figure 36 : Répartition des patients en fonction de leur situation scolaire.

g) Niveau socio-économique :

26 patients (70,3%) de notre série avaient un niveau socio-économique bas et 11 patients (29,7%) avaient un niveau socio-économique moyen.

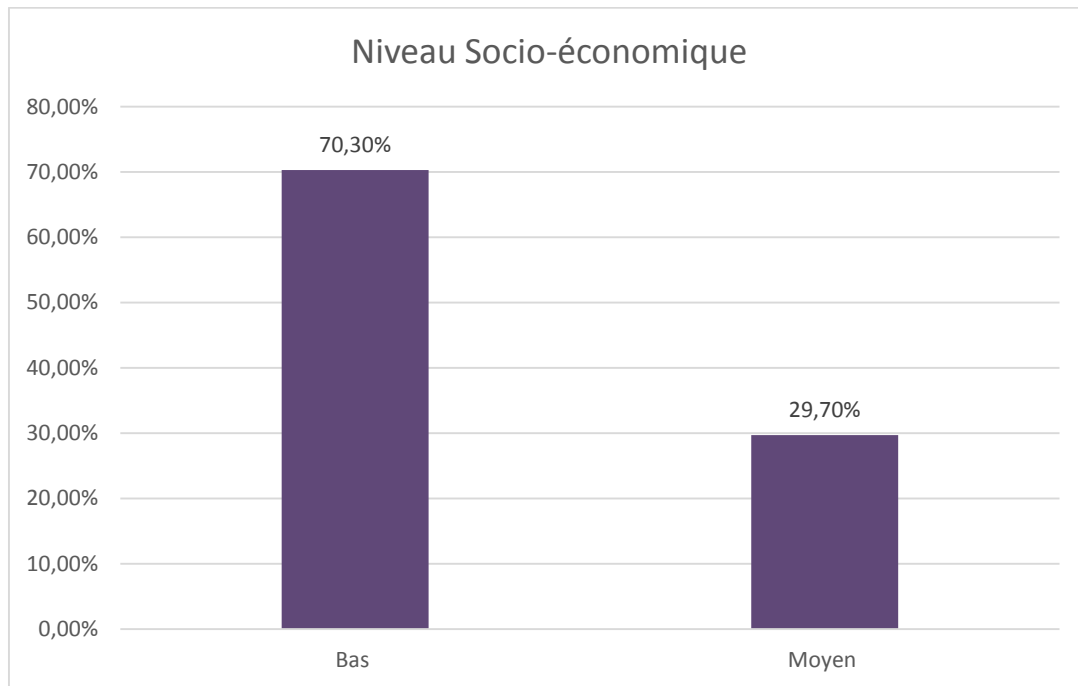


Figure 37 : Répartition des patients en fonction du niveau socio-économique.

## 2. Facteurs de risque :

### a) Consanguinité :

Le taux de consanguinité dans notre série était de 73% :

- 19 patients (51,4%) avaient une consanguinité de 1<sup>er</sup> degré.
- 8 patients (21,6%) avaient une consanguinité de 2<sup>ème</sup> degré.<sup>3</sup>

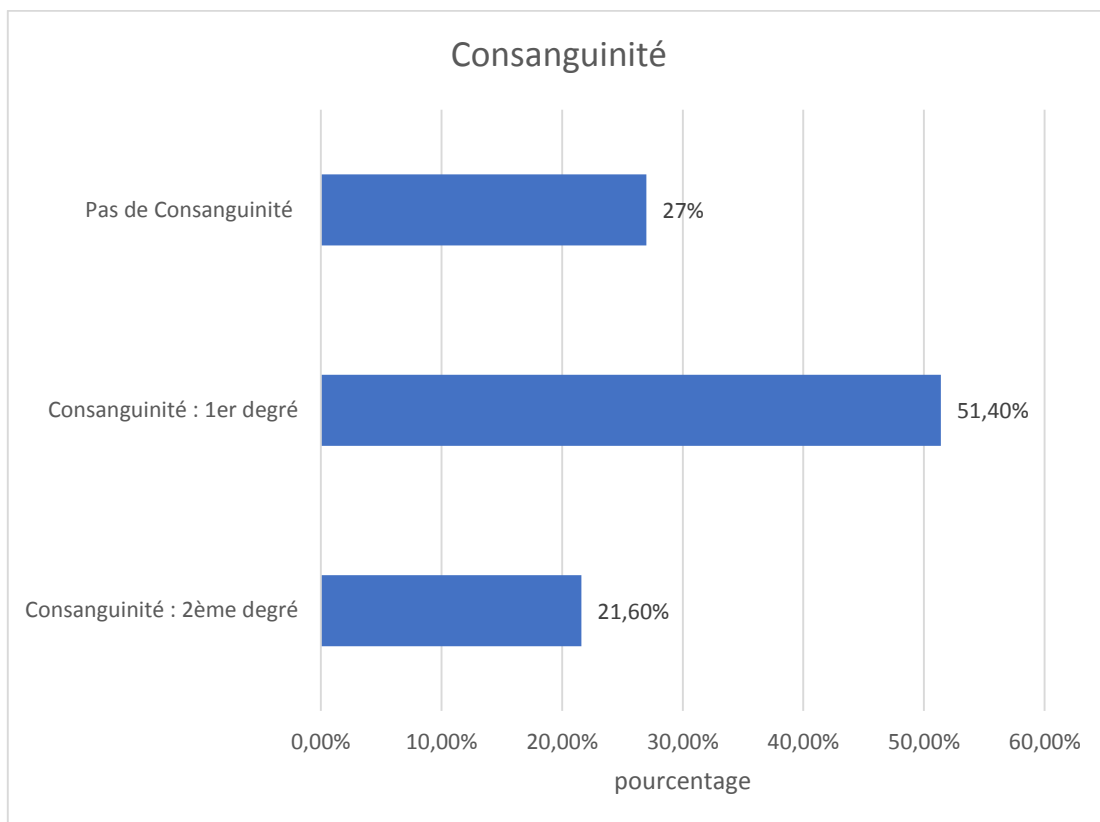


Figure 38 : Répartition des patients en fonction de la notion de consanguinité.

b) Cas similaire dans la famille :

17 de nos patients (45,9%) avaient un cas similaire ou plus dans la famille et 20 patients (54,1%) n'avaient pas de cas similaire dans la famille.

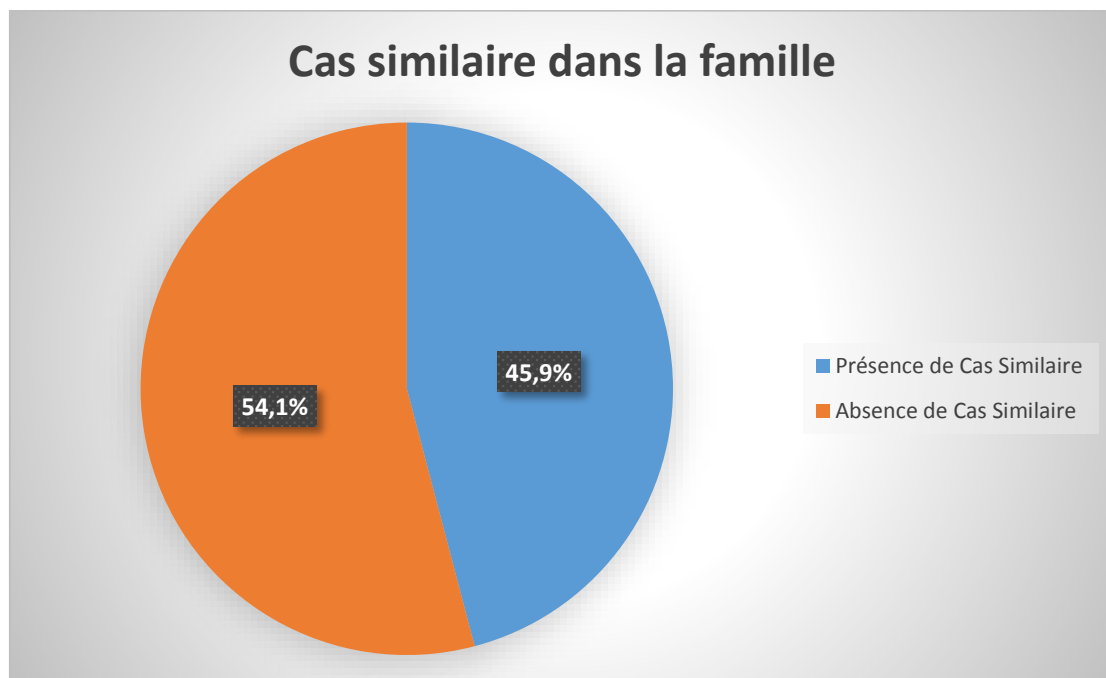


Figure 39 : Répartition des patients en fonction de la présence ou l'absence de cas similaire dans la famille.

## B. Profil clinique :

### 1. Age de début de la maladie = âge des premiers symptômes :

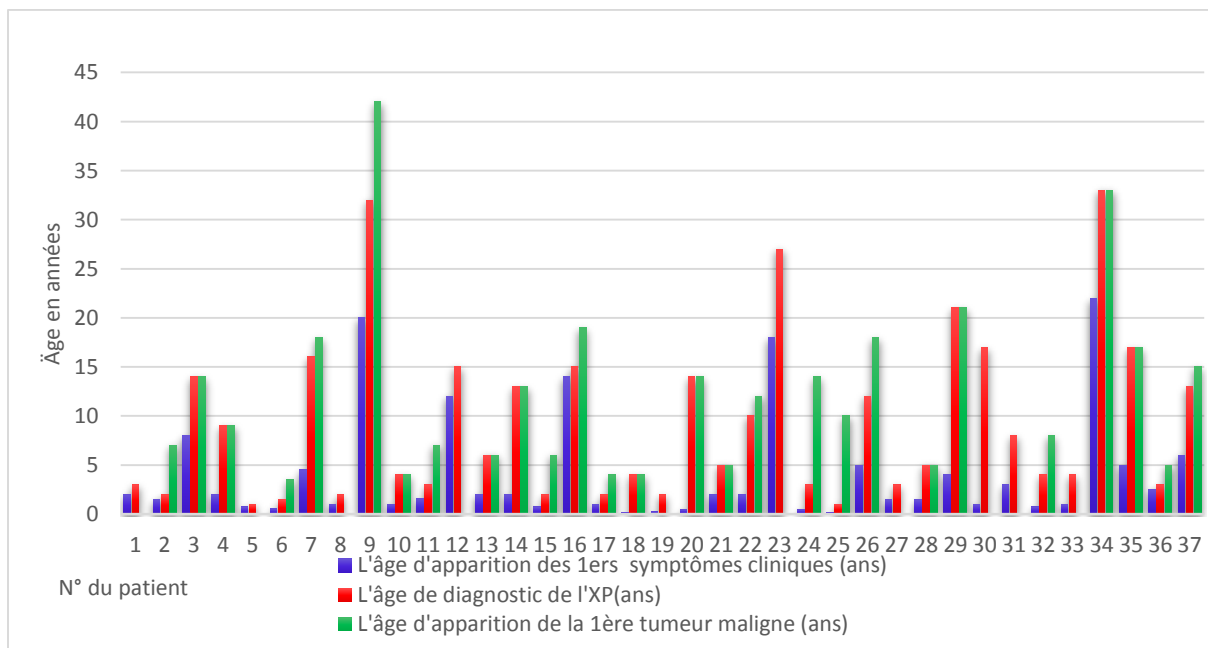
La moyenne d'âge de début de la maladie chez nos patients était de 4 ans avec des extrêmes allant de 2 mois jusqu'à 22 ans.

### 2. Age du diagnostic de la maladie :

La moyenne d'âge du diagnostic de la maladie chez nos patients était de 9,36 ± 8,59 ans avec des extrêmes allant de 1 an jusqu'à 33 ans.

### 3. Age d'apparition de la 1<sup>ère</sup> tumeur maligne :

La moyenne d'âge d'apparition de la 1<sup>ère</sup> tumeur maligne chez nos patients était de 12,35 ± 9,09 ans avec des extrêmes allant de 3,5 ans jusqu'à 42 ans.



**Figure 40 : Représentation en histogramme de : l'âge des premiers symptômes – l'âge du diagnostic de la maladie – l'âge de la première tumeur maligne. (Le but de cette représentation : mettre en évidence le décalage entre les différents âges chez nos patients).**

On remarque que chez 12 patients (32,43%) de notre série, le diagnostic de Xeroderma Pigmentosum a été posé au stade de tumeur maligne.

#### 4. Phototype :

Dans notre étude :

- 23 patients (62,2%) avaient un phototype IV.
- 12 patients (32,4%) avaient un phototype III.
- 1 patiente (2,7%) avait un phototype V.
- 1 patiente (2,7%) avait un phototype II.

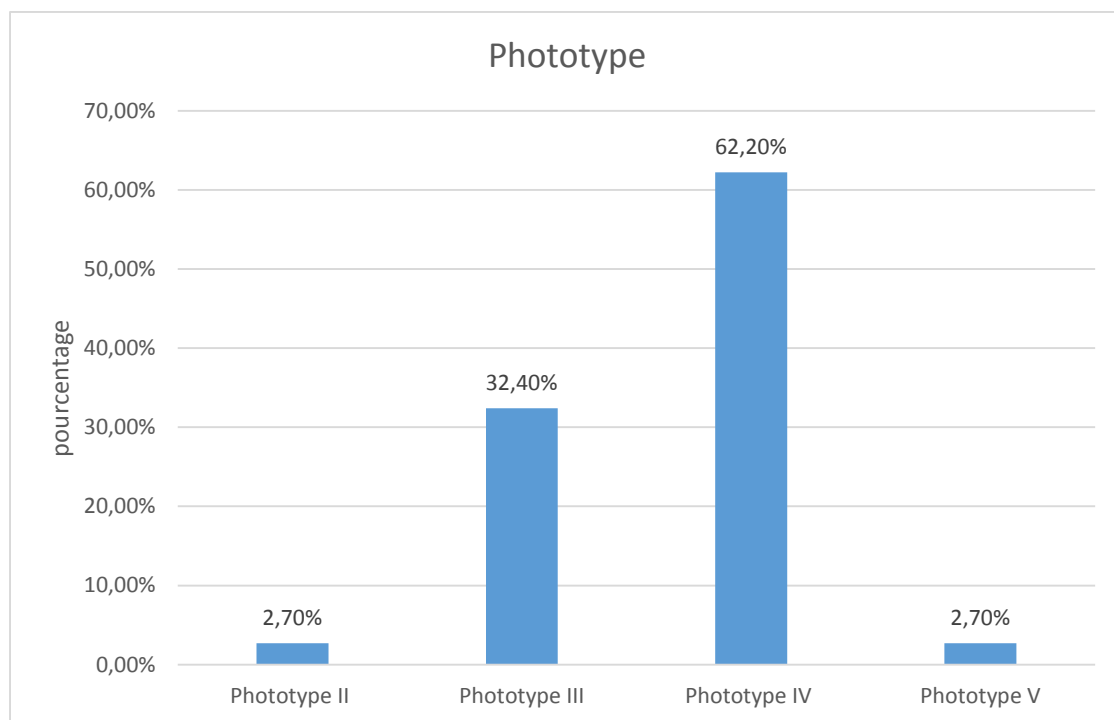


Figure 41 : Répartition des patients en fonction du phototype.

## 5. Manifestations cutanées :

### a) Photosensibilité :

Tous les patients (100%) de notre série avaient une photosensibilité.

### b) Poïkilodermie :

Tous les patients (100%) de notre série avaient une poïkilodermie. (Figure : 42).

### c) Xerodermie :

Tous les patients (100%) de notre série avaient une xérodermie. (Figure : 42).



Figure 42 : Etat poïkilodermique avec xérose chez un patient XPC. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).

d) Réaction aigue à l'exposition solaire :

9 patients (24,3%) de notre série ont développé une réaction aigue à l'exposition solaire.

e) Lentigines localisées au niveau des zones photoexposées :

24 patients (64,9%) de notre série avaient des lentigines localisées au niveau des zones photoexposées.

f) Les tumeurs cutanées bénignes :

31 patients (83,78%) de notre série ont développé des tumeurs cutanées bénignes. (Tableau : 8).

**Tableau 8 : Les différentes tumeurs cutanées bénignes chez les patients de notre série.**

Tumeurs cutanées bénignes	Nombre de patients
Nævus (figures : 43, 44,45)	23 (62,2%)
Verrues	24 (64,9%)
Kératoses séborrhéiques	16 (43,2%)
Granulomes pyogéniques = botriomycomes (figures : 46,47)	10 (27%)
Kératoacanthomes (figure : 48)	10 (27%)
Angiomes rubis	4 (10,8%)
Hémangiomes	3 (8,1%)
Xanthogranulomes juvéniles	1 (2,7%)

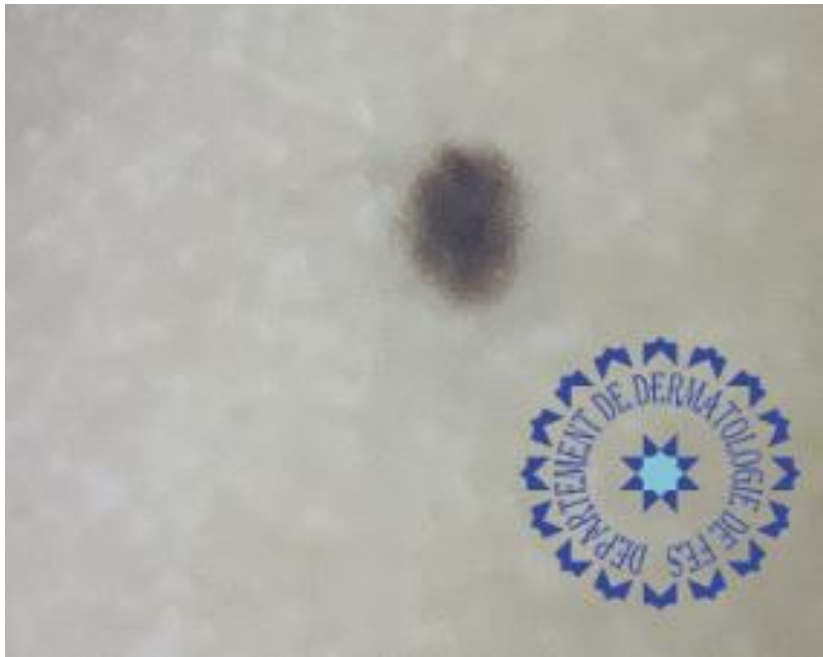


Figure 43 : Nævus dermique au niveau de la cuisse droite chez un patient XP. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).



Figure 44 : Nævus bleu chez un patient XPC avec Vitiligo. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).



Figure 45 : Nævus dermique chez un enfant de 9 ans XPC. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).



Figure 46 : Botriomycome chez un enfant de 8 ans XPA. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).



Figure 47 : Botriomycome chez un patient XPC de 19 ans. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).



Figure 48 : Kératoacanthome : photo à gauche : Kératoacanthome en phase de prolifération chez un patient de 21 ans XPC / photo à droite : kératoacanthome en phase d'involution chez le même patient. (Photos fournies par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).

g) Lésions précancéreuses :

21 patients (56,8%) de notre série présentaient des lésions précancéreuses à type de kératoses actiniques (figure : 49) pigmentées et non pigmentées.



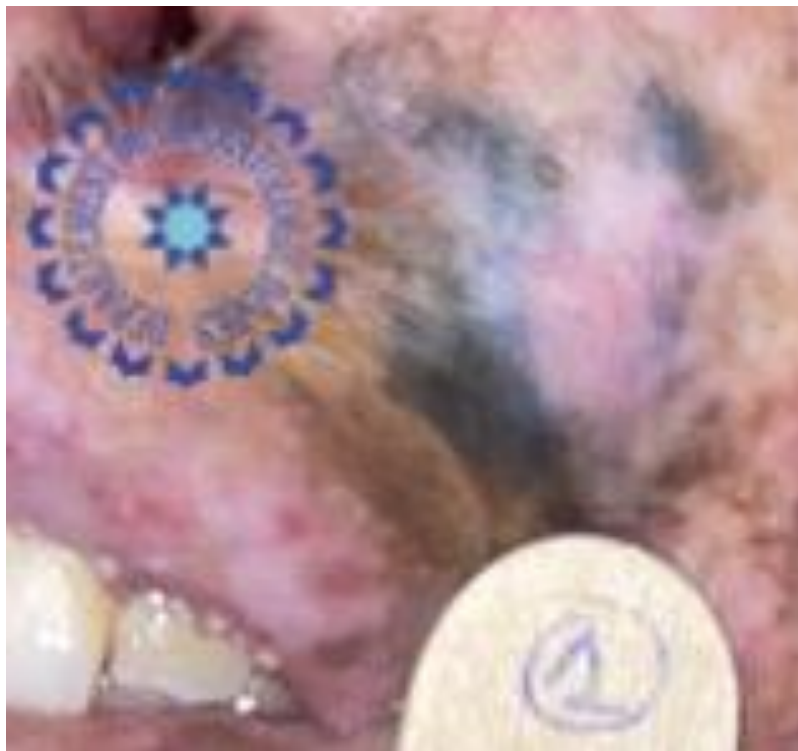
**Figure 49 : Kératoses actinique pigmentée chez un patient XPC de 31 ans. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).**

h) Tumeurs cutanées malignes :

27 patients (73%) de notre série ont développé des tumeurs cutanées malignes.

**Tableau 9 : Les tumeurs cutanées malignes chez les patients de notre série.**

Tumeurs cutanées malignes	Nombre de patients
Carcinomes basocellulaires cutanées (figure : 50)	25 (67,6%)
Carcinomes épidermoïdes cutanées (figures :)	15 (40,5%)
Mélanomes cutanées	9 (24,3%)



**Figure 50 : Carcinome basocellulaire pigmenté chez un enfant XPC de 12 ans. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).**



Figure 51 : Carcinome épidermoïde de la joue droite chez un patient XPC de 17 ans.  
(Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).

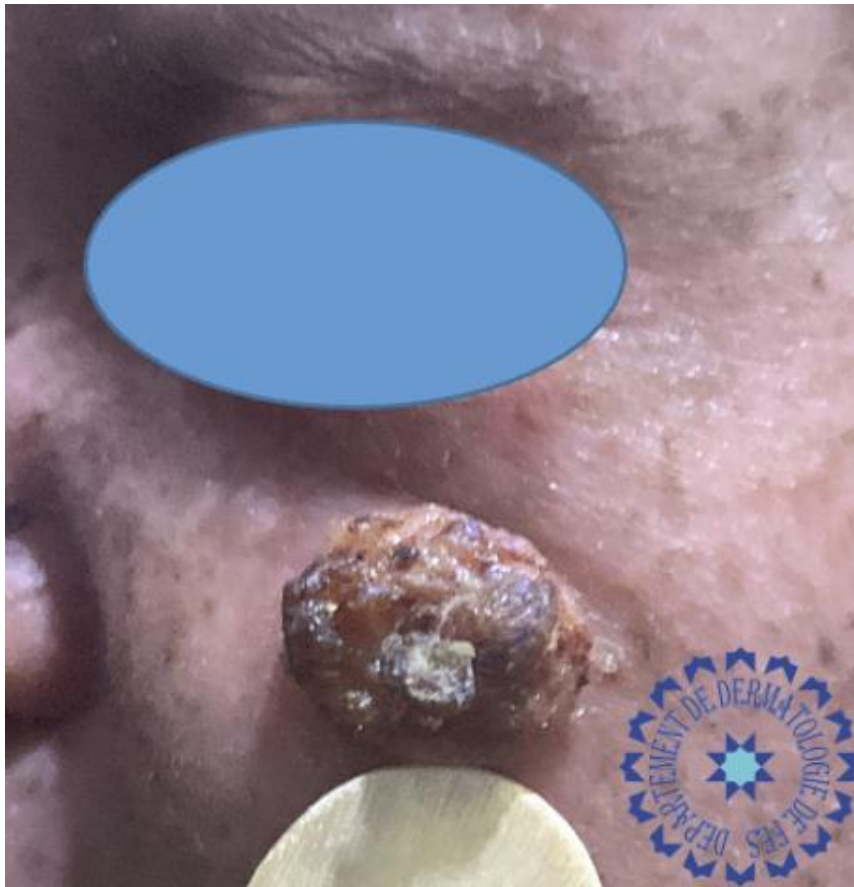


Figure 52 : Carcinome épidermoïde chez un enfant XPC de 3 ans. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).

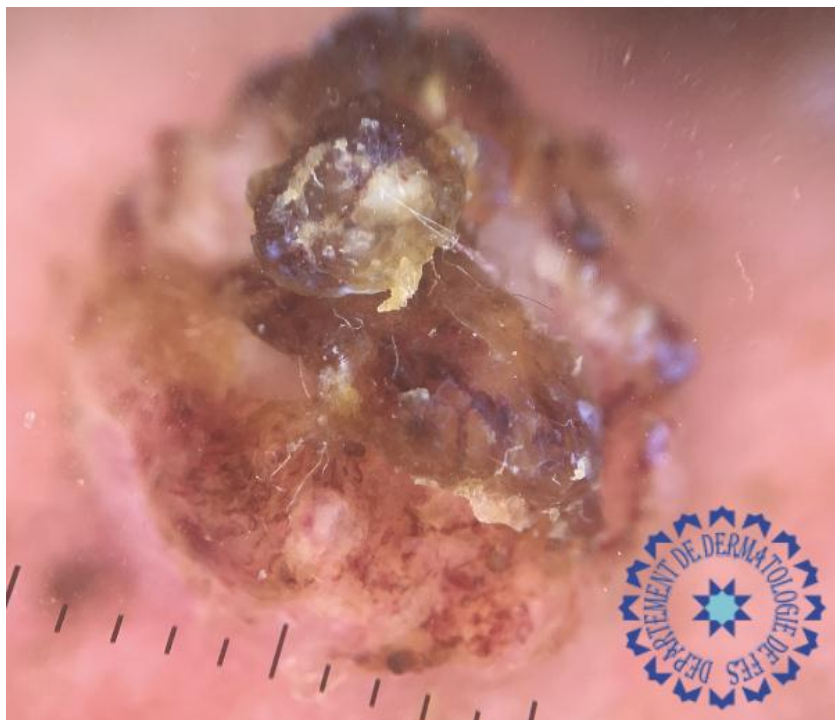


Figure 53 : Image dermoscopique du carcinome épidermoïde. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).

**6. Manifestations ophtalmologiques :**a) Photophobie :

Tous les patients (100%) de notre série avaient une photophobie.

b) Différentes manifestations oculaires :

**Tableau 10 : Les différentes manifestations oculaires chez les patients de notre série.**

Manifestations oculaires	Nombre de patients
Conjonctivite (figure : 54)	11 (29,7%)
Ptérygion	4 (10,8%)
Nævus conjonctival	1 (2,7%)
Ectropion	6 (16,2%)
Blépharite	1 (2,7%)
Symblépharon	3 (8,1%)
Kératite	1 (2,7%)
Opacification de la cornée	1 (2,7%)
Baisse de l'acuité visuelle	7 (18,9%)
Cataracte	1 (2,7%)
Cécité	1 (2,7%)



Figure 54 : Vitiligo et XPC avec conjonctivite. (Photo fournie par le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès).

c) Tumeurs oculaires malignes :

10 patients (27%) de notre série ont développé des tumeurs oculaires malignes.

Tableau 11 : Les tumeurs oculaires malignes chez les patients de notre série.

Tumeurs oculaires malignes	Nombre de patients
Carcinomes basocellulaires oculaires	8 (21,6%)
Carcinomes épidermoïdes oculaires	2 (5,4%)
Mélanomes oculaires	3 (8,1%)

## 7. Atteinte ORL :

L'atteinte ORL était présente chez 2 patients (5,4%) de notre série :

- 1 patient (2,7%) a développé un carcinome épidermoïde de la langue.
- 1 patient (2,7%) avait un trismus.

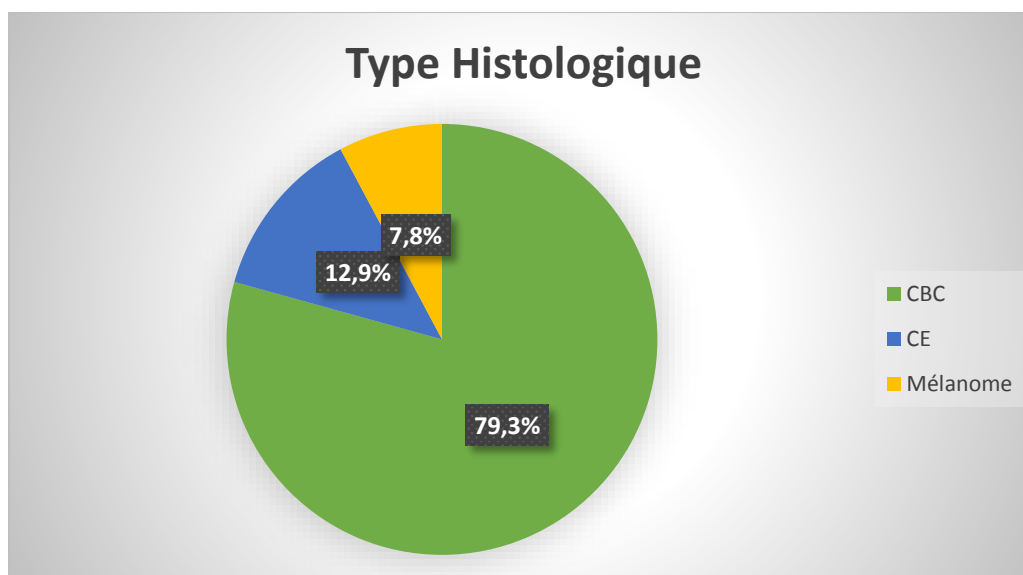
## **8. Répartition des tumeurs malignes en fonction de leur localisation et leur type histologique :**

Le nombre total des tumeurs malignes chez les patients de notre série était de 309 tumeurs.

### a) Répartition des tumeurs malignes en fonction du type histologique :

309 tumeurs malignes réparties comme suit :

- 245 carcinomes basocellulaires (79,3%).
- 40 carcinomes épidermoïdes (12,9%).
- 24 mélanomes (7,8%).



**Figure 55 : Répartition des tumeurs malignes en fonction du type histologique.**

### b) Répartition des tumeurs malignes en fonction de leur localisation :

309 tumeurs malignes réparties comme suit :

- Localisation au niveau de la face : 283 tumeurs (91,6%).
- Localisation au niveau du scalp : 11 tumeurs (3,6%).
- Localisation au niveau du cou : 6 tumeurs (1,9%).
- Localisation au niveau du tronc : 4 tumeurs (1,3%).
- Localisation au niveau du membre supérieur : 3 tumeurs (1%).
- Localisation au niveau du membre inférieur : 2 tumeurs (0,6%).

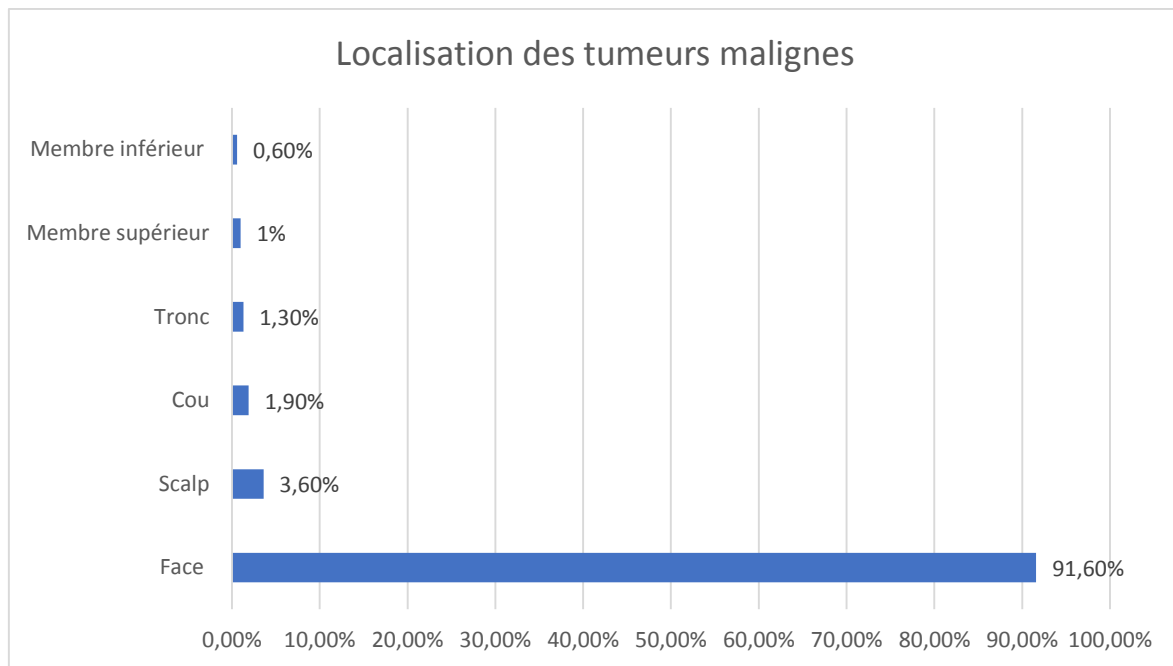


Figure 56 : Répartition des tumeurs malignes en fonction de leur localisation.

## **9. Atteinte neurologique :**

7 patients (18,9%) de notre série avaient une atteinte neurologique :

- 6 patients avaient un retard des acquisitions mentales.
- 1 patiente avait un profil cognitif évoquant un dysfonctionnement léger du cortex cérébral préfrontal associé à un trouble anxio-dépressif.

## **10. Pathologies ou manifestations cliniques associées :**

13 patients (35,1%) de notre série avaient des pathologies ou manifestations cliniques associées au Xeroderma Pigmentosum :

- 6 patients avaient un retard staturo-pondéral.
- 1 patient avait une déformation osseuse : les avis des services de pédiatrie et de rhumatologie ont été demandés : selon eux, il n'y a pas de lien entre la déformation osseuse et la carence en vitamine D.
- 1 patiente avait une hypertension artérielle sous traitement antihypertenseur.

- 1 patiente avait des lésions au niveau des deux seins : un adénofibrome juvénile au niveau du sein droit / une tumeur phyllode au niveau du sein gauche.
- 1 patiente présentait une marche anormale avec boiterie et steppage depuis l'âge de 6 ans, associés à une scoliose et gibbosité médiane, l'électromyogramme a été demandé par le neuropédiatre revenant en faveur d'une amyotrophie spinale à confirmer par étude génétique.
- 1 patient avait un syndrome de « Scheuermann » = dystrophie rachidienne de croissance.
- 1 patiente présentait une aménorrhée primaire dont le bilan étiologique est revenu en faveur d'une arachnoïdocèle en rapport avec une selle turcique vide avec comme retentissement un hypogonadisme hypogonadotrope.
- 1 patient présentait une ectopie testiculaire (cryptorchidie).

## **C.Paraclinique :**

### **1.Résultats de l'étude moléculaire :**

#### a) Analyse du gène XPC :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un séquençage de l'ADN génomique sur le produit d'amplification de l'exon 9 du gène XPC. Les résultats du séquençage de l'exon 9 sont comme suit :

- Délétion chez 19 patients.
- Polymorphisme bénin chez 9 patients.
- Absence de mutation chez 9 patients.

#### a-1- Etude de la délétion :

L'analyse des séquences de ces 19 patients a révélé :

- La présence de la délétion commune des deux nucléotides T et G touchant l'exon 9 du gène XPC : c.1643\_1644delTG, p.Val548AlafsX25 chez 18 patients à l'état homozygote. (figure : 57).

- La présence de la délétion commune des deux nucléotides T et G touchant l'exon 9 du gène XPC : c.1643\_1644delTG, p.Val548AlafsX25 chez 1 patiente à l'état hétérozygote.

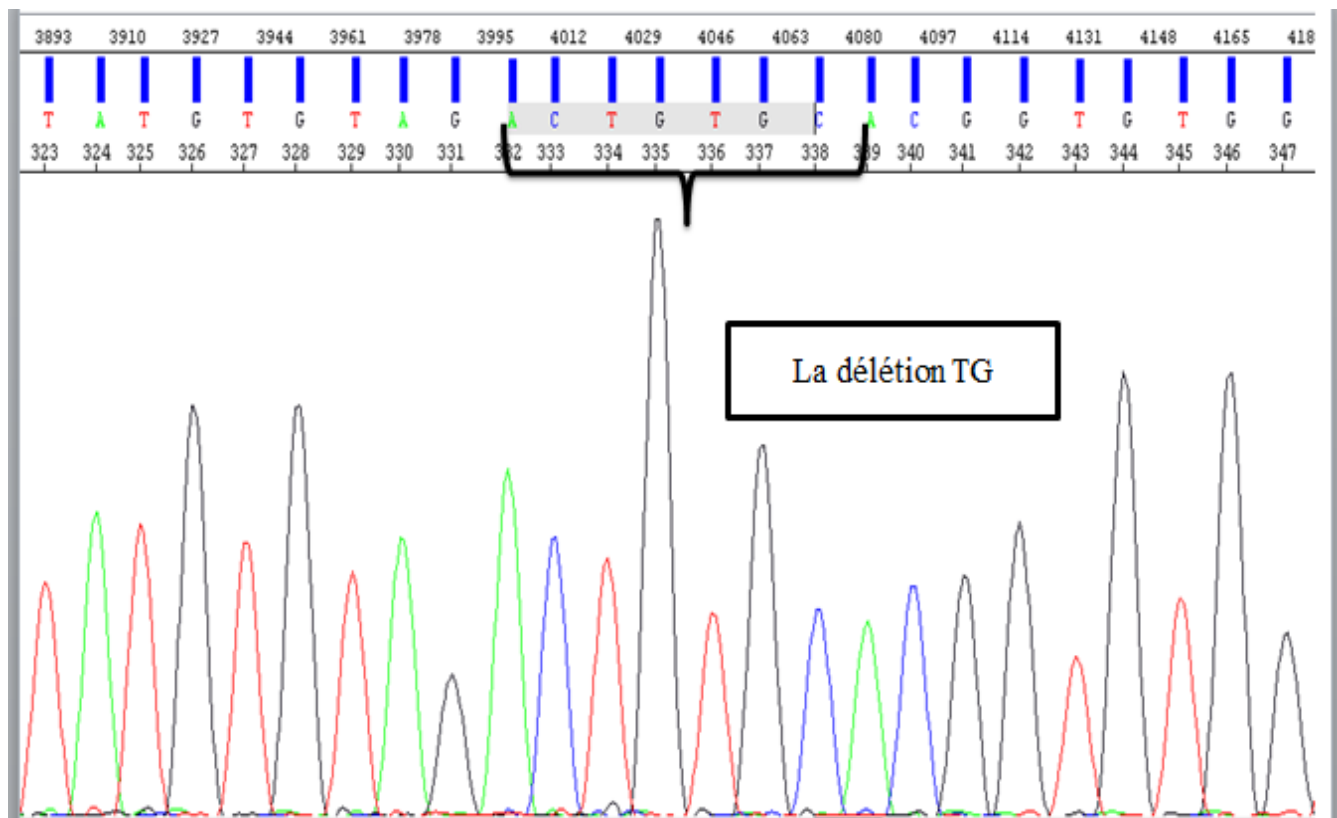


Figure 57 : Electrophérogramme de l'exon 9 du gène XPC représentant la délétion TG.

L'alignement avec la séquence requête de la base de données BLAST nous a permis de confirmer que la zone séquencée de l'exon 9 du gène XPC d'une taille 358 présentait un pourcentage d'identité de 99%, ainsi que les 2 Gaps incorporés présentaient une délétion TG à la position c.1643\_1644. (Figure : 58).

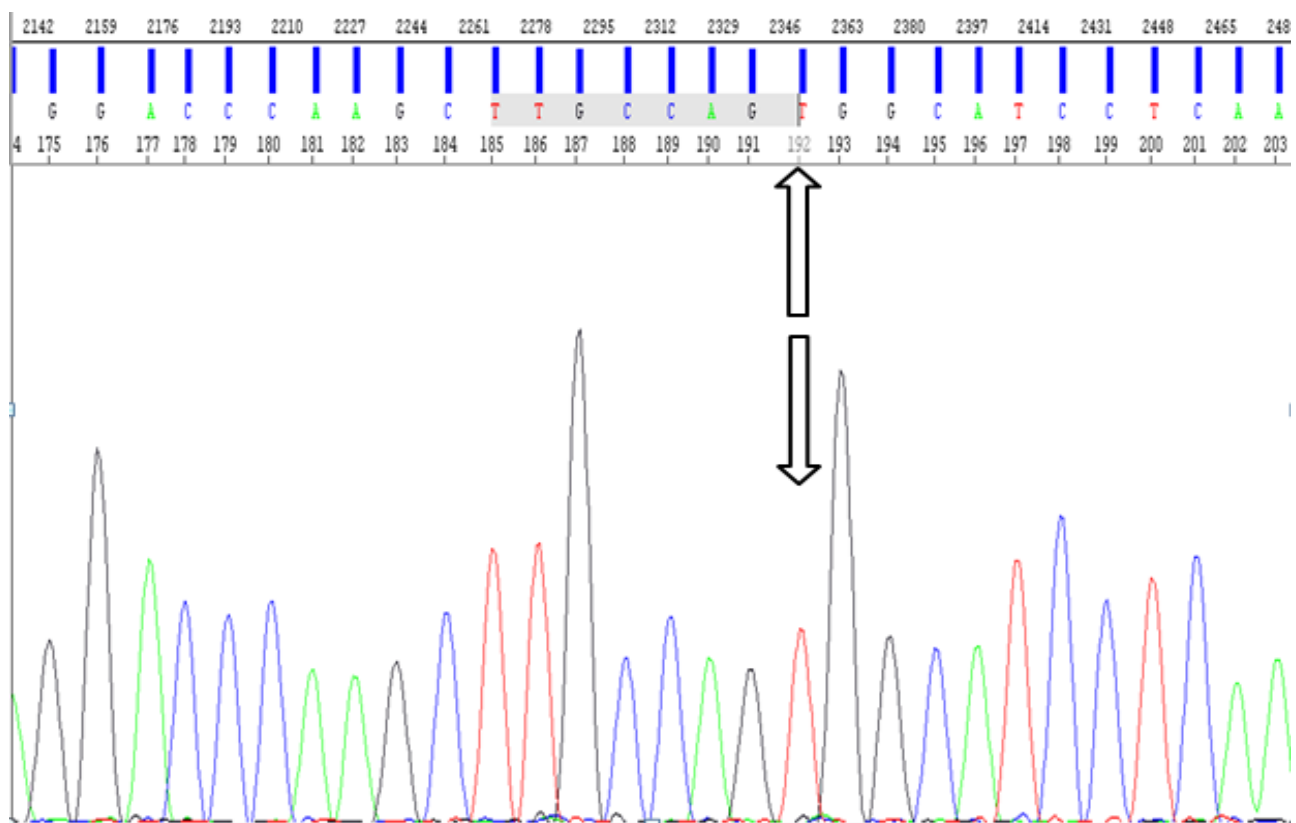


Figure 58 : Alignement de la zone séquencée complète du gène XPC avec séquence de la base de données BLAST.

a-2- Etude du polymorphisme bénin :

L'analyse des séquences chez ces 9 patients a révélé :

- La présence d'un polymorphisme bénin chez 4 patients à l'état homozygote. (figure : 59).
- La présence d'un polymorphisme bénin chez 5 patients à l'état hétérozygote. (figure : 60).



**Figure 59 : Electrophérogramme de l'exon 9 du gène XPC représentant le polymorphisme bénin c.1496C>T, p.Ala499Val à l'état homozygote.**

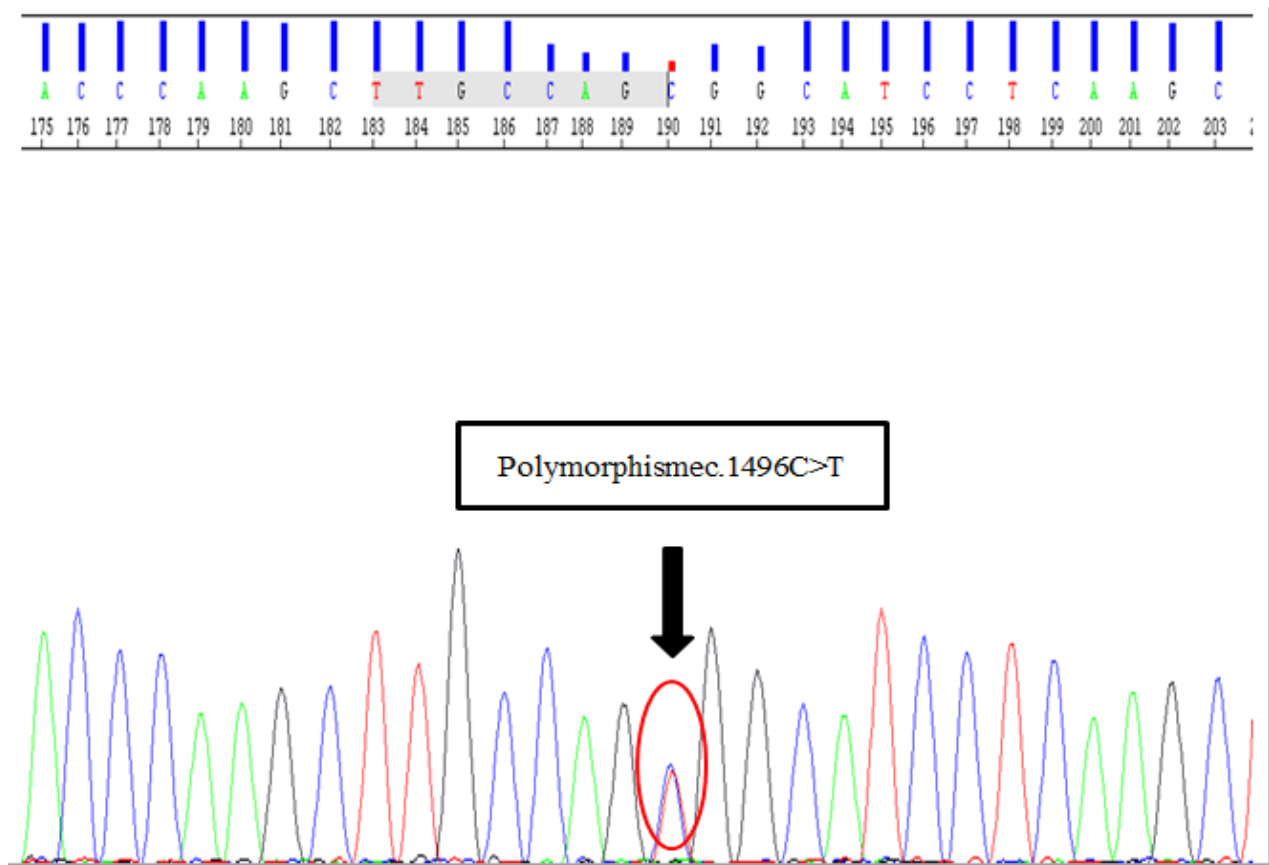


Figure 60 : Electrophérogramme de l'exon 9 du gène XPC représentant le polymorphisme bénin c.1496C>T, p.Ala499Val à l'état hétérozygote (séquences F et R).

a-3- absence de mutation :

L'analyse des séquences chez ces 9 patients a révélé l'absence de mutations.

(Figure : 61).

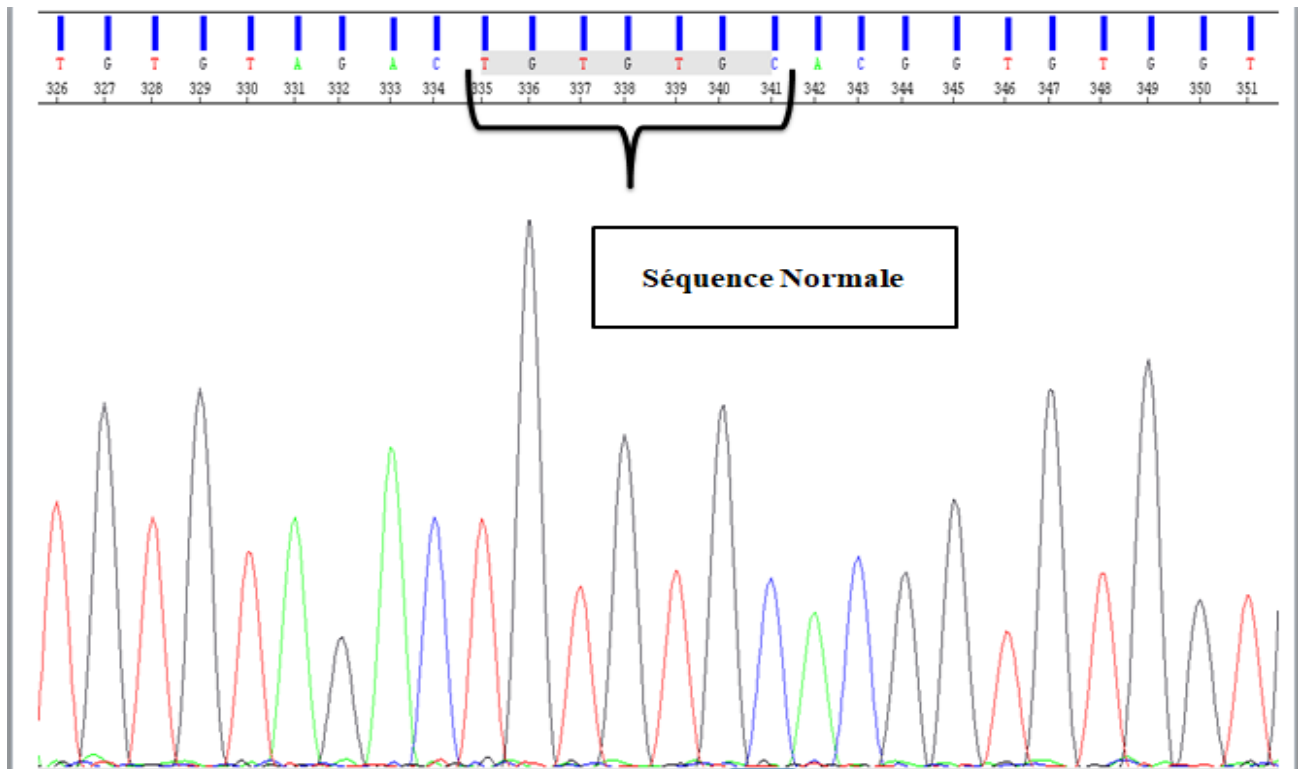


Figure 61 : Electrophérogramme de l'exon 9 du gène XPC de la séquence des patients négatifs=sans mutation (séquence normale).

a-4- Résumé des résultats du séquençage de l'exon 9 du gène XPC :**Tableau 12 : Les résultats du séquençage de l'exon 9 du gène XPC.**

Résultat du séquençage de l'exon 9 du gène XPC	Nombre de patient
Délétion TG à l'état homozygote	18 (48,65%)
Délétion TG à l'état hétérozygote	1 (2,7%)
Polymorphisme bénin à l'état homozygote	4 (10,81%)
Polymorphisme bénin à l'état hétérozygote	5 (13,51%)
Absence de mutation	9 (24,32%)

**b) Analyse du gène XPA :**

Les 18 patients chez qui l'analyse du gène XPC n'a pas révélé d'anomalie pathogène : (c'est-à-dire : les 9 patients chez qui le séquençage de l'exon 9 du gène XPC a révélé un polymorphisme bénin + les 9 patients chez qui le séquençage de l'exon 9 du gène XPC a révélé l'absence de mutation) ont bénéficié d'un séquençage de l'ADN génomique sur le produit d'amplification de l'exon 6 du gène XPA. Les résultats du séquençage de l'exon 6 sont comme suit :

- La présence de la mutation non-sens touchant l'exon 6 du gène XPA : la substitution : c.682C>T, p.Arg228X chez 8 patients (21,6%) à l'état homozygote. (figure : 62).

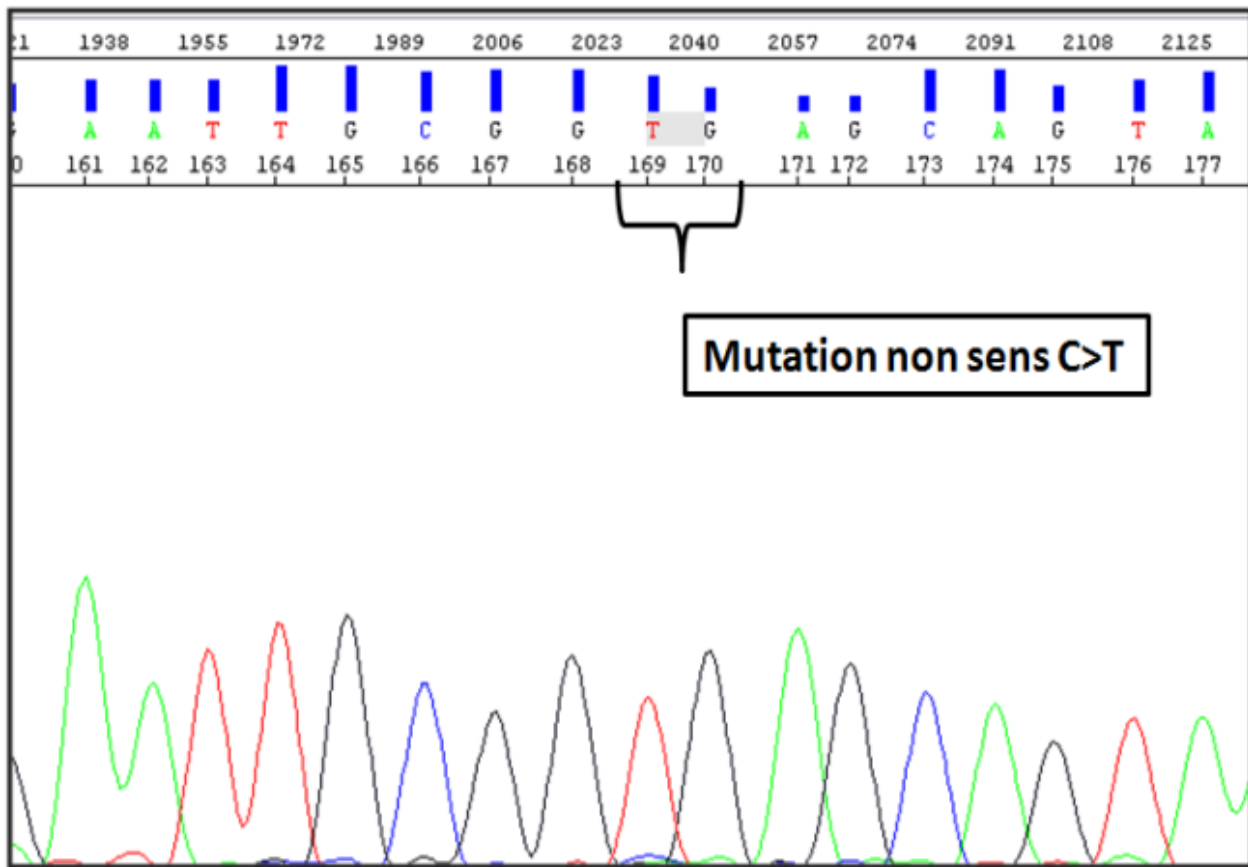


Figure 62 : Electrophérogamme de l'exon 6 du gène XPA représentant la mutation non-sens : la substitution c.682C>T, p.Arg228X à l'état homozygote.

L'alignement avec la séquence requête de la base de données BLAST nous a permis de confirmer que la zone séquencée de l'exon 6 du gène XPA présentait un pourcentage d'identité de 99%, ainsi qu'une mutation non-sens : la substitution c.682C>T, p.Arg228X. (Figure : 63).

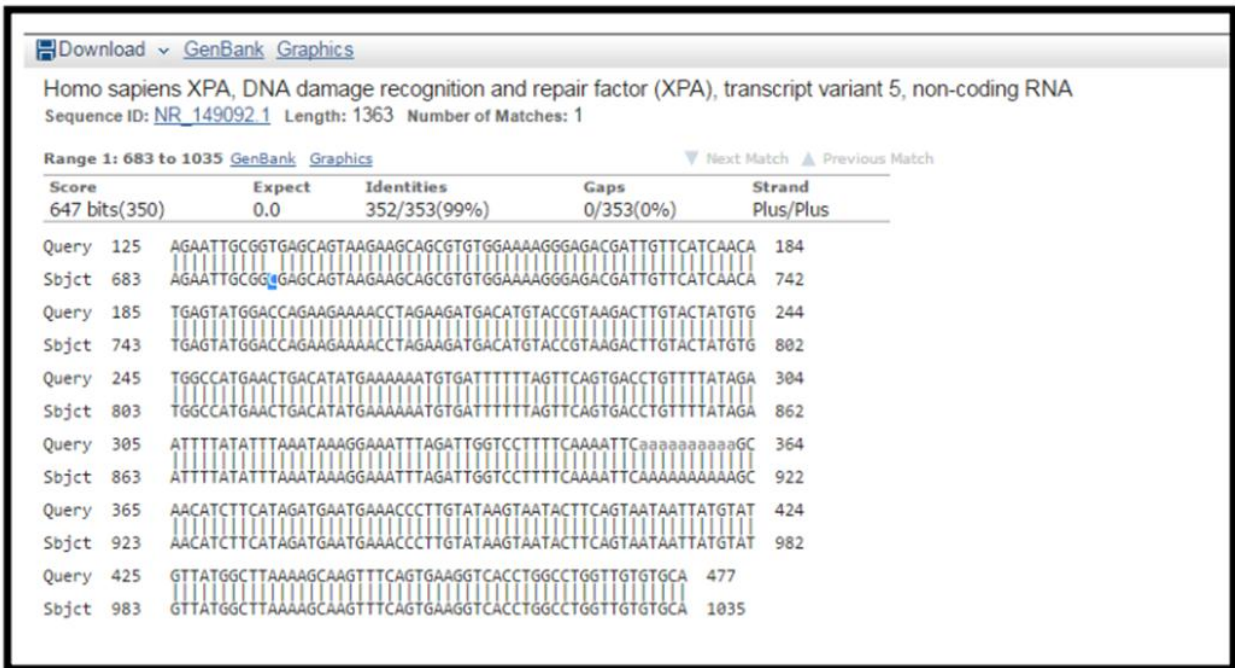


Figure 63 : Alignement de la zone séquencée complète du gène XPA avec séquence de la base de données BLAST.

➤ L'absence de mutation = pas d'anomalie chez 10 patients (27%). (figure : 64).

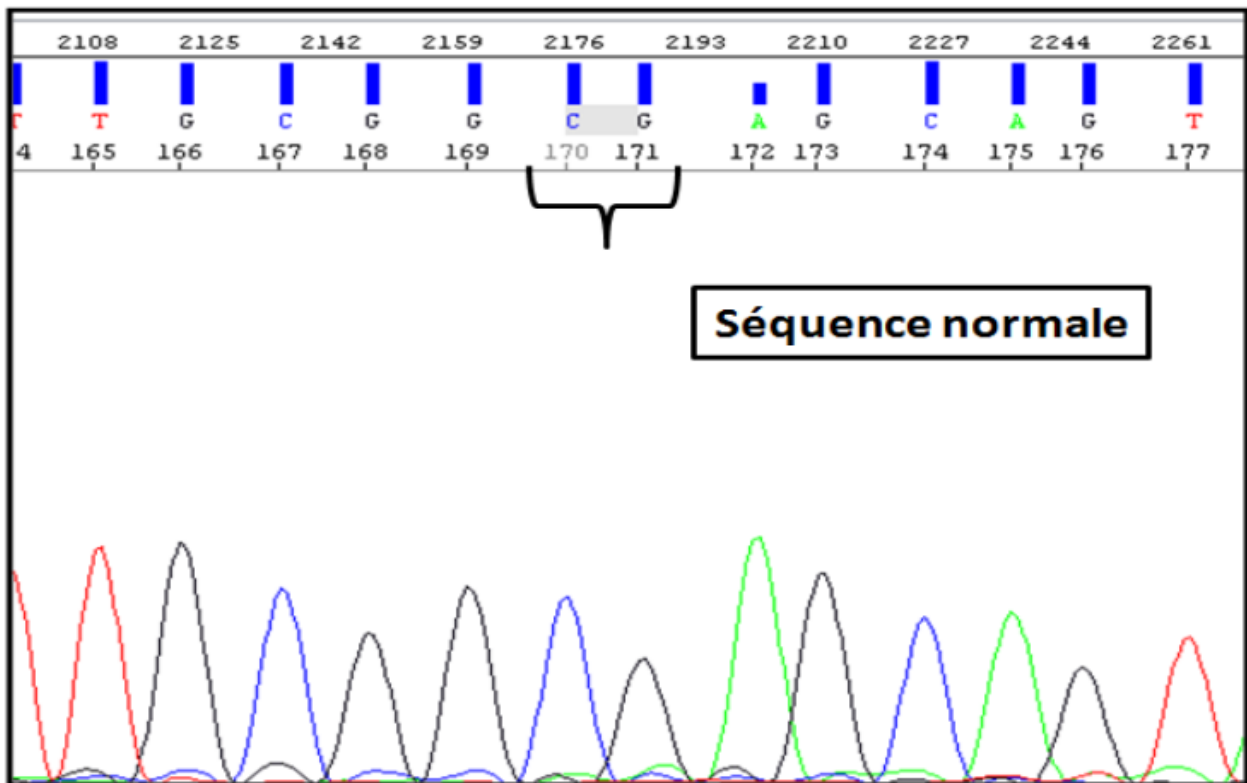


Figure 64 : Electrophérogramme de l'exon 6 du gène XPA de la séquence des patients négatifs=sans mutation (séquence normale).

c) Récapitulatif des résultats de biologie moléculaire :

Dans notre série : 19 patients (51,4%) étaient du groupe génétique XPC et 8 patients (21,6%) étaient du groupe génétique XPA. (Figure : 65).

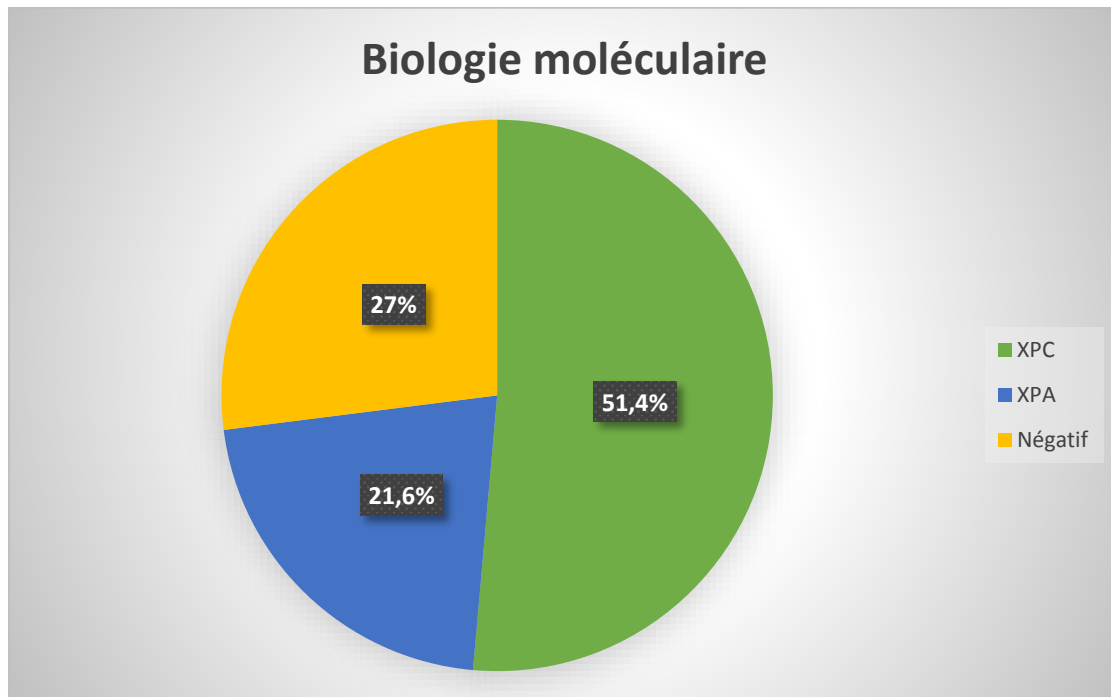


Figure 65 : Répartition des patients en fonction du résultat de la biologie moléculaire. (Négatif = absence de mutation des gènes XPC et XPA).

## 2. Numération de la formule sanguine (NFS) :

10 patients (27%) de notre série avaient une anémie hypochrome microcytaire ferriprive.

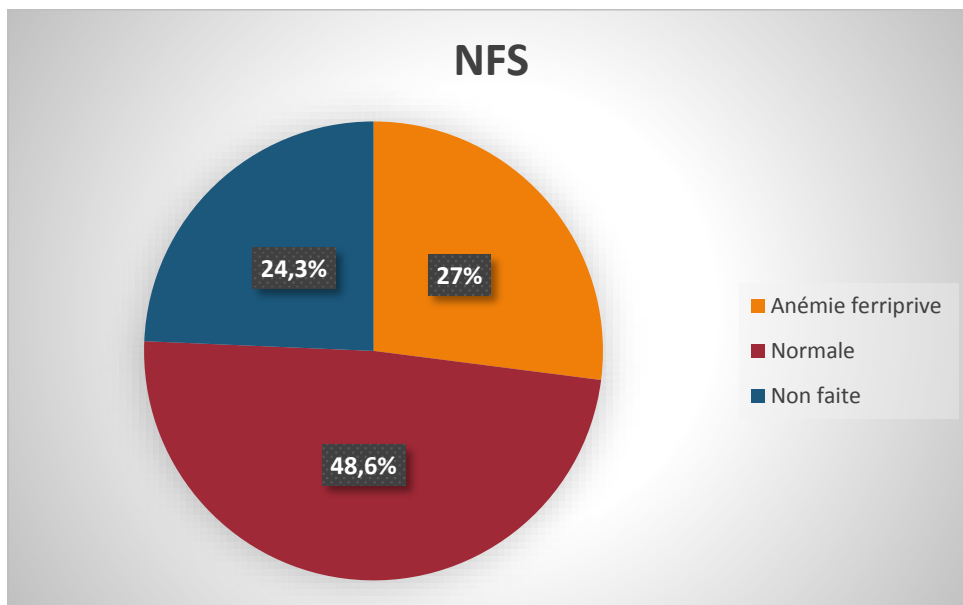


Figure 66 : Répartition des patients en fonction du résultat de l'hémogramme.

## 3. Dosage de la vitamine D :

23 patients (62,2%) de notre série avaient une carence en vitamine D.

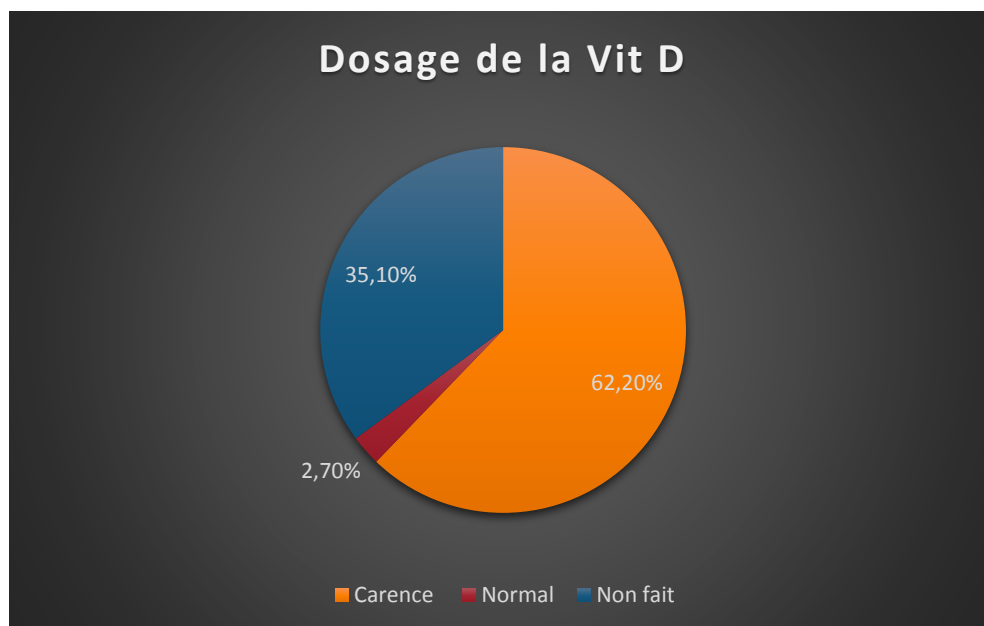


Figure 67 : Répartition des patients en fonction du résultat du dosage de la vitamine D.

#### 4. Echographie cervicale :

L'échographie cervicale a été réalisée :

- Pour les patients chez qui l'examen clinique systématique de la loge thyroïdienne trouve une anomalie : palpation d'un nodule/d'un goitre.
- Dans le cadre d'un bilan d'extension d'une tumeur maligne, une échographie cervicale a été demandée.

Les résultats de l'échographie cervicale sont comme suit :

- Goitre multi-hétéronodulaire chez 7 patients (18,9%) : 3 patients avaient un goitre multi-hétéronodulaire classé TIRADS 3 / 4 patients avaient un goitre multi-hétéronodulaire classé TIRADS 4.
- Echographie cervicale sans anomalie chez 5 patients (13,5%).
- Echographie cervicale non réalisée chez 25 patients (67,6%).

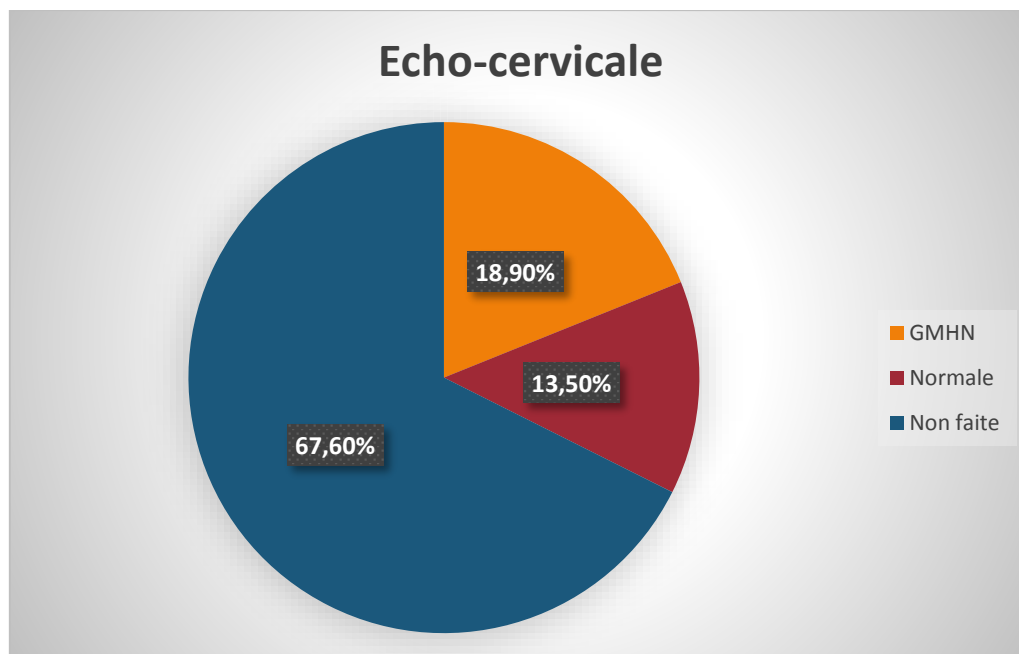


Figure 68 : Répartition des patients en fonction du résultat de l'échographie.

**D. Tableau récapitulatif des caractéristiques cliniques et génétiques :**

Patient (code)	Sexe M/ F	Age du Patient (ans)	consanguinité	Age des premiers symptômes (mois)	Age du Diagnostic de XP (ans)	Age de la 1ère tumeur maligne (ans)	Manifestations cliniques					XPC/ XPA/ Nég.
							Lésions cutanées	Kc cut.	Photoph.	Tm. ocul	neuro	
XP01	M	10	2ème D	24	3	-	+	-	+	-	-	XPC
XP02	F	12	1er D	18	2	7	+	+	+	+	-	XPC
XP03	F	28	1er D	96	14	14	+	+	+	+	+	XPA
XP04	M	22	2ème D	24	9	9	+	+	+	+	-	XPC
XP05	M	20	1er D	9	1	-	+	-	+	-	-	XPA
XP06	M	13	-	8	1,5	3,5	+	+	+	-	-	XPC
XP07	F	44	1er D	54	16	18	+	+	+	-	-	Nég.
XP08	M	8	2ème D	12	2	-	+	-	+	-	-	XPC
XP09	F	66	1er D	240	32	42	+	+	+	-	-	XPC
XP10	F	13	1er D	12	4	4	+	+	+	-	-	XPC
XP11	M	11	2ème D	19	3	7	+	+	+	-	-	XPC
XP12	M	17	-	144	15	-	+	-	+	-	-	Nég.
XP13	F	8	1er D	24	6	6	+	+	+	-	-	XPC
XP14	F	15	1er D	24	13	13	+	+	+	-	-	XPC
XP15	F	9	1er D	9	2	6	+	+	+	-	-	XPC
XP16	F	26	1er D	168	15	19	+	+	+	-	-	Nég.
XP17	M	5	1er D	12	2	4	+	+	+	-	-	XPC
XP18	M	19	1er D	2	4	4	+	+	+	-	+	XPA
XP19	F	12	1er D	3	2	-	+	-	+	-	-	XPA
XP20	F	24	-	6	14	14	+	+	+	-	+	XPA
XP21	F	22	2ème D	24	5	5	+	+	+	-	-	Nég.

XP22	F	19	-	24	10	12	+	+	+	+	-	XPC
XP23	F	29	1 <sup>er</sup> D	216	27	-	+	-	+	-	-	Nég.
XP24	F	33	-	6	3	14	+	+	+	+	+	XPA
XP25	F	31	-	2	1	10	+	+	+	-	+	XPA
XP26	M	24	1 <sup>er</sup> D	60	12	18	+	+	+	+	-	XPC
XP27	M	5	2 <sup>ème</sup> D	18	3	-	+	-	+	-	-	XPC
XP28	M	10	2 <sup>ème</sup> D	18	5	5	+	+	+	-	-	XPC
XP29	M	28	1 <sup>er</sup> D	48	21	21	+	+	+	+	-	Nég.
XP30	F	28	1 <sup>er</sup> D	12	17	-	+	-	+	-	+	XPA
XP31	M	11	-	36	8	-	+	-	+	-	-	Nég.
XP32	M	17	-	9	4	8	+	+	+	+	-	Nég.
XP33	F	4	1 <sup>er</sup> D	12	4	-	+	-	+	-	+	XPC
XP34	F	46	-	264	33	33	+	+	+	+	-	Nég.
XP35	M	20	1 <sup>er</sup> D	60	17	17	+	+	+	+	-	Nég.
XP36	F	5	2 <sup>ème</sup> D	30	3	5	+	+	+	-	-	XPC
XP37	M	18	-	72	13	15	+	+	+	-	-	XPC

Tableau 13 : Caractéristiques cliniques et génétiques des 37 patients de notre série :

(Sexe : M=masculin ;

F=féminin / **consanguinité** : 1<sup>er</sup> D=consanguinité de 1<sup>er</sup> degré ; 2<sup>ème</sup> D= consanguinité de 2<sup>ème</sup> degré ; - = pas de notion de consanguinité / **âge de la 1<sup>ère</sup> tumeur maligne** : - = le patient n'a pas développé de tumeur maligne / **manifestations cliniques** : + = manifestation présente ; - = manifestation absente / **Kc cut.** = tumeurs cutanées malignes / **Tm ocul** = tumeurs oculaires / **Photoph** = photophobie / **neuro** = atteinte neurologique / **Nég** = absence de mutation des deux gènes XPC et XPA.

Remarque :

- La patiente XP09 a une délétion commune des deux nucléotides T et G touchant l'exon 9 du gène XPC : c.1643\_1644delTG, p.Val548AlafsX25 à l'état hétérozygote. Pour le reste des patients du groupe XPC la délétion T et G touchant l'exon 9 du gène XPC est homozygote.
- La patiente XP03 est décédée.

## II. Etude analytique :

Grâce à l'intégration logicielle (logiciel R), on a étudié le lien entre les caractéristiques épidémiologiques – cliniques et le groupe génétique retrouvé à l'étude moléculaire :

- Les résultats de la corrélation entre : le sexe – l'origine géographique – la consanguinité – âge de début de la maladie – âge du diagnostic de la maladie – âge de l'apparition de la 1<sup>ère</sup> tumeur maligne – le phototype – les tumeurs cutanées bénignes – les tumeurs cutanées malignes (nombre/type histologique/localisation) – manifestations oculaires et le résultat de l'étude génétique (XPC ou XPA) n'ont pas révélé d'association significative :  $p > 0,05$ .
- Par contre, la corrélation s'est révélée significative entre : la survenue d'une réaction aigue suite à une exposition solaire – la prédilection des lentigines au niveau des régions photoexposées – l'atteinte neurologique et le résultat de l'étude génétique (XPC ou XPA) :  $p < 0,05$ .

### 1. Corrélation entre la survenue de réaction aigue à l'exposition solaire et le résultat de l'étude génétique :

La corrélation entre la survenue de réaction aigue après exposition solaire et le groupe génétique a montré que, les patients XPA étaient plus exposés à faire ce type d'atteinte par rapport au groupe XPC :  $p = 0,000$ .

### 2. Corrélation entre la localisation des lentigines et le résultat de l'étude génétique :

Contrairement à la survenue de réaction aigue au soleil, la prédilection de lentigines au niveau des régions photoexposées était retrouvée de façon significative chez les patients XPC :  $p = 0,002$ .

### 3. Corrélation entre l'atteinte neurologique et le résultat de l'étude génétique :

L'atteinte neurologique était retrouvée de façon significative chez les patients XPA :  $p = 0,001$ .

### 4. Tableau de la corrélation génotype - phénotype :

**Tableau 14 : Corrélation génotype - phénotype significative chez les patients XP de notre série.**

Caractéristiques cliniques		Groupe génétique		La valeur P
		XPC	XPA	
Réaction aigue à l'exposition solaire	Oui	2 (10,5%)	7 (87,5%)	0,000
	Non	17 (89,5%)	1 (12,5%)	
Lentigines au niveau des régions photoexposées	Oui	17 (89,5%)	2 (25%)	0,002
	Non	2 (10,5%)	6 (75%)	
Atteinte neurologique	Oui	1 (5,3%)	6 (75%)	0,001
	Non	18 (94,7%)	2 (25%)	

# DISCUSSION

Le Xeroderma Pigmentosum (XP) est une génodermatose, rare et handicapante qui se manifeste par des altérations cutanées et oculaires photo-induites et des cancers cutanées (3). A ces manifestations s'associe parfois une atteinte neurologique (3). Cette pathologie est liée à un défaut dans les gènes du système de réparation par excision-r synth se des nucléotides (nucleotide excision repair, NER) pour les sept premiers groupes génétiques (A-G), et à une anomalie des gènes de la transcription pour le huitième groupe (Xeroderma Pigmentosum variant, XPV) (3).

Quelques équipes marocaines se sont intéressées à l'analyse moléculaire chez les patients XP. L'équipe du laboratoire de génétique moléculaire humaine de l'Institut Pasteur et de la Faculté de médecine de Casablanca en collaboration avec le service de Dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Rochd et le laboratoire de génomique et d'oncogénétique biomédicale de l'Institut Pasteur de Tunis, ont réalisé une étude dont le but était de déterminer la fréquence de la mutation XPC la plus commune et de décrire les caractéristiques cliniques des patients marocains atteints de XP (119). En 2017, cette équipe a décrit le profil génétique des patients marocains XPA (120). Une autre étude réalisée à Rabat par l'équipe du centre de génétique humaine de la Faculté de médecine et de pharmacie en collaboration avec le département de génétique médicale de l'Institut national de la santé et le Centre national de référence en néonatalogie et nutrition a déterminé la fréquence des porteurs de la mutation récurrente hétérozygote c.1643\_1644delTG du gène XPC chez le nouveau-n  marocain et a estimé la prévalence de XP dans la population marocaine (38). Cette même équipe a détecté une nouvelle mutation jamais décrite auparavant au niveau de l'exon 9 du gène XPC (121). L'étude moléculaire de Soufir et ses collaborateurs portée sur 66 familles XP non apparentées de différents pays notamment des pays du Maghreb y compris le Maroc, avait comme objectif de caractériser le spectre des mutations chez ces patients XP (4).

Le but de notre étude dans un premier temps, était de définir le profil mutationnel des patients XP non apparentés du Nord-est du Maroc. La connaissance de ces mutations est importante pour le conseil génétique des patients atteints de XP, dans notre pays, et leurs proches, pour instaurer une prise en charge précoce et réduire la morbidité et la mortalité liée à cette maladie.

Dans un deuxième temps, nous avons essayé de corréler le génotype au phénotype afin de voir si dans notre contexte le type de complémentation influence les manifestations cliniques chez nos patients XP, ayant comme objectif l'établissement de stratégie de prise en charge en fonction de la sévérité phénotypique.

## I. Etude descriptive :

### A. Profil épidémiologique :

#### 1. Les caractéristiques sociodémographiques :

##### a) Sexe :

Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie autosomique récessive non liée au sexe, elle affecte théoriquement les deux sexes de manière égale. Dans notre série, le sex-ratio (masculin/féminin) était de 0,85 avec une légère prédominance féminine.

**Tableau 15 : comparaison du sex-ratio de notre série avec le sex-ratio d'autres séries.**

Le sex-ratio de notre série est proche de celui retrouvé dans la littérature.

Série	Sex-ratio (masculin/féminin)
Notre série	0,85
Série du CHU Ibn Rochd, Casablanca (122)	0,85
Série du CHU Ibn Sina, Rabat (123)	0,83
Série du CHU Mohammed VI, Marrakech (124)	1,32
Série algérienne (125)	1,1
Série tunisienne (126)	0,7
Série égyptienne (127)	0,71
Série de l'Arabie Saoudite (128)	1,1
Série du Yémen (129)	1,5
Etude de Soufir (4)	0,8
Série de Kraemer (8)	1,17

b) Habitat=lieu de résidence :

73% de nos patients habitaient dans un milieu urbain, ce qui doit normalement faciliter leur prise en charge et leur accessibilité aux soins, mais dans notre contexte la plupart des structures sanitaires ne sont pas organisées et préparées à accueillir les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum et assurer leur suivi.

Par contre, dans la série du CHU Ibn Rochd, Casablanca, 85% des patients habitaient dans un milieu rural, ce qui signifie un éloignement des structures sanitaires (122).

c) Origine géographique :

La plupart de nos patients (94,6%) provenaient de la région du Nord-Est du Maroc avec une prédominance de la ville de Fès et ses environs (37,84%). Ceci pourrait être expliqué par la localisation du CHU HASSAN II DE FES au niveau de cette région.

d) Profession - situation scolaire :

Tous les patients (100%) de notre série étaient sans profession, et la plupart de nos patients (40,5%) n'étaient pas scolarisés.

Les caractéristiques de la maladie, les mesures préventives et thérapeutiques qu'elle entraîne se traduisent par de grandes difficultés d'intégration scolaire pour les plus jeunes, puis professionnelles pour les adultes, par l'impossibilité de réaliser un grand nombre d'activités communes avec le reste de la société. Cela entraîne également de grands changements dans l'organisation familiale (39).

e) Niveau socio-économique :

La plupart de nos patients (70,3%) avaient un niveau socio-économique bas. Cela rejoint la série du CHU Mohammed VI, Marrakech où le niveau socio-économique était bas chez 72% des cas (124). Dans la série du CHU Ibn Rochd, Casablanca, tous les patients étaient issus de familles avec un niveau socio-économique défavorable (122). Par conséquent, les patients et leurs familles vont confronter le coût élevé de

la photoprotection stricte. De plus, la chronicité de la maladie et la répétition des soins conduisent à un épuisement financier.

## 2. Facteurs de risque :

### a) Consanguinité :

La consanguinité est reconnue comme une pratique matrimoniale qui décide du sort des redistributions géniques à travers les générations. En effet, la consanguinité augmente la fréquence des homozygotes dans la population (130). Une association significative a été observée entre un taux de consanguinité très élevé et l'incidence des affections de santé dans la population, surtout celle des pathologies autosomiques récessives (130).

Le Maroc est l'un des pays méditerranéens où les mariages consanguins sont culturellement favorisés. Il fait partie intégrante de la vie culturelle et sociale du pays (131, 132, 133).

La consanguinité et la grande taille des familles sont caractéristiques des pays du Maghreb dont le Maroc. Ces facteurs donnent plus de chance à une maladie autosomique récessive, comme le Xeroderma Pigmentosum, pour s'exprimer.

**Tableau 16 : comparaison du taux de consanguinité de notre série avec le taux de consanguinité d'autres séries.**

Série	Consanguinité
Notre série	73%
Série du CHU Ibn Rochd, Casablanca (122)	92%
Série du CHU Ibn Sina, Rabat (123)	91%
Série du CHU Mohammed VI, Marrakech (124)	68%
Série algérienne (125)	94,73%
Série tunisienne (126)	97%
Série égyptienne (127)	100%
Série du Yémen (129)	95%
Série de Kraemer (8)	31%

Le taux élevé de consanguinité dans les pays du Maghreb et du Moyen-Orient, explique la prévalence élevée de Xeroderma Pigmentosum dans ces pays. 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.

b) Cas similaire dans la famille :

La présence d'un cas similaire ou plus dans la famille a été retrouvée chez 45,9% de nos patients ; alors que dans la série du CHU Ibn Rochd, Casablanca (122) a été retrouvée chez 15% des patients et dans la série du CHU Ibn Sina, Rabat (123) chez 22% des cas.

La présence d'un cas similaire (XP) ou plus dans la famille est un facteur de risque qui va permettre au médecin de poser aisément et de façon précoce le diagnostic de la maladie.

## **B. Profil clinique :**

### **1. Age des premiers symptômes / âge du diagnostic de la maladie / âge de la 1<sup>ère</sup> tumeur maligne :**

La moyenne d'âge de début de la maladie chez nos patients était de 4 ans avec des extrêmes allant de 2 mois jusqu'à 22 ans et la moyenne d'âge du diagnostic de la maladie chez nos patients était de 9,36 ans avec des extrêmes allant de 1 an jusqu'à 33 ans. On remarque qu'il y a un décalage entre l'âge de début de la maladie et l'âge du diagnostic de la maladie : Les patients consultent tardivement, ce qui peut être dû à une méconnaissance de la pathologie et de son évolution dramatique ; chez 32,43% des patients de notre série le diagnostic de XP est posé au stade de tumeur maligne, d'où l'importance d'une sensibilisation auprès des médecins et de la population sur l'intérêt du diagnostic précoce et du suivi médical.

Dans notre série, la moyenne d'âge d'apparition de la 1<sup>ère</sup> tumeur maligne était de 12,35 ans avec des extrêmes allant de 3,5 ans jusqu'à 42 ans. Dans les pays ensoleillés comme le Maroc, la protection antisolaire est difficilement obtenue et elle est instaurée tardivement à cause du retard diagnostic et de la méconnaissance de la pathologie. Ces facteurs jouent un rôle dans la survenue précoce des tumeurs.

**Tableau 17 : comparaison entre les moyennes d'âge dans différentes séries de la littérature.**

Série	moyenne d'âge d'apparition des premiers symptômes	moyenne d'âge d'apparition de la 1 <sup>ère</sup> tumeur maligne
Notre série	49,16 mois (2 mois - 22ans)	12,35 ans (3,5 ans - 42 ans)
Etude de Soufir (4)	42 mois	-
Série du CHU Ibn Rochd, Casablanca (122)	2 ans (2 mois - 2,5 ans)	7,7 ans (3 mois - 21 ans)
Série du CHU Mohammed VI, Marrakech (124)	-	5,9 ans (2 ans - 13 ans)
Série algérienne (125)	16,5 mois (2 mois - 36 mois)	-
Série du Yémen (129)	9,5 mois (3mois - 4 ans)	7 ans (4 ans - 25 ans)
Série de Kraemer (8)	1 an - 2 ans	8 ans

## **2. Manifestations cutanées :**

### **a) Lésions cutanées :**

Dans notre série : tous les patients (100%) avaient une photosensibilité, une poïkilodermie et une xérodermie. 64,9% avaient des lentigines localisées au niveau des régions photoexposées, 24,3% de nos patients ont développé une réaction aigue à l'exposition solaire et 56,8% ont développé des kératoses actiniques. De même, dans la série algérienne (125) : tous les patients (100%) avaient une photosensibilité, une poïkilodermie et une xérodermie.

Dans la série du CHU Ibn Rochd, Casablanca (122) : 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%), un état poïkilodermique dans 30 cas (25%), des kératoses actiniques dans 8 cas, et des lésions vésiculobulleuses dans 10 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%).

Dans l'étude de Soufir (4) : une photosensibilité était présente dans 100% des cas, la poïkilodermie était présente dans 92% des cas, une xérodermie dans 94% des cas, une atrophie cutanée dans 77% des cas et des télangiectasies dans 74% des cas.

### **b) Tumeurs cutanées malignes :**

Dans notre série : 73% des patients ont développé des tumeurs cutanées malignes.

Dans la série du CHU Ibn Rochd, Casablanca (122) : Les tumeurs cutanées malignes étaient présentes chez 80% des patients. Dans l'étude de Soufir (117) : Les tumeurs cutanées malignes étaient présentes chez 71% des patients.

Des séries maghrébines (134,135) : rapportent un taux élevé de tumeurs cutanées malignes variant entre 80 et 100%. Alors que cette fréquence n'est que de 45% selon la plus grande revue de la littérature rapportée par Kraemer (8).

Ce taux élevé de tumeurs cutanées malignes dans nos séries marocaines et dans les séries maghrébines peut être expliqué par le fait que dans les pays ensoleillés du Maghreb en général et au Maroc en particulier, la protection antisolaire est difficilement obtenue et elle est instaurée tardivement à cause d'un retard du diagnostic et d'une méconnaissance de la pathologie. S'ajoute à cela, Le coût élevé de la photoprotection stricte, en particulier pour les patients pauvres, et l'absence de dépistage dermatologique régulier. Tous ces facteurs conduisent à la prolifération de tumeurs de grande taille, rendant les stratégies thérapeutiques difficiles et assombrissant le pronostic.

### **3. Manifestations ophtalmologiques :**

La photophobie est le signe le plus constant et le plus précoce (67,68). Dans notre série, Tous les patients (100%) avaient une photophobie. Dans une série algérienne (125) comme dans notre série : tous les patients (100%) avaient une photophobie. Dans l'étude de Soufir (4) : une photophobie était présente dans 81% des cas.

Les différentes manifestations oculaires dans notre série (voir tableau : 10) sont rapportées dans la littérature (71) et touchent essentiellement le segment antérieur. La portion postérieure de l'œil (cristallin, choroïde et rétine) est protégée des UV par les structures antérieures.

La gravité des manifestations oculaires est généralement corrélée à celle de l'atteinte cutanée Ainsi l'œil, exposé aux UV, est altéré et il y a un risque de développement de tumeurs oculaires malignes. (67,68). Dans notre série, 27% des patients ont développé des tumeurs oculaires malignes. Dans la série du CHU Ibn

Rochd, Casablanca (122), les tumeurs oculaires étaient présentes chez 25,3% des patients. Des séries maghrébines (134,135) rapportent un taux de tumeurs oculaires malignes avoisinant 25%. Alors que dans la série de Kraemer (86), le taux de tumeurs oculaires était plus faible estimé à 11%.

#### **4. Répartition des tumeurs malignes en fonction de leur localisation et leur type histologique :**

Le nombre total des tumeurs malignes chez les patients de notre étude est de 309 tumeurs malignes réparties comme suit :

a) Répartition des tumeurs malignes en fonction du type histologique :

Nous avons rapporté 245 carcinomes basocellulaires (79,3%) ; 40 carcinomes épidermoïdes (12,9%) et 24 mélanomes (7,8%). Dans notre série on note une prédominance des carcinomes basocellulaires ce qui concorde avec les données de la littérature (56, 57,59).

b) Répartition des tumeurs malignes en fonction de leur localisation :

Dans notre série la Localisation faciale est prédominante avec (91,6%) des tumeurs malignes au niveau de la face. Ceci rejoint les données de la littérature (43,58).

On trouve les mêmes résultats dans les séries suivantes :

- Dans la série du CHU Ibn Rochd, Casablanca (122) : les tumeurs malignes touchent essentiellement le visage.
- Dans la série de Kraemer (8) : 97% des tumeurs malignes se trouvent au niveau de la face, la tête et nuque.
- Dans la série de l'Arabie Saoudite (128) : la localisation faciale est la plus commune.

## **5. Atteinte neurologique :**

Des troubles neurologiques ont été observés chez 18,9% des patients de notre série. Dans la littérature la fréquence de l'atteinte neurologique varie entre 14 et 40% (43, 72,73).

Chez les 7 patients qui présentaient des troubles neurologiques 6 patients (85%) ont un retard des acquisitions mentales ce qui concorde avec les résultats de la littérature (42).

## **6. Pathologies ou manifestations cliniques associées :**

Dans notre série :

- 6 patients avaient un retard staturopondéral, 1 patiente avait un hypogonadisme hypogonadotrope et 1 patient présentait une ectopie testiculaire : ces associations pathologiques ont été décrites dans la littérature (3).
- Une patiente avait des lésions tissulaires au niveau des 2 seins avec au sein gauche une tumeur phyllode. L'association de cette lésion avec le XP a été décrite chez une patiente dans la série de l'Arabie Saoudite au niveau du sein droit (128).
- Une patiente avait des signes sur l'électromyogramme en faveur d'une amyotrophie spinale cette association ou coexistence est possible puisque les 2 pathologies (XP et amyotrophie spinale) ont le même mode de transmission autosomique récessive et les mêmes facteurs de risque notamment la consanguinité.

## **C.Paraclinique :**

### **1.Résultat de l'étude moléculaire :**

La technique de PCR-séquençage a révélé que la mutation non-sens (c.682C>T, p.Arg228X) siégeant au niveau du gène XPA était présente chez 21,6% (n=8) des patients XP de notre série, à l'état homozygote. Tandis que la délétion commune des 2 nucléotides T et G touchant l'exon 9 du gène XPC (c.1643\_1644delTG ou p.Val548Ala fsX25) a été objectivée chez 51,4% (n=19) des patients, 18 à l'état homozygote et 1 à l'état hétérozygote. Chez la patiente hétérozygote, une autre mutation devrait être recherchée pour parler d'une hétérozygotie composée.

L'étude moléculaire de Soufir et ses collaborateurs portée sur 66 familles non apparentées de différents pays notamment des pays du Maghreb a montré que 85% des patients avaient des mutations au niveau du gène XPC, parmi eux 87% ont partagé la mutation (c.1643\_1644delTG). Cependant, 12% des patients XP présentaient des mutations dans le gène XPA avec une fréquence de la mutation (c.682C> T) de 87, 5% (4).

Dans une série algérienne, la mutation XPA (c.682C> T) était présente chez 2 patients sur 19 (10,5%) et la mutation XPC (c. 1643 1644delTG) a été identifiée chez 17 patients sur 19 (89,5%) à l'état homozygote (125).

La mutation XPC (c. 1643 1644delTG) a été estimée responsable de XP chez 71% des patients marocains dans une étude réalisée au CHU de Casablanca (119). Une autre étude réalisée au sein du même CHU, portant sur les patients XP avec atteinte neurologique a révélé la présence de la mutation non-sens (c.682C> T) à l'état homozygote au niveau du gène XPA chez 78% des patients (120).

La fréquence de la mutation XPA avait déjà été décrite en Afrique du Nord, mais celle-ci est plus courante au Japon (4,59).

La mutation commune XPC à l'état homozygote (c.1643\_1644delTG) a été décrite en Afrique du Nord et principalement chez des patients provenant de la Tunisie, trois patients d'Italie, d'Égypte et d'Afrique respectivement (45, 91, 136, 137,138). Dans une étude, deux patients hétérozygotes composés (XP132BE et XP30BE) étaient originaires des États-Unis et du Honduras (137).

Malgré l'hétérogénéité génétique, la mutation la plus retrouvée au Maroc est c.1643\_1644delTG au niveau du gène XPC. L'intérêt du diagnostic moléculaire réside dans la prise en charge précoce des patients à la phase préclinique, mais aussi le dépistage des porteurs asymptomatiques, pour diminuer la fréquence d'hétérozygotie et l'incidence du XP par un planning familial ciblé.

Dans ce contexte, tous les patients et leurs proches ont bénéficié d'un conseil génétique en fonction des résultats de l'étude moléculaire.

## **2. Numération de la formule sanguine (NFS) :**

27% des patients de notre série avaient une anémie hypochrome microcytaire ferriprive. L'anémie carencielle chez les patients XP est rapportée dans la littérature (3). Un bilan biologique répété est souhaitable chez les patients XP à cause de l'évolution fatale de la plupart des patients avec apparition d'énormes tumeurs, surinfection et dénutrition.

## **3. Dosage de la vitamine D :**

62,2% des patients de notre série avaient une carence en vitamine D. La carence en vitamine D expliquée par la photoprotection stricte peut avoir un impact sur le déroulement de la croissance chez l'enfant (85,86). La prise de vitamine D est indispensable, elle constitue un traitement adjuvant à la photoprotection (105).

#### **4. Goitre multi-hétéronodulaire retrouvé à l'échographie cervicale :**

18,9% des patients de notre étude avaient un goitre multi-hétéronodulaire. Les pathologies thyroïdiennes associées au Xeroderma Pigmentosum n'ont été que rarement étudiées. Une étude de 1999 publiée par le centre hospitalier de Tripoli avait rapporté un cas de goitre et un cas de carcinome folliculaire de la thyroïde. Plus récemment, une étude française publiée par l'équipe de Sarasin en 2012 a trouvé que sur 31 patients atteints d'XP C, six avaient une anomalie thyroïdienne (5 goitres multinodulaires et 1 adénocarcinome). L'échographie cervicale n'était cependant pas systématique.

Une étude tunisienne, rapporte une fréquence importante des anomalies thyroïdiennes dans le XP. Elle a aussi la particularité de rapporter cette association chez des patients XP autres que du groupe C (139).

Notre étude comme dans l'étude tunisienne, semble montrer la pertinence de réaliser une échographie cervicale systématique chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum. Des études de plus grand effectif sont nécessaires pour confirmer cette indication.

## **II. Etude analytique :**

L'étude de la corrélation entre le génotype et le phénotype (corrélation significative  $p < 0,05$ ) dans notre série a mis en évidence que l'atteinte neurologique et la survenue de réaction aigue après exposition solaire étaient significativement plus fréquentes chez les patients du groupe XPA. Par contre, la prédilection de lentigines au niveau des régions photoexposées était retrouvée de façon significative chez les patients du groupe XPC. Ces résultats rejoignent les données de la littérature notamment l'étude de Fassihi et al. et l'étude de Zhou et al. qui se sont intéressées à l'étude de la corrélation génotype-phénotype au cours de XP (80, 140,141).

### **1. Atteinte neurologique :**

L'atteinte neurologique significative chez le groupe XPA peut être expliquée par le fait que La protéine XPA agit dans les 2 voies NER : GG-NER et TC-NER alors que la protéine XPC est propre à la voie GG-NER. L'absence d'anomalie neurologique chez les patients XPC nous laisse déduire que la voie de réparation couplée à la transcription du système NER intacte est nécessaire pour la protection neuronale (143).

Une patiente de notre série faisant partie du groupe XPC avait une atteinte neurologique à type de retard des acquisitions mentales. Cette association a été rapportée par l'étude de Khan et al. chez 2 patients du groupe XPC (142). Les hypothèses possibles expliquant les anomalies neurologiques chez ces patients pourraient être liées à l'héritage simultané d'autres gènes pathogènes ou pourrait résulter d'autres effets modificateurs de gènes ; plutôt que l'influence du gène XPC lui-même.

## **2. Réaction aigue à l'exposition solaire :**

Zhou et al ont expliqué que cette différence entre les groupes XPA et XPC par rapport aux réactions aigues au soleil, peut être due au fait que les cellules XPC sont défectueuses dans la réparation du génome global (GGR), l'un des deux sous-voies du NER. Cependant, lorsque les deux sous-voies : GGR et la voie de réparation couplée à la transcription sont atteintes dans les cellules XPA, la protection contre les effets des radiations ultraviolets aigus est perdue (141).

## **3. Age de début de la maladie :**

Dans notre étude, on n'a pas trouvé de différence significative ( $p > 0,05$ ) entre les patients XPA et XPC concernant l'âge de début de la maladie. Contrairement à la littérature où on décrit un âge plus précoce de déclaration de la maladie chez les XPA (80,140). Ceci pourrait être expliqué par le faible échantillonnage de notre série.

## **4. Prévalence des tumeurs cutanées malignes :**

Dans l'étude de Fassihi la prévalence des tumeurs cutanées malignes était plus élevée chez les patients XPC par rapport aux patients XPA, cela pourrait être expliqué par le fait de la précocité de déclaration de la maladie chez les XPA conduisant ainsi à une photoprotection précoce prévenant ainsi la survenue de tumeurs cutanées (44). Cette différence n'a pas été retrouvée ( $p > 0,05$ ) dans notre étude, cela est peut-être dû au retard de consultation des parents et l'instauration tardive des mesures de photoprotection du fait de la méconnaissance de cette pathologie.

## **5. L'atteinte oculaire :**

Dans la littérature, l'atteinte oculaire lors du XP est variable selon les groupes de complémentation, à type de photophobie, conjonctivite, kératite, entropion, ectropion ou tumeurs oculaires. Les groupes XPC et XPA ont un risque plus élevé de développer ce type d'atteinte par rapport au groupe XPE (80). On en sait très peu sur l'étiologie de ces problèmes de surface oculaire et il n'existe aucune étude sur le contrôle du cycle cellulaire, la réplication de l'ADN ou la réponse aux dommages de l'ADN dans les cellules de la surface oculaire (80). Dans notre étude, les résultats rejoignent celles de la littérature sans différence de sévérité de l'atteinte oculaire quel que soit le groupe génétique : XPC ou XPA.

# CONCLUSION

# ET PERSPECTIVES

Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie très hétérogène par sa présentation clinique et cellulaire du fait d'une hétérogénéité génétique, elle regroupe des manifestations dermatologiques et oculaires avec un risque élevé de néoplasies cutanéomuqueuses, l'atteinte neurologique est parfois rapportée. Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie autosomique récessive, ce qui explique sa relative fréquence dans les régions où il y a une forte consanguinité ainsi que la taille des familles qui est importante comme dans notre contexte. La prise en charge doit être précoce et globale, médicale et sociale avec un suivi régulier pour réduire la morbidité et la mortalité.

Au cours de notre travail, les altérations des deux gènes XPA et XPC responsables de la maladie Xeroderma pigmentosum dans un échantillon de 37 patients appartenant à 33 familles non apparentées ont été caractérisées, révélant 19 cas XPC (51,4%) et 8 cas XPA (21,6%).

Après avoir comparé nos résultats avec ceux rapportés dans différentes études des populations voisines, nous avons constaté qu'il était intéressant d'élargir l'effectif de la population étudiée pour appuyer nos résultats.

Lors de notre étude, nous avons également constaté que le diagnostic de cette pathologie héréditaire reposait sur les signes cliniques souvent au stade très avancé en absence de tous tests biologiques ou génétiques. Les données moléculaires que nous venons d'évoquer sont de nature à attirer l'attention sur la nécessité de les intégrer comme une analyse de routine surtout chez les familles à risque, afin de permettre un diagnostic précoce.

L'étude de la corrélation entre le génotype et le phénotype dans notre série a mis en évidence que l'atteinte neurologique et la survenue de réaction aigue après exposition solaire étaient significativement plus fréquentes chez les patients du groupe XPA. Par contre, la prédilection de lentigines au niveau des régions photoexposées était retrouvée de façon significative chez les patients du groupe XPC.

A travers ce travail, nous voulons souligner certaines recommandations :

- La méconnaissance de la pathologie explique en partie le diagnostic tardif ce qui limite l'efficacité de la prise en charge, d'où l'intérêt d'une éducation et d'une sensibilisation auprès de la population et des médecins.
- Les mesures de photoprotection strictes et le caractère défigurant des néoplasies cutanée et oculaire impliquent une PEC psychologique de ces malades.
- L'ensoleillement de notre pays, le niveau socio-économique bas des malades, la fréquence élevée des mariages consanguins, l'absence de traitement curatif et le pronostic sombre de cette maladie nécessitent la réduction de la survenue de nouveaux cas par le planning familial ciblé, le conseil génétique et l'identification des hétérozygotes.
- La réalisation de réseaux pluridisciplinaires comprenant des : médecins généralistes, pédiatres, généticiens, dermatologues, ophtalmologues, neurologues, psychiatres... semble nécessaire, afin de permettre une meilleure prise en charge des patients et de leurs proches.
- Mettre l'accent sur l'intérêt du diagnostic précoce de la maladie notamment anténatal. Cela va permettre la prévention des complications chez ces patients tout en insistant sur une instauration précoce des mesures de photoprotection.
- Notre étude semble montrer la pertinence de réaliser une échographie cervicale systématique dans le Xeroderma Pigmentosum. Des études de plus grand effectif sont nécessaires pour confirmer cette indication.
- Faciliter l'accès aux soins.
- Programmer des campagnes de sensibilisation sur : les risques des mariages consanguins.
- Instaurer un programme national de prise en charge des maladies rares.

De cette étude, nous recommandons vivement l'utilisation initiale de l'analyse ciblant les 2 mutations récurrentes dans notre contexte pour le diagnostic de Xeroderma Pigmentosum. L'analyse par séquençage nouvelle génération, de l'ensemble des gènes XP devrait être réalisée chez les patients ne présentant pas ces 2 mutations comme c'est le cas de 10 des patients de notre série.

Le niveau élevé de consanguinité et la grande taille des familles avec plus d'un frère affecté ainsi que le taux élevé de tumeurs cutanées malignes, fournissent une démonstration claire que la maladie est un problème de santé majeur. La disponibilité d'un simple test de dépistage peut grandement faciliter le conseil génétique et l'identification des hétérozygotes chez les familles à risque et aider à la prise en charge précoce des patients atteints. D'autant plus, ce test de dépistage reste de loin moins coûteux à la santé publique par rapport au coût de la prise en charge de la maladie et de ses complications.

# RESUMES

## **RESUME :**

**Rapporteur :** professeur Bouguenouch Laila

**Auteur :** Alami Marrouni Chaymae

**Titre :** Les aspects génétiques et cliniques de Xeroderma Pigmentosum :

Expérience du CHU HASSAN II de Fès (à propos de 37 cas).

**Mots clés :** Xeroderma Pigmentosum – Système NER – XPC – XPA – Corrélation génotype/phénotype – Population Marocaine.

### **Introduction :**

Le Xeroderma Pigmentosum (XP) est une génophotodermatose rare et handicapante, caractérisée par une hypersensibilité aux rayons ultraviolets (UV), due à des altérations de la voie de réparation par excision–resynthèse de nucléotides pour les sept premiers groupes génétiques (A–G), et à une anomalie des gènes de la transcription pour le huitième groupe (Xeroderma Pigmentosum variant, XPV). Cette affection (XP) se manifeste par des altérations cutanées et oculaires photo induites et des cancers cutanés qui peuvent apparaître dès l'enfance. A ces manifestations s'associe parfois une atteinte neurologique.

Sa transmission sur le mode autosomique récessif explique sa relative fréquence dans les pays où la consanguinité est élevée et la taille des familles est grande, tels que les pays du Maghreb et du Moyen–Orient.

Les différents groupes génétiques correspondent à des tableaux cliniques de sévérité variable.

Les gènes XPC et XPA sont décrits comme les plus fréquemment mutés chez les patients XP dans les pays du Maghreb dont le Maroc.

Malgré les grandes avancées dans la compréhension pathogénique, l'évolution est souvent dramatique en l'absence de mesures préventives précoces et adéquates.

La prise en charge des patients atteints de Xeroderma Pigmentosum est lourde ; elle est essentiellement préventive (photoprotection). La thérapie génique qui est encore au stade de la recherche, représente un espoir.

### **Objectifs de l'étude :**

- Préciser le profil épidémiologique, clinique et génétique de nos patients. Notre étude génétique s'est focalisée sur l'exploration des mutations des gènes XPC et XPA qui semblent les plus fréquentes dans notre contexte.
- Etudier le lien entre le groupe génétique (génotype) retrouvé à l'étude moléculaire et les particularités cliniques (phénotype) chez les patients de notre série atteints de Xeroderma Pigmentosum : corrélation génotype-phénotype.
- Dresser une liste des principales mutations propres à notre population.
- Comparer les résultats de notre étude avec à ceux de la littérature.
- Promouvoir la recherche fondamentale dans ce domaine.

### **Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective - transversale, descriptive et analytique menée sur une durée de 4ans et demi : de Janvier 2017 à Juin 2021 ; portant sur 37 cas appartenant à 33 familles non apparentées, atteints de Xeroderma Pigmentosum et qui ont été colligés au service de génétique médicale et d'oncogénétique du CHU HASSAN II de Fès en collaboration avec le service de dermatologie du CHU HASSAN II de Fès. Au cours de notre travail, on a exploré les 2 mutations qui semblent les plus fréquentes dans notre contexte : la mutation non-sens (c.682C> T, p.Arg228X) siégeant au niveau du gène XPA et une délétion des deux paires de bases (c.1643 1644delTG, p.Val548AlafsX25) au niveau du gène XPC par la technique de biologie moléculaire PCR-séquençage. Par la suite, on a analysé la relation entre les mutations trouvées et les particularités symptomatiques et évolutives.

### **Résultats :**

Au cours de notre travail, les altérations des deux gènes XPA et XPC responsables de la maladie Xeroderma pigmentosum dans un échantillon de 37 patients appartenant à 33 familles non apparentées ont été caractérisées, révélant 19 cas XPC (51,4%) ; 8 cas XPA (21,6%) et 10 cas négatifs (27%).

L'étude de la corrélation entre le génotype et le phénotype dans notre série a mis en évidence que l'atteinte neurologique et la survenue de réaction aigue après exposition solaire étaient significativement plus fréquentes chez les patients du groupe XPA. Par contre, la prédilection de lentigines au niveau des régions photoexposées était retrouvée de façon significative chez les patients du groupe XPC.

### **Conclusion :**

Les résultats obtenus ont révélé que la mutation du gène XPC (c.1643 1644delTG, p.Val548AlafsX25) est la cause majeure du Xeroderma Pigmentosum dans notre population.

La conception d'une méthode simple pour permettre le diagnostic moléculaire précis et précoce chez les nouveau-nés, afin d'instaurer des mesures de photoprotection avant les manifestations cliniques. Cela pourrait également faciliter le conseil génétique pour les familles à risque et faciliter le dépistage des porteurs asymptomatiques pour diminuer la fréquence d'hétérozygotie ainsi la fréquence de Xeroderma Pigmentosum.

## **ABSTRACT :**

**Rapporteur :** Professor Bouguenouch Laila

**Author :** Alami Marrouni Chaymae

**Title :** The genetic and clinical aspects of Xeroderma Pigmentosum :

Experience of CHU HASSAN II of Fez (about 37 cases).

**Keywords :** Xeroderma Pigmentosum – NER system – XPC – XPA – Genotype/phenotype correlation – Moroccan population.

### **Introduction :**

Xeroderma Pigmentosum (XP) is a rare and disabling genophotodermatosis characterized by hypersensitivity to ultraviolet (UV) radiation due to alterations in the nucleotide excision–resynthesis repair pathway for the first seven genetic groups (A–G) , and an anomaly in the transcription genes for the eighth group (Xeroderma Pigmentosum variant, XPV). This condition (XP) is manifested by photo–induced skin and ocular alterations and skin cancers that can appear from childhood. These manifestations are sometimes associated with neurological damage.

Its transmission in the autosomal recessive mode explains its relative frequency in countries where consanguinity is high and the size of families is large, such as the countries of the Maghreb and the Middle East.

The different genetic groups correspond to different clinical aspects.

The XPC and XPA genes are described as the most frequently mutated in XP patients in the Maghreb countries including Morocco.

Despite major advances in pathogenic understanding, the evolution is often dramatic in the absence of early and adequate preventive measures.

The management of patients with Xeroderma Pigmentosum is heavy ; it is essentially preventive (photoprotection). Gene therapy, which is still at the research stage, represents hope.

**Objectives of the study :**

- To Specify the epidemiological, clinical and genetic profile of our patients. Our genetic study focused on exploring the mutations of the XPC and XPA genes which seem to be the most frequent in our context.
- To study the link between the genetic group (genotype) found in the molecular study and the clinical characteristics (phenotype) in our series of patients with Xeroderma Pigmentosum: genotype–phenotype correlation.
- List the main mutations specific to our population.
- Compare the results of our study with those in the literature.
- To promote basic research in this field.

**Materials and methods :**

This is a retrospective, descriptive and analytical cross–sectional study conducted over a period of 4.5 years: from January 2017 to June 2021; involving 37 cases belonging to 33 unrelated families, affected by Xeroderma Pigmentosum and which were collected in the medical genetics and oncogenetics department of the HASSAN II University Hospital of Fez in collaboration with the dermatology department of the HASSAN II University Hospital in Fez. During our work, we explored the 2 mutations which seem to be the most frequent in our context : the nonsense mutation (c.682C> T, p.Arg228X) located at the level of the XPA gene and a deletion of two base pairs (c.1643 1644delTG, p.Val548AlafsX25) at the level of the XPC gene by the molecular biology technique PCR–sequencing. Subsequently, the relationship between the mutations found and the symptomatic and evolutionary features was analysed.

**Results :**

In our work, alterations in the two genes XPA and XPC responsible for Xeroderma pigmentosum disease in a sample of 37 patients belonging to 33 unrelated families were characterised, revealing 19 XPC cases (51.4%) ; 8 XPA cases (21.6%) and 10 negative cases (27%).

The study of the correlation between genotype and phenotype in our series showed that neurological involvement and the occurrence of acute reaction after sun exposure were significantly more frequent in patients of the XPA group. On the other hand, the predilection of lentigines in the photoexposed areas was significantly found in the XPC group.

**Conclusion :**

The results obtained revealed that the XPC gene mutation (c.1643 1644delTG, p.Val548AlafsX25) is the major cause of Xeroderma Pigmentosum in our population.

The design of a simple method to allow accurate and early molecular diagnosis in newborns, in order to initiate photoprotection measures before clinical manifestations. This could also facilitate genetic counselling for families at risk and facilitate screening of asymptomatic carriers to decrease the frequency of heterozygosity and thus the frequency of Xeroderma Pigmentosum.

## ملخص

**المشرف:** الأستاذة بوكروش ليلي.

**المؤلف:** علمي مروني شيماء.

**العنوان:** الجوانب الوراثية والسرييرية لمرض جفاف الجلد المصطبغ: تجربة المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس (ب) صدد 37 حالة).

**الكلمات المفتاحية:** مرض جفاف الجلد المصطبغ - نظامNER - المورثة XPC - المورثةXPA - ارتباط النمط الوراثي بالمظهر الخارجي - ساكنة المغرب.

### مقدمة:

يعتبر مرض جفاف الجلد المصطبغ أحد الأمراض الوراثية النادرة المنتمية إلى مجموعة الجلادات الوراثية، و الذي يتميز بحساسية عالية للأشعة فوق البنفسجية، بسبب خلل في نظام اصلاح الحمض النووي الريبوزي ناقص الأوكسجين بالنسبة للمجموعات الوراثية السبع الأولى (A-G)، و الى خلل في الجينات الناسخة بالنسبة للنموذج البديلXPV. تتجلى اعراض المرض في ظهور أضرار على مستوى الجلد والعين، ناهيك عن سرطانات الجلد التي قد تظهر في سن مبكرة (منذ الطفولة). ينضاف الى هذه الأعراض في بعض الأحيان خلل في الجهاز العصبي.

انتقال هذا المرض الصبغي اللاجنسي بطريقة متنحية، يفسر انتشاره المرتفع نسبيا في البلدان التي تتميز بنسب عالية من زواج الأقارب وكبر حجم العائلات مثل دول المغرب العربي والشرق الأوسط. تتوافق مختلف المجموعات الوراثية مع مظاهر سريرية متفاوتة الخطورة.

تعتبر المورثتين XPC و XPA الأكثر تحورا عند مرضى جفاف الجلد المصطبغ بدول المغرب العربي بما في ذلك المغرب.

على الرغم من التقدم الكبير في فهم الفيزيولوجيا المرضية، فإن تطور المرض غالبا ما يكون دراماتيكي في غياب تدابير وقائية مبكرة وكافية.

تدبير مرضى جفاف الجلد المصطبغ صعب، فهو بالأساس وقائي (الوقاية من اشعة الشمس).

يمثل العلاج الجيني الذي لا يزال في مرحلة البحث، أملا للمرضى في المستقبل.

### أهداف الدراسة:

تحديد السمات الوبائية والسرييرية والوراثية لمرضانا. ركزت دراستنا الجينية على استكشاف طفرات المورثتين

XPC و XPA الأكثر شيوعا في سياقنا.

دراسة الرابط بين المجموعة الوراثية المحصل عليها في الدراسة الجزيئية والخصائص السرييرية للمرضى في سلسلتنا.

وضع قائمة للطفرات الرئيسية الخاصة بساكنتنا.

مقارنة نتائج دراستنا بنتائج المؤلفات والمقالات العلمية المتوفرة.

تشجيع البحث العلمي في هذا المجال.

### طرق ومعدات :

دراسة بأثر رجعي -مقطعية عرضية، وصفية وتحليلية، أجريت على مدى أربع سنوات ونصف من يناير 2017 إلى يونيو 2021، لسلسلة من 37 مريضا ينتمون الى 33 عائلة غير مترابطة يعانون من مرض جفاف الجلد المصطبغ، تم رصدهم في وحدة علم الوراثة الطبية بالتعاون مع مصلحة امراض الجلد بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس. خلال دراستنا قمنا باستكشاف طفرتين اكثر شيوعا في سياقنا: (c.682C> T, p.Arg228X) الموجودة على مستوى المورثة XPA و(c.1643 1644delTG, p.Val548AlafsX25) الموجودة على المورثة XPC بواسطة التقنية البيولوجيا الجزيئية التسلسلية ، ثم بعد ذلك قمنا بتحليل العلاقة بين الطفرات و الاعراض السريرية و الطابع التطوري لمرضانا

### نتائج الدراسة :

أظهرت نتائج دراستنا، أن 19 مريضا (51,4 %) ينتمون الى المجموعة الوراثية XPC و 8 من مرضانا (21,6 %) ينتمون الى المجموعة الوراثية XPA

أظهرت دراسة الارتباط بين النمط الوراثي والمظهر الخارجي في سلسلتنا، أن الضرر العصبي و حدوث تفاعل حاد بعد التعرض لأشعة الشمس كانا أكثر تواترا بشكل ملحوظ عند مرضى المجموعة الوراثية XPA. بينما، تم العثور على ميل النمش على مستوى المناطق المعرضة لأشعة الشمس بشكل ملحوظ عند مرضى المجموعة الوراثية XPC.

### خاتمة:

أظهرت نتائج دراستنا أن الطفرة (c.1643 1644delTG, p.Val548AlafsX25) الموجودة على مستوى المورثة XPC هي السبب الرئيسي لمرض جفاف الجلد المصطبغ عند ساكنتنا .

تصميم طريقة بسيطة للسماح بالتشخيص الجزيئي الدقيق والمبكر عند الأطفال حديثي الولادة من أجل الوقاية والحماية من أشعة الشمس قبل ظهور الأعراض السريرية، وكذا تسهيل الاستشارة الوراثية الطبية للعائلات المعرضة للإصابة بمرض جفاف الجلد المصطبغ، إضافة الى نقص حالات اختلاف الاقتران وبالتالي النقص من تردد المرض.

# ANNEXE

## XERODERMA PIGMENTOSUM :

### Fiche d'exploitation N° :

Numéro d'identification du patient : IP :

Numéro du dossier :

Numéro de téléphone :

#### **A) Données générales sur le patient :**

Sexe : M  F

Age :

Habitat / lieu de résidence : →

: → milieu rural  milieu urbain

Origine géographique : →

Profession : → oui  non

→ Si oui : veuillez la préciser :

Situation scolaire : → non scolarisé :

: → scolarisé :

: → arrêt de scolarisation :

: → n'a pas encore atteint l'âge de scolarisation :

Niveau socio-économique : bas  moyen  élevé

Adhérence à une association des enfants de la lune : → oui  non

: → si oui : préciser la date d'adhérence :

Et les services fournis par l'association :

Couverture sociale : → oui  non

→ Si oui : veuillez la préciser :

**Remarque :**

**B) Données familiaux :**

Père : → profession :

Mère : → profession :

Consanguinité : → oui  non

: → si oui : 1<sup>er</sup> degré  2<sup>ème</sup> degré

Cas similaire dans la famille : → oui  non

: → si oui : préciser le lien de parenté :

Arbres généalogiques :

**Remarque :**

**C) Clinique :**

Age des premiers symptômes : veuillez les préciser :

Age du diagnostic de la maladie :

Age de l'apparition de la première tumeur maligne :

Préciser « le phototype » du patient :

1-atteinte cutanée :

→ Signes fonctionnels :

Photosensibilité

Réaction aigue à l'exposition solaire

Prurit

→ Examen clinique :

Xérodermie

Poikilodermie

Lentigines : généralisées

: localisées au niveau des régions photo exposées

Tumeurs bénignes : - Nævus  Verrue  Kératose séborrhéique

- Kératoacanthome  Angiome rubis
- Botriomycome  hémangiome  Xanthogranulome juvénile

Lésions précancéreuses et tumeurs malignes :

- Kératoses actiniques
  - CBC  CE  mélanome
  - Autres tumeurs cutanées malignes : sarcome  lymphome cutané
- CBC : Nombre :  
: Siège :  
: Description clinique :
- CE : nombre :  
: Siège :  
: Description clinique :
- Mélanome : Nombre :  
: Siège :  
: Description clinique :

2-atteinte oculaire :

Photophobie  conjonctivite  ptérygion  ectropion  entropion  Blépharite

kératite  opacification de la cornée  Tumeurs oculaires

Tumeurs oculaires : Nombre : Siège : Type histologique :

Autres manifestations oculaires :

3-atteinte neurologique : → oui  non

→ Si oui : préciser : retard des acquisitions mentales  syndrome pyramidal

syndrome cérébelleux  syndrome extrapyramidal  hyporéflexie/aréflexie

Troubles sensitifs  dysarthrie  microcéphalie acquise  surdité neurosensorielle

Ataxie  autres :

4-atteinte ORL : → oui  non

→ si oui : préciser :

5-associations avec :

Néoplasies internes : → oui  non

: → si oui : préciser :

Syndrome de Cockayne : → oui  non

Trichothiodystrophie : → oui  non

6-pathologies ou manifestations cliniques associées au Xeroderma Pigmentosum :

Retard staturo-pondéral  Rachitisme  Anomalies de la dentition

Hypogonadisme  Ectopie testiculaire/Cryptorchidie

Autres :

**Remarque :**

**D) Paraclinique :**

→ biologie moléculaire : mutation XPC  mutation XPA  absence de mutation

→ bilan biologique :

→ bilan radiologique :

**Remarque :**

**E) Evolution :**

Décès : → oui  non

→ Si oui : préciser : Date du décès :

: Cause du décès :

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 = Kaposi M. Xeroderma pigmentosum. Wien : Medizinische Jahrbücher; 1882. p. 619—33.
- 2 = Crocker HR. Three cases of xeroderma pigmentosum (Kaposi) or atrophoderma pigmentosum. Med Chir Trans 1884 ; 67:169—88.
- 3 = M. Zghal, B. Fazaa, S. Abdelhak, M. Mokni. Xeroderma pigmentosum. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 145, Issue 11. 2018. Pages 706–722, ISSN 0151–9638. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.004>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963818305519>).
- 4 = Soufir N, Ged C, Bourillon A, Austerlitz F, Chemin C, Sary A, Armier J, Pham D, Khadir K, Roume J, Hadj–Rabia S, Bouadjar B, Taieb A, de Verneuil H, Benchiki H, Grandchamp B, Sarasin A. A prevalent mutation with founder effect in xeroderma pigmentosum group C from north Africa. J Invest Dermatol. 2010 Jun;130(6):1537–42. doi: 10.1038/jid.2009.409. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20054342.
- 5 = Fazaa B, Kamoun MR. Xeroderma pigmentosum [Xeroderma pigmentosum]. Ann Dermatol Venereol. 2003 Jan;130(1 Pt 1):69–73. French. PMID: 12605166.
- 6 = Chapitre 6 – Peau et annexes cutanées. Editor(s): Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne–Marie Courtot, Damien Schoëvaërt, Lucie Tosca. Embryologie et Histologie Humaines. Elsevier Masson. 2016. Pages 121–142. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73779-4.00006-8>.
- 7 = Elaine N. MARIEB, Katja HOEHN, Adaptation française : Sophie DUBÉ. E La peau, les os et les muscles : Le système tégumentaire.in : Anatomie et physiologie humaine. 8ème édition© ÉDITIONS DU RENOUVEAU PÉDAGOGIQUE INC. (ERPI) ; 2010.p.170.
- 8 = Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma Pigmentosum: Cutaneous, Ocular, and Neurologic Abnormalities in 830 Published Cases. Archives of Dermatology. 1 févr 1987;123(2):241 50.

- 9 = Kaposi M. Lupus erythematosus. In: Hebra H, Kaposi M, editors; Tay W, translator. On diseases of the skin including the exanthemata. 1875. IV. London: The New Sydenham Society; 1880. pp. 14–37.
- 10 = De Sanctis C, Cacchione A. L'idiozia xerodermica. Riv Sper Freniatr Med Leg Alien Ment 1932;56:269–92.
- 11 = Neisser A. Ueber das 'Xeroderma pigmentosum' (Kaposi): Lioderma essentialis cum melanosi et telangiectasia. Vierteljahrschr Dermatol Syphil. 1883;10:47–62. doi: 10.1007/BF01833443.
- 12 = Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. Nature 1968;218:652.
- 13 = Cleaver JE. Xeroderma pigmentosum: variants with normal DNA repair and normal sensitivity to ultraviolet light. J Invest Dermatol. 1972 Mar;58(3):124–8. doi: 10.1111/1523-1747.ep12538913. PMID: 5013606.
- 14 = De Weerd-Kastelein EA, Keijzer W, Bootsma D. Genetic heterogeneity of xeroderma pigmentosum demonstrated by somatic cell hybridization. Nat New Biol. 1972 Jul 19;238(81):80–3. doi: 10.1038/newbio238080a0. PMID: 4505415.
- 15 = Ramsay CA, Coltart TM, Giannelli F: Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum: Report of the first successful case. Lancet 2: 1109–1112, 1974
- 16 = Arase S, Kozuka T, Tanaka K, Ikenaga M, Takebe H. A sixth complementation group in xeroderma pigmentosum. Mutat.Res. 1979;59:143–146.
- 17 = Keijzer W, Jaspers NG, Abrahams PJ, Taylor AM, Arlett CF, Zelle B, et al. A seventh complementation group in excision-deficient xeroderma pigmentosum. Mutat.Res. 1979;62:183–190.
- 18 = Westerveld A, Hoeijmakers JH, van Duin M, de Wit J, Odijk H, Pastink A, Wood RD, Bootsma D. Molecular cloning of a human DNA repair gene. Nature. 1984 Aug 2–8;310(5976):425–9. doi: 10.1038/310425a0. PMID: 6462228.

- 19 = Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL (1988) Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *New England Journal of Medicine* 318: 1633–1637.
- 20 = Cavallini, B., Huet, J., Plassat, JL. et al. A yeast activity can substitute for the HeLa cell TATA box factor. *Nature* 334, 77–80 (1988).  
<https://doi.org/10.1038/334077a0>
- 21 = Weber, C. A., Salazar, E. P., Stewart, S. A., & Thompson, L. H. (1988). Molecular cloning and biological characterization of a human gene, ERCC2, that corrects the nucleotide excision repair defect in CHO UV5 cells. *Molecular and cellular biology*, 8(3), 1137–1146. <https://doi.org/10.1128/mcb.8.3.1137-1146.1988>
- 22 = Tanaka K, Miura N, Satokata I, Miyamoto I, Yoshida MC, Satoh Y, Kondo S, Yasui A, Okayama H, Okada Y. Analysis of a human DNA excision repair gene involved in group A xeroderma pigmentosum and containing a zinc–finger domain. *Nature*. 1990 Nov 1;348(6296):73–6. doi: 10.1038/348073a0. PMID: 2234061.
- 23 = Weeda, G., van Ham, R. C., Masurel, R., Westerveld, A., Odijk, H., de Wit, J., Bootsma, D., van der Eb, A. J., & Hoeijmakers, J. H. (1990). Molecular cloning and biological characterization of the human excision repair gene ERCC–3. *Molecular and cellular biology*, 10(6), 2570–2581.  
<https://doi.org/10.1128/mcb.10.6.2570-2581.1990>
- 24 = Legerski, R., Peterson, C. Expression cloning of a human DNA repair gene involved in xeroderma pigmentosum group C. *Nature* 359, 70–73 (1992).  
<https://doi.org/10.1038/359070a0>
- 25 = Schaeffer L, Roy R, Humbert S, Moncollin V, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, Chambon P, Egly JM. DNA repair helicase: a component of BTF2 (TFIIH) basic transcription factor. *Science*. 1993 Apr 2;260(5104):58–63. doi: 10.1126/science.8465201. PMID: 8465201.

- 26 = MacInnes MA, Dickson JA, Hernandez RR, Learmonth D, Lin GY, Mudgett JS, Park MS, Schauer S, Reynolds RJ, Strniste GF, et al. Human ERCC5 cDNA-cosmid complementation for excision repair and bipartite amino acid domains conserved with RAD proteins of *Saccharomyces cerevisiae* and *Schizosaccharomyces pombe*. *Mol Cell Biol*. 1993 Oct;13(10):6393-6402.
- 27 = Sijbers AM, de Laat WL, Ariza RR, Biggerstaff M, Wei YF, Moggs JG, Carter KC, Shell BK, Evans E, de Jong MC, Rademakers S, de Rooij J, Jaspers NG, Hoeijmakers JH, Wood RD. Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease. *Cell*. 1996 Sep 6;86(5):811-22. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80155-5. PMID: 8797827.
- 28 = Masutani C, Kusumoto R, Yamada A, Dohmae N, Yokoi M, Yuasa M, Araki M, Iwai S, Takio K, Hanaoka F. The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase eta. *Nature*. 1999 Jun 17;399(6737):700-4. doi: 10.1038/21447. PMID: 10385124.
- 29 = Johnson RE, Kondratyck CM, Prakash S, Prakash L. hRAD30 mutations in the variant form of xeroderma pigmentosum. *Science*. 1999 Jul 9;285(5425):263-5. doi: 10.1126/science.285.5425.263. PMID: 10398605.
- 30 = Kraemer, K. H., Patronas, N. J., Schiffmann, R., Brooks, B. P., Tamura, D., & DiGiovanna, J. J. (2007). Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience*, 145(4), 1388-1396. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.020>
- 31 = Volker M, Moné MJ, Karmakar P, van Hoffen A, Schul W, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, van Driel R, van Zeeland AA, Mullenders LH. Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo. *Mol Cell*. 2001 Jul;8(1):213-24. doi: 10.1016/s1097-2765(01)00281-7. PMID: 11511374.

- 32 = Bernerd, F., Asselineau, D., Sarasin, A., & Magnaldo, T. (2001). Reconstruction in vitro de peau de patients atteints de xeroderma pigmentosum. *Médecine/sciences*, 17(12), 1330–1332. doi:10.1051/medsci/200117121330.
- 33 = Cleaver JE. Xeroderma pigmentosum: the first of the cellular caretakers. *Trends Biochem Sci.* 2001 Jun;26(6):398–401. doi: 10.1016/s0968-0004(01)01833-3. PMID: 11406414.
- 34 = Bootsma D, Kraemer KH, Cleaver JJ (2001) Hoeijmakers nucleotide excision repair syndromes : xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. In : Sly W, Valle D, Scriver AB (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw–Hill Book Co, New York, pp 245–274.
- 35 = Morice–Picard F, Cario–André M, Rezvani H, Lacombe D, Sarasin A, Taïeb A. New clinico–genetic classification of trichothiodystrophy. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2020—30.
- 36 = Gharbi MR. *Le xeroderma pigmentosum*. Tunis : Editions SAGEP ; 1980.
- 37 = Zghal M, Fazaa B, Mokhtar I, Sarasin A, Nishigori C, Takebe H, et al. *Le xeroderma pigmentosum et ses particularités en Tunisie*. In: *Journées dermatologiques de Paris*. Paris : Masson; 1997. p. 134.
- 38 = Doubaj Y, Laarabi F–Z, Chafai Elalaoui S, Barkat A, Sefani A. Carrier frequency of the recurrent mutation c.1643\_1644delTG in the XPC gene and birth prevalence of the xeroderma pigmentosum in Morocco. *J Dermatol.* 2012 ; 39(4):382–4.
- 39 = Haute autorité de santé(HAS), xeroderma pigmentosum (argumentaire), FIMARAD.20octobre2021. disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/fimarad\\_pnd\\_xp\\_argumentaire\\_v3\\_29092021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/fimarad_pnd_xp_argumentaire_v3_29092021.pdf)
- 40 = Bootsma D, Kraemer KH, Cleaver JE. Nucleotide excision repair syndromes: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. In: Vogestein B, Kizler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw–Hill; 1998. p. 245—73.

- 41 = Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C, et al. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol*. oct 2017;44(10):1087-96.
- 42 = Krasikova Y, Rechkunova N, Lavrik O. Nucleotide Excision Repair: From Molecular Defects to Neurological Abnormalities. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2021;22(12):6220.
- 43 = Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma Pigmentosum. 2003 Jun 20 [Updated 2016 Sep 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/>
- 44 = Heinz WT, Lutz E, Odilia P, Susanne F. Xeroderma pigmentosum patients from the Federal Republic of Germany: decrease in post-UV colony-forming ability in 30 xeroderma pigmentosum fibroblast strains quantitatively correlated with decrease in DNA-incising capacity. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985;109:277–80.
- 45 = Chavanne F, Broughton BC, Pietra D, Nardo T, Browitt A, Lehmann AR, et al. Mutations in the XPC gene in families with xeroderma pigmentosum and consequences at the cell, protein, and transcript levels. *Cancer Res* 2000;60:1974–82.
- 46 = Cleaver JE. Excision repair its bacterial beginnings. *DNA Repair* 2003;2:1273–5.
- 47 = Yuasa M, Masutani C, Eki T, Hanaoka F. Genomic structure, chromosomal localization and identification of mutations in the xeroderma pigmentosum variant (XPV) gene. *Oncogene* 2000;19:4721–8.
- 48 = Inui H, Oh KS, Nadem C, Ueda T, Khan SG, Metin A, et al. Xeroderma pigmentosum-variant patients from America, Europe, and Asia. *J Invest Dermatol* 2008;128:2055–68.
- 49 = Fassihi H. Spotlight on 'xeroderma pigmentosum'. *Photochem Photobiol Sci* .2013;12:78–84.

- 50 = Ateenyi-Agaba C, Dai M, Le Calvez F, Katongole-Mbidde E, Smet A, Tommasino M, et al. TP53 mutations in squamous-cell carcinomas of the conjunctiva: evidence for UV-induced mutagenesis. *Mutagenesis* 2004;19:399—401.
- 51 = Spatz A, Giglia-Mari G, Benhamou S, Sarasin A. Association between DNA repair-deficiency and high level of p53 mutations in melanoma of xeroderma pigmentosum. *Cancer Res* 2001;61:2480—6.
- 52 = Boonstra A, van Oudenaren A, Baert M, van Steeg H, Leenen PJ, van der Horst GT, et al. Differential ultraviolet-B-induced immunomodulation in XPA, XPC, and CSB DNA repair-deficient mice. *J Invest Dermatol* 2001;117:141—6.
- 53 = Daya-Grosjean L, Sarasin A. UV-specific mutations of the human patched gene in basal cell carcinomas from normal individuals and xeroderma pigmentosum patients. *Mutat Res* 2000;450:193—9.
- 54 = Norgauer J, Idzko M, Panther E, Hellstern O, Herouy Y. Xeroderma pigmentosum. *Eur J Dermatol* 2003;13:4—9.
- 55 = Feller L, Wood NH, Motswaledi MH, Khammissa RA, Meyer M, Lemmer J. Xeroderma pigmentosum: a case report and review of the literature. *J Prev Med Hyg* 2010;51:87—91.
- 56 = Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol* 1994;130:1018—21.
- 57 = Malvey J, Puig S, Martí-Laborda RM. Dermoscopy of skin lesions in two patients with xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol* 2005;152:271—8.
- 58 = Alymlahi E, Dafiri R. Bilateral facial squamous cell carcinoma in an 18-month-old girl with xeroderma pigmentosum. *J Postgrad Med* 2005;51:128—30.
- 59 = Huet-Lamy P, Dereure O, Degavre B, Atlan PY, Guillot B, Guilhou JJ. [Carcinoma of the tongue in xeroderma pigmentosum]. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119:980—2.

- 60 = Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, et al. Kharfi. [Melanoma in xeroderma pigmentosum: 12 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:503—6.
- 61 = Hadj-Rabia S, Oriot D, Soufir N, Dufresne H, Bourrat E, Mallet S, et al. Unexpected extradermatological findings in 31 patients with xeroderma pigmentosum type C. *Br J Dermatol* 2013;168:1109—13.
- 62 = Green WH, Wang SQ, Coggnetta Jr AB. Total-body cutaneous examination, total-body photography, and dermoscopy in the care of a patient with xeroderma pigmentosum and multiple melanomas. *Arch Dermatol* 2009;145:910—5.
- 63 = Haliasos EC, Kerner M, Jaimes N, Zalaudek I, Malvey J, Lanschuetzer CM, et al. Dermoscopy for the pediatric dermatologist, part ii: dermoscopy of genetic syndromes with cutaneous manifestations and pediatric vascular lesions. *Pediatr Dermatol* 2013;30:172—81.
- 64 = Bandyopadhyay R, Nag D, Bandyopadhyay S, Sinha SK. Atypical fibroxanthoma: an unusual skin neoplasm in xeroderma pigmentosum. *Indian J Dermatol* 2012;57:384—6.
- 65 = Sharma S, Deshmukh AD, Bal MM, Chaukar DA, Dcruz AK. Angiosarcoma of the scalp associated with xeroderma pigmentosum. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012;33:126—9.
- 66 = Eugene DW, Joshi KD. Xeroderma pigmentosa a disfiguring disease. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2006;4:78—81.
- 67 = Narang A, Reddy JC, Idrees Z, Injarie AM, Nischal KK. Long-term outcome of bilateral penetrating keratoplasty in a child with xeroderma pigmentosum: case report and literature review. *Eye* 2013;27:775—6.
- 68 = Ramkumar HL, Brooks BP, Cao X, Tamura D, Digiovanna JJ, Kraemer KH, et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of xeroderma pigmentosum: two clinicopathological cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2011;56:348—61.

- 69 = Rizvi SA, Amitava AK, Mehdi G, Sharma R, Alam MS. Orbital amelanotic melanoma in xeroderma pigmentosum: a rare association. *Indian J Ophthalmol* 2008;56:421—3.
- 70 = Benatiya Andaloussi I, Abdellaoui M, Tahri H. Conjunctival melanoma and xeroderma pigmentosum, a rare association. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2012;319:17—21.
- 71 = Ramkumar, H. L., Brooks, B. P., Cao, X., Tamura, D., Digiovanna, J. J., Kraemer, K. H., & Chan, C. C. (2011). Ophthalmic manifestations and histopathology of xeroderma pigmentosum: two clinicopathological cases and a review of the literature. *Survey of ophthalmology*, 56(4), 348-361. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.03.001>
- 72 = Kuru S, Yasuma M, Sakai M, Konagaya M, Moriwaki S. Siblings with xeroderma pigmentosum group A showing mild cutaneous and various neurological manifestations. *Rinsho Shinkeigaku* 2006;46:134—9.
- 73 = Brooks PJ. The case for 8, 5-Cyclopurine-2-Deoxynucleosides as endogenous DNA lesions that cause neurodegeneration in xeroderma pigmentosum. *Neuroscience* 2007;145:1407—17.
- 74 = Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen E, Portin R, Kurki T, Erkin juntti M, et al. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. *Brain* 2008;131(Pt8):1979—89.
- 75 = Kanda T, Oda M, Yonezawa M, Tamagawa K, Isa F, Hanakago R, et al. Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain* 1990;113(Pt4):1025—44.
- 76 = Hadj-Rabia S, Oriot D, Soufir N, Dufresne H, Bourrat E, Mallet S, et al. Unexpected extradermatological findings in 31 patients with xeroderma pigmentosum type C. *Br J Dermatol*. Mai 2013;168(5):1109-13.

- 77 = Kassubek J, Sperfeld A-D, Pinkhardt EH, Unrath A, Müller H-P, Scharffetter-Kochanek K, et al. The Cerebro-Morphological Fingerprint of a Progeroid Syndrome: White Matter Changes Correlate with Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum. *PLoS One*. 21 févr 2012;7(2):e30926.
- 78 = Ueda T, Kanda F, Nishiyama M, Nishigori C, Toda T. Quantitative analysis of brain atrophy in patients with xeroderma pigmentosum group A carrying the founder mutation in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 oct 2017;381:103-6.
- 79 = Hayashi M, Araki S, Kohyama J, Shioda K, Fukatsu R. Oxidative nucleotide damage and superoxide dismutase expression in the brains of xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome. *Brain and Development*. 1 janv 2005;27(1):34-8.
- 80 = Fassihi H, Sethi M, Fawcett H, Wing J, Chandler N, Mohammed S, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *PNAS*. 1 mars 2016;113(9):E1236-45.
- 81 = Imai T, Ishikawa Y, Minami R, Nagaoka M, Okabe M, Kameda K, et al. Delayed central conduction of somatosensory evoked potentials in xeroderma pigmentosum. *Neurology* 1991;41:933-5.
- 82 = Kenyon GS, Booth JB, Prasher DK, Rudge P. Neuro-otological abnormalities in xeroderma pigmentosum with particular reference to deafness. *Brain* 1985;108(Pt3):771-84.
- 83 = Muto A, Matsui A, Saito Y, Iwamoto H, Kaneko K, Masuko K, et al. Laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum. *Brain Dev* 2005;27:598-601.
- 84 = Khatri ML, Bemghazil M, Shafi M, Machina A. Xeroderma pigmentosum in Libya. *Int J Dermatol* 1999;38:520-4.
- 85 = Ali JT, Mukasa Y, Coulson IH. Xeroderma pigmentosum: early diagnostic features and an adverse consequence of photoprotection. *Clin Exp Dermatol*. avr 2009;34(3):442-3.

- 86 = Mohamed A, Bhargava A, Chaurasia S. Vitamin D supplementation in patients with xeroderma pigmentosum [Internet]. Vol. 67, Indian journal of ophthalmology. Indian J Ophthalmol; 2019 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30672507/>
- 87 = Kouatcheu SD, Marko J, Tamura D, Khan SG, Lee CR, DiGiovanna JJ, et al. Thyroid nodules in xeroderma pigmentosum patients: a feature of premature aging. J Endocrinol Invest. 1 juill 2021;44(7):1475-82.
- 88 = Jerbi M, Rekaya MB, Naouali C, Jones M, Messaoud O, Tounsi H, et al. Clinical, genealogical and molecular investigation of the xeroderma pigmentosum type C complementation group in Tunisia. British Journal of Dermatology. 2016;174(2):439-43.
- 89 = Merideth M, Tamura D, Angra D, Khan SG, Ferrell J, Goldstein AM, et al. Reproductive Health in Xeroderma Features of Premature Aging. 2019;134(4):814-9.
- 90 = Sklavos MM, Giri N, Stratton P, Alter BP, Pinto LA. Anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi Anemia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(5):1608-14.
- 91 = Ben Rekaya M, Messaoud O, Talmoudi F, Nouria S, Ouragini H, Amouri A, et al. High frequency of the V548A fs X572 XPC mutation in Tunisia: implication for molecular diagnosis. J Hum Genet 2009;54:426—9.
- 92 = Nishigori C, Moriwaki S, Takebe H, Tanaka T, Imamura S. Gene alterations and clinical characteristics of xeroderma pigmentosum group A patients in Japan. Arch Dermatol 1994;130:191—7.
- 93 = Nishigori C, Zghal M, Yagi T, Imamura S, Takebe H. High prevalence of the point mutation in exon 6 of the xeroderma pigmentosum group A-complementing (XPAC) gene in xeroderma pigmentosum group A patients in Tunisia. Am J Hum Genet 1993;53:1001—6.

- 94 = Messaoud O, Ben Rekaya M, Kefi R, Chebel S, Boughammoura–Bouatay A, Bel HadjAli H, et al. Identification of a primarily neurological phenotypic expression of xeroderma pigmentosum complementation group A in a Tunisian family. *Br J Dermatol* 2010;162:883—6.
- 95 = Matsumura Y, Nishigori C, Yagi T, Imamura S, Takebe H. Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group F in relation to its clinically mild symptoms. *Hum Mol Genet* 1998;7:969—74.
- 96 = Ben Rekaya M, Messaoud O, Mebazaa A, Riahi O, Azaiez H, Kefi R, et al. A novel POLH gene mutation in a xeroderma pigmentosum–V Tunisian patient: phenotype–genotype correlation. *J Genet* 2011;90:483—7.
- 97 = Furniss A. Xeroderma and ichthyosis simplex. *Nurs Mirror Mid–wives J* 1950;91:145.
- 98 = Lynch HT, Anderson DE, Smith Jr JL, Howell JB, Krush AJ. Xeroderma pigmentosum, malignant melanoma, and congenital ichthyosis. A family study. *Arch Dermatol* 1967;96: 625—35.
- 99 = de Feraudy S, Boubakour–Azzouz I, Fraitag S, Berneburg M, Chan L, et al. Diagnosing xeroderma pigmentosum group C by immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol* 2010;32:109—17.
- 100 = Lehmann J, Seebode C, Martens MC, Emmert S. Xeroderma Pigmentosum – Facts and Perspectives. *Anticancer Res.* 2018 Feb;38(2):1159–1164. doi: 10.21873/anticancer.12335. PMID: 29374753.
- 101 = Sun Z, Zhang J, Guo Y, Ni C, Liang J, Cheng R, Li M, Yao Z. Genotype–phenotype correlation of xeroderma pigmentosum in a Chinese Han population [Internet]. Vol. 172, *The British journal of dermatology*. *Br J Dermatol*; 2015 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25256075/>
- 102 = Kondoh M, Ueda M, Nakagawa K, Ichihashi M. Siblings with xeroderma pigmentosum complementation group A with different skin cancer development: importance of sun protection at an early age. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:993—6.

- 103 = Zghal M, Bhourri A, Fauger A, Sayag M. Évolution des lésions photo-induites au cours du XPC en fonction de la qualité de la photoprotection. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:223—4.
- 104 = Dupuy A, Sarasin A. DNA damage and gene therapy of xeroderma pigmentosum, a human DNA repair-deficient disease. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. Volume 776, 2015. Pages 2–8. ISSN 0027–5107. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.08.007>.  
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027510714001444>)
- 105 = Raza N, Ejaz A, Hussain S. Rickets in xeroderma pigmentosum. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:816—8.
- 106 = Larson DM, Cunningham BB. Photodynamic therapy in a teenage girl with xeroderma pigmentosum type C. *Pediatr Dermatol* 2012;29:373—4.
- 107 = Tayeb T, Laure B, Sury F, Lorette G, Goga D. Facial resurfacing with split-thickness skin grafts in xeroderma pigmentosum variant. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39:496—8.
- 108 = Segura S, Puig S, Carrera C, Lecha M, Borges V, Malveyh J. Non-invasive management of non-melanoma skin cancer in patients with cancer predisposition genodermatosis: a role for confocal microscopy and photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:819—27.
- 109 = Saffi J, Agnoletto MH, Guecheva TN. Effect of the antineoplastic drug doxorubicin on XPD-mutated DNA repair deficient human cells. *DNA Repair* 2010;9:40—7.
- 110 = Short J, Price RA, Pratt CB. Bleomycin in xeroderma pigmentosum. *Cancer* 1973;31:449—54.
- 111 = Zghal M, Triki S, Elloumi-Jellouli A, Jbali A, Gargouri H, Benmously R, et al. Contribution of the cryosurgery in the management of xeroderma pigmentosum. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:605—9.

- 112 = Herlin C, Saunière D, Huertas D. Xeroderma pigmentosum: radical therapeutic procedure on the face using artificial skin. *Ann Chir Plast Esthet* 2009;54:594—9.
- 113 = Sakata K, Aoki Y, Kumakura Y, Karasawa K, Nakagawa K, Muta N, et al. Radiation therapy for patients with xeroderma pig mentosum. *Radiat Med* 1996;14:87—90.
- 114 = Rubatto M, Merli M, Avallone G, Agostini A, Mastorino L, Caliendo V, et al. Immunotherapy in Xeroderma Pigmentosum: a case of advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab and a literature review. *Oncotarget*. 25 mai 2021;12(11):1116 21.
- 115 = Hauschild A, Eichstaedt J, Möbus L, Kähler K, Weichenthal M, Schwarz T, et al. Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab. *European Journal of Cancer*. 1 mai 2017;77:84 7.
- 116 = Yarosh D, Klein J, Kibitel J, Alas L, O'Connor A, Cummings B, et al. Enzyme therapy of xeroderma pigmentosum: safety and efficacy testing of T4N5 liposome lotion containing a prokaryotic DNA repair enzyme. *Photodermatol Photoimmunolb Photomed* 1996;12:122—30.
- 117 = GONCALVES-MAIA, Maria et MAGNALDO, Thierry. Genetic therapy of Xeroderma Pigmentosum: analysis of strategies and translation. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2017, vol. 5, no 1, p. 5-17. <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1256770>
- 118 = Encyclopédie Orphanet Grand Public, Le xeroderma pigmentosum. Juin 2008.disponible sur : [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XerodermaPigmentosum-FRfrPub3253v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XerodermaPigmentosum-FRfrPub3253v01.pdf)

- 119 = Senhaji MA, Abidi O, Nadifi S, Benchikhi H, Khadir K, Ben Rekaya M, Eloualid A, Messaoud O, Abdelhak S, Barakat A. c.1643\_1644delTG XPC mutation is more frequent in Moroccan patients with xeroderma pigmentosum. Arch Dermatol Res. 2013 Jan;305(1):53–57. doi: 10.1007/s00403-012-1299-0. Epub 2012 Nov 11. PMID: 23143338.
- 120 = Kindil Z, Senhaji MA, Bakhchane A, Charoute H, Chihab S, Nadifi S, Barakat A. Genetic investigation of XPA gene: high frequency of the c.682C>T mutation in Moroccan XP patients with moderate clinical profile. BMC Res Notes. 2017 Dec 6;10(1):704. doi: 10.1186/s13104-017-3042-6. PMID: 29208038; PMCID: PMC5718079.
- 121 = Doubaj, Y., Smaili, W., Laarabi, F. Z., & Sefiani, A. (2017). A novel frameshift mutation in the XPC gene in a Moroccan patient: a case report. Journal of medical case reports, 11(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1311-6>
- 122 = L. Moussaid, H. Benchikhi, E.H. Boukind, S. Sqalli, N. Mouaki, F. Kadiri, H. Lakhdar. Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc : Etude de 120 malades. Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 131, Issue 1. 2004. Pages 29–33, ISSN 0151–9638, [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(04\)93538-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(04)93538-7).
- 123 = B. Karrakchou, I. Ratbi, A. Sefiani. Diagnostic moléculaire des mutations récurrentes des gènes XPC et XPA chez les patients marocains atteints de xeroderma pigmentosum. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 146, Issue 12, Supplement. 2019. Pages A246–A247. ISSN 0151–9638. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.09.387>.
- 124 = H. Khaldi, M. El Alaoui, O. Hocar, S. Amal. Pronostic des patients porteurs de xeroderma pigmentosum dans un contexte de bas niveau socioéconomique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 146, Issue 12, Supplement. 2019. Page A176. ISSN 0151–9638. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.09.245>.

- 125 = Bensenouci, S., Louhibi, L., De Verneuil, H., Mahmoudi, K., & Saidi-Mehtar, N. (2016). 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*, 2016, 2180946. <https://doi.org/10.1155/2016/2180946>
- 126 = M. Jones, A. Rourou, N. Litaïem, I. Nakouri, M. Zghal, F. Zeglaoui. Profil épidémio-clinique des patients atteints de xeroderma pigmentosum en Tunisie : à propos de 82 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 144, Issue 12, Supplement. 2017. Page S256. ISSN 0151-9638. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.09.420>.
- 127 = Rabie E, Amr K, Zada S, El-Sayed H, El Darouti M, El-Kamah G. Clinical and Mutational Spectrum of Xeroderma Pigmentosum in Egypt: Identification of Six Novel Mutations and Implications for Ancestral Origins. *Genes (Basel)*. 2021 Feb 20;12(2):295. doi: 10.3390/genes12020295. PMID: 33672602; PMCID: PMC7924063.
- 128 = Alwatban L, Binamer Y. Xeroderma pigmentosum at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2017 May-Jun;37(3):240-244. doi: 10.5144/0256-4947.2017.240. PMID: 28578364; PMCID: PMC6150578.
- 129 = Khatri, Mishri Lal. (2021). Xeroderma pigmentosum in Yemen. *International journal of dermatology*. 60. 10.1111/ijd.15395. <https://doi.org/10.1111/ijd.15395>
- 130 = Thompson, M. W., McInnes, R. R. & Willard, H. F., 1991, *Genetics in Medicine*. 5th edn. Saunders, London.
- 131 = Hami, H., Soulaymani, A. & Mokhtari, A., 2006, Endogamy, isonymy and consanguinity in the region of the Gharb-Chrarda-Béni Hssen (Morocco). *Antropo Revista de Antropologia fsica* 11, 223-233. URL : [www.didac.ehu.es/antropo](http://www.didac.ehu.es/antropo).

- 132 = Cherkaoui, M., Baali, A., Larrouy, G., Sevin, A. & Boëtsch, G., 2005, Consanguinity, fertility of couples and mortality of children in the high Atlas population (commons of Anougal and Azgour, Marrakesh, Morocco). *International Journal of Anthropology* 20, 199-206.
- 133 = Talbi, J., Khadmaoui, A., Soulaymani, A. & Chafk, A., 2007, Study of consanguinity in Moroccan population. Influence on the profile of health. *Antropo Revista de Antropologia fsica* 15, 1-11. URL : [www. www.didac.ehu.es/antropo](http://www.didac.ehu.es/antropo).
- 134 = Khatri M, Bemghazil M, Shafi M. Xeroderma pigmentosum in Lybya. *Int J Dermatol* 1999;38:520-4.
- 135 = Bouadjar B, Ait Belkacem F, Daya-Grosjean L. Xeroderma pigmentosum. Etude de 40 malades algériens. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123: 303-6.
- 136 = Li L, Bales ES, Peterson CA, Legerski RJ. Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group C. *Nat Genet.* 1993 Dec;5(4):413-7. doi: 10.1038/ng1293-413. PMID: 8298653.
- 137 = Khan SG, Oh KS, Shahlavi T, Ueda T, Busch DB, Inui H, Emmert S, Imoto K, Muniz-Medina V, Baker CC, DiGiovanna JJ, Schmidt D, Khadavi A, Metin A, Gozukara E, Slor H, Sarasin A, Kraemer KH. Reduced XPC DNA repair gene mRNA levels in clinically normal parents of xeroderma pigmentosum patients. *Carcinogenesis.* 2006 Jan;27(1):84-94. doi: 10.1093/carcin/bgi204. Epub 2005 Aug 4. PMID: 16081512.
- 138 = Ridley AJ, Colley J, Wynford-Thomas D, Jones CJ. Characterisation of novel mutations in Cockayne syndrome type A and xeroderma pigmentosum group C subjects. *J Hum Genet.* 2005;50(3):151-154. doi: 10.1007/s10038-004-0228-2. Epub 2005 Mar 3. PMID: 15744458.
- 139 = Jones, M., Nakouri, I., Zghal, M., Koubaa, W., Ben Brahim, I., Chedly-Debbiche, A.,Fazaa, B. (2014). Association xéroderma pigmentosum et anomalies thyroïdiennes : étude préliminaire. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 141(12), S378. doi:10.1016/j.annder.2014.09.342

- 140 = Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C; Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol*. 2017 Oct;44(10):1087–1096. doi: 10.1111/1346-8138.13907. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28771907.
- 141 = Zhou EY, Wang H, Lin Z, Xu G, Ma Z, Zhao J, Feng C, Duo L, Yin J, Yang Y. Clinical and molecular epidemiological study of xeroderma pigmentosum in China: A case series of 19 patients. *J Dermatol*. 2017 Jan;44(1):71–75. doi: 10.1111/1346-8138.13576. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27607234.
- 142 = Khan, S. G., Oh, K. S., Emmert, S., Imoto, K., Tamura, D., Digiovanna, J. J., Shahlavi, T., Armstrong, N., Baker, C. C., Neuburg, M., Zalewski, C., Brewer, C., Wiggs, E., Schiffmann, R., & Kraemer, K. H. (2009). XPC initiation codon mutation in xeroderma pigmentosum patients with and without neurological symptoms. *DNA repair*, 8(1), 114–125. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2008.09.007>
- 143 = A. M. R. Taylor, Neurodegeneration in xeroderma pigmentosum, *Brain*, Volume 131, Issue 8, August 2008, Pages 1967–1968, <https://doi.org/10.1093/brain/awn15>

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

أطروحة رقم 22/078

سنة 2022

# الجوانب الوراثية والسريرية لمرض جفاف الجلد المصطبغ: تجربة المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس ( بصدد 37 حالة ) الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/01

من طرف

الآنسة شيماء علمي مروني

المزداة في 1995/11/27 بفاس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

مرض جفاف الجلد المصطبغ - نظام NER - المورثة XPC - المورثة XPA - ارتباط النمط الوراثي بالمظهر الخارجي ساكنة المغرب

### اللجنة

السيدة فاطمة الزهراء المرنيسي..... الرئيس  
أستاذة في علم الأمراض الجلدية

السيدة ليلى بوكروش..... المشرف  
أستاذة مبرزة في علم الوراثة

السيد محمد الأزمي الإدريسي.....  
أستاذ في علم المناعة

السيدة حنان باي باي.....  
أستاذة مبرزة في علم الأمراض الجلدية

السيدة سناء بنيس.....  
أستاذة مؤهلة في بيولوجيا الخلية

الأعضاء