

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2013**

**THESE n° 2013/TOU3/2016**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

Barbara OZOUX

**XERODERMA PIGMENTOSUM, ACTUALISATION DES CONNAISSANCES SUR  
LA MALADIE ET LES TRAITEMENTS ASSOCIES**

Date de soutenance  
12 Avril 2013

Directeur de thèse : Bettina COUDERC

**JURY**

Président : Bettina COUDERC  
1er assesseur : Cathy MULLER  
2ème assesseur : Gladys MIREY  
3ème assesseur : Marie COSSET

## Remerciements

*Je tiens à adresser ma plus profonde reconnaissance et mes plus sincères remerciements...*

**A Madame Bettina Couderc,**

*Pour avoir accepté d'être la Directrice de cette thèse et la Présidente du jury  
Merci pour votre disponibilité, vos conseils, et votre soutien durant ce travail*

*Merci aussi pour l'ensemble de vos enseignements,  
tout au long de ces six années d'étude, de très bon souvenirs.*

**A Mesdames Cathy Muller et Gladys Mirey**

*Pour avoir accepté de juger ce travail,  
Et pour m'avoir fait l'honneur de votre présence à ma soutenance de Thèse*

**A Madame Marie Cosset**

*Pour avoir accepté de juger ce travail  
et m'avoir fait l'honneur de sa présence à ma soutenance de Thèse*

*Merci aussi à **Muriel Gaussin**  
Merci à toutes les deux pour m'avoir fait confiance, à l'officine,  
et pour avoir partager avec moi cette bonne humeur  
si caractéristique de la Pharmacie Gaussin-Cosset.*

*Je remercie aussi tout particulièrement...*

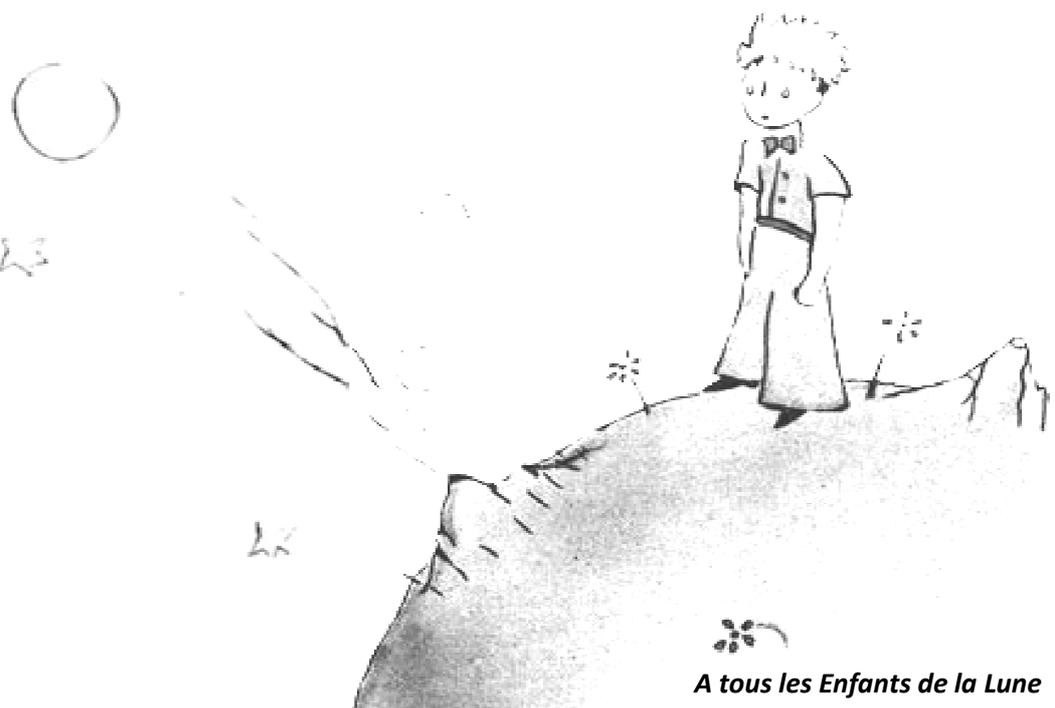
**Romain**, pour ne pas avoir fui à la première ascension nocturne de la colline de Pech David et pour m'avoir supporté pendant toute la durée de ces études de pharmacie. Merci pour cette promenade, le paysage qui se dessine promet de belles surprises...

**Mes parents**, pour m'avoir convaincu de repasser le concours, et pour avoir écouté mes monologues interminables et autres jérémiades à chaque veille de partiels...

**Marjo**, ma petite sœur, pour les 6 mois hors du temps au 4<sup>ème</sup> étage de l'avenue Frédéric Estèbe, joli souvenir; et **Jérôme**, mon grand frère, pour toute sa Musique et autres cavagnolades, douces récréations.

Mes grands-mères, **Julia** et **Marie**, parce qu'elles ont toujours cru en moi et mes grands-pères, **Denis** et **Gui**, vous êtes partis trop tôt.

Je remercie aussi **Aude**, **Kévin** et **Anais**, pour tous les moments qui font que six ans d'études c'est pas si long! (Et puis pour la suite qui est encore meilleure ...); **Caro**, pour les soirées thèse et **Guillaume**, pour son amitié...



**A tous les Enfants de la Lune**

## Table des matières

Partie I.	Mécanismes de réparation de l'ADN.....	11
I.	Les dommages à l'ADN .....	12
1.	Structure de l'ADN.....	12
2.	Lésions sur l'ADN.....	13
3.	Agents incriminés .....	15
II.	Mécanismes de réparation de l'ADN .....	16
1.	Réparation directe de l'altération .....	17
2.	Réparation par recombinaison de l'ADN.....	18
3.	Excision Réparation .....	20
III.	Mécanisme de réparation de l'ADN par NER.....	23
1.	Reconnaissance et ouverture de la double hélice.....	24
2.	Incision du fragment contenant la lésion.....	26
3.	Resynthèse et ligation du nouveau fragment .....	27
Partie II.	Xeroderma Pigmentosum.....	28
I.	Introduction .....	29
II.	Epidémiologie .....	29
III.	Diagnostic.....	30
1.	Stratégie diagnostique .....	30
2.	Diagnostic clinique .....	30
3.	Tests biologiques .....	31
4.	Diagnostic des patients XP-V : .....	34
5.	Diagnostic différentiel .....	34
6.	Conseil Génétique .....	37
IV.	Symptomatologie.....	39
1.	Symptomatologie générale .....	39
2.	Evolution au cours du temps.....	39
3.	Troubles génétiques apparentés:.....	40
V.	Physiopathologie.....	41
1.	Physiopathologie générale .....	41
2.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation A .....	43
3.	Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation B (ERCC3) .....	47
4.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation C .....	49
5.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation D (ERCC2) .....	51

6.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation E (DDB2).....	52
7.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation F (ERCC4).....	53
8.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation G (ERCC5).....	54
9.	Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation V (POLH).....	56
10.	Tableau récapitulatif.....	57
VI.	Qualité de vie des patients - XP au quotidien.....	58
1.	Retentissement du XP sur la vie des malades et de leur familles.....	58
2.	Recommandations de la HAS en matière de qualité de vie des patients.....	59
Partie III.	Prise en charge thérapeutique.....	61
I.	Introduction.....	62
II.	Evaluation des lésions.....	63
III.	Protection contre les lésions, traitements préventifs.....	64
1.	Prévention des lésions primaires.....	64
2.	Prévention des complications secondaires.....	66
IV.	Prise en charge des lésions, traitements symptomatiques.....	67
1.	Prise en charge des lésions cutanées.....	67
2.	Prise en charge des complications ophtalmologiques.....	68
3.	Prise en charge des complications auditives.....	69
4.	Prise en charge des complications neurologiques.....	69
5.	Tableau récapitulatif.....	69
V.	Surveillance.....	70
1.	Suivi des lésions.....	70
2.	Environnement.....	70
3.	Évaluation des parents à risque.....	70
VI.	Thérapies en investigation.....	71
1.	Utilisation topique de la T4 endonucléase.....	71
2.	Thérapie génique.....	72
3.	Approches de thérapie génique ciblée: Utilisation des méganucléases.....	74
4.	Effets potentiels des adjuvants de la réparation de l'ADN.....	74
5.	Utilisation de cellules pluripotentes induites (iPSC) comme agents de thérapie génique ...	75
VII.	Prise en charge médico-sociale et associations de patients.....	77
VIII.	La prise en charge thérapeutique en bref.....	78
	Bibliographie.....	83

## Liste des abréviations

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

## Introduction

Décrite pour la première fois en 1874 par Moritz Kaposi, dermatologue hongrois, le Xeroderma Pigmentosum, en latin "derme sec et pigmenté", est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée par une sensibilité accrue aux UV et à la lumière du soleil. Sans une protection totale et efficace contre la lumière du soleil, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau, des brûlures, des troubles de la pigmentation et le développent inévitablement de lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers.

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

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

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

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

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

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

# Partie I. Mécanismes de réparation de l'ADN

# I. Les dommages à l'ADN

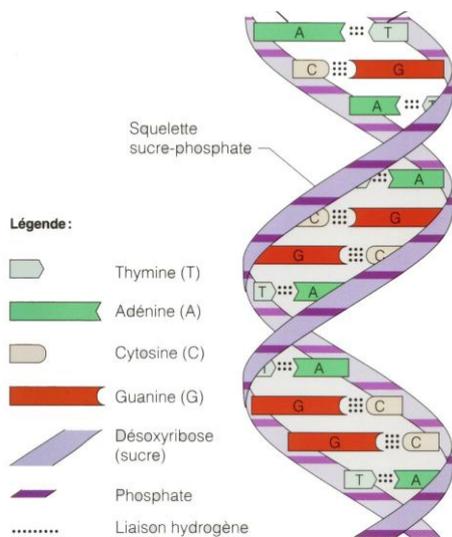
L'ADN d'une cellule humaine moyenne subit plusieurs dizaines de milliers de lésions par cellule et par jour dans des conditions habituelles d'activité métabolique et d'exposition aux facteurs environnementaux.

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

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

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

## 1. Structure de l'ADN



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

Figure 1 Structure de l'ADN (1)

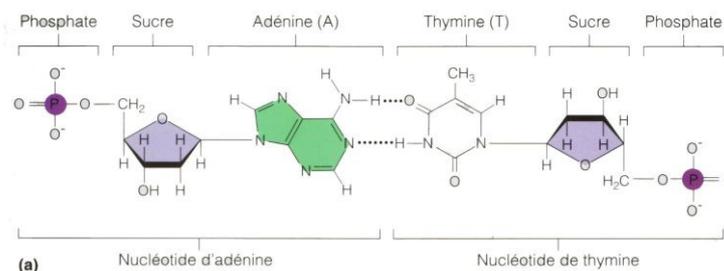


Figure 2 exemple d'une paire de base, ici A-T (1)

## 2. Lésions sur l'ADN

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

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

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

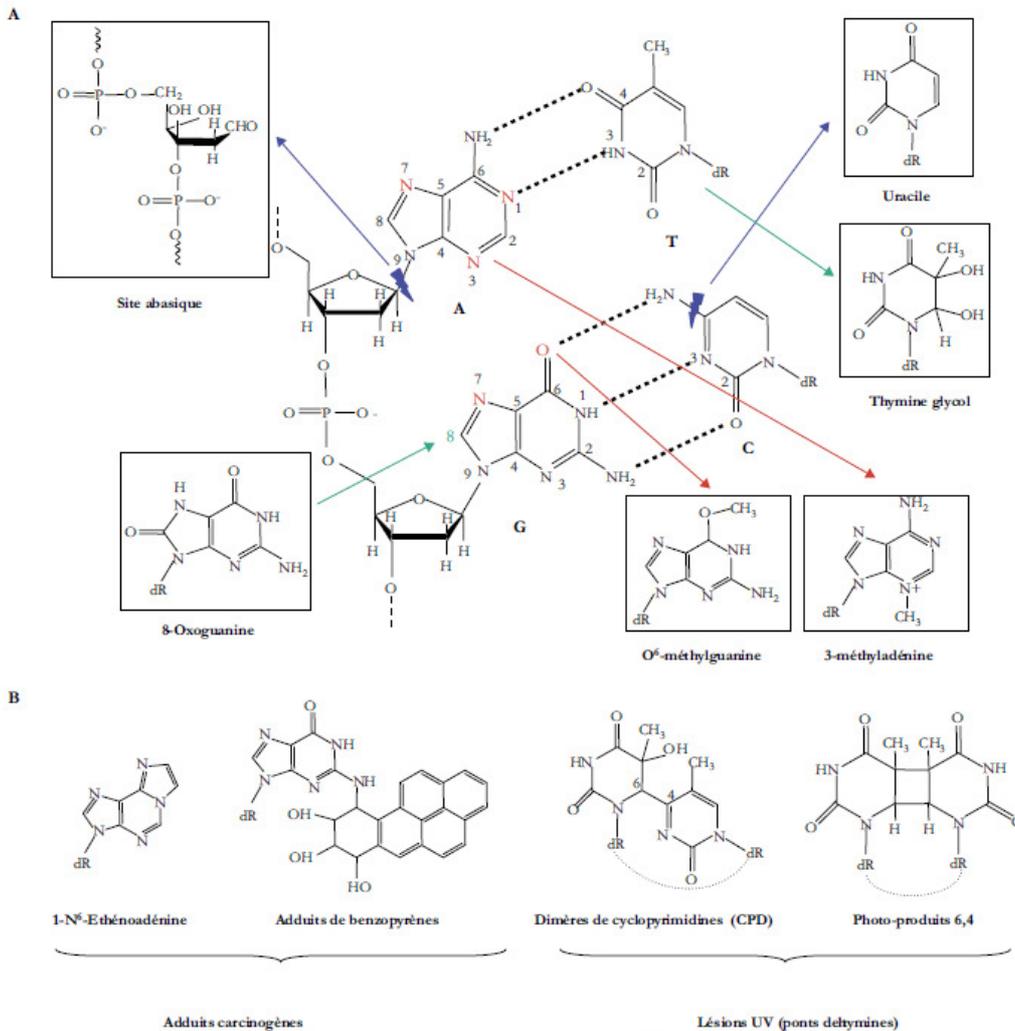


Figure 3 Principales lésions de l'ADN (2)

### a. Mésappariement de bases

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

### b. Dépurination / Dépyrimidation

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

### c. Désamination

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

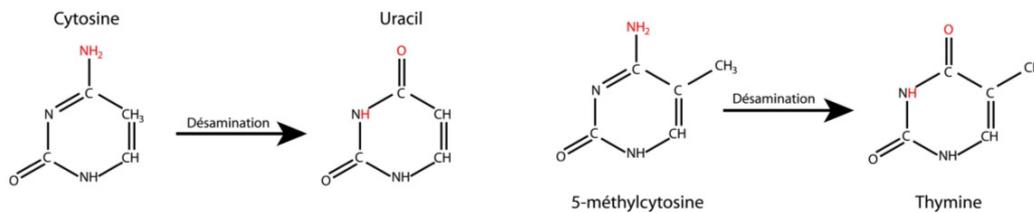


Figure 4 Désamination d'une Cytosine en Uracile et d'une 5-méthylcytosine en Thymine (3)

### d. Réaction d'addition de molécules exogènes

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

### e. Erreur de méthylation

La méthylation de l'ADN est une modification de l'une des quatre bases azotées (la cytosine le plus souvent) de l'ADN. Cette modification consiste en l'ajout d'un groupement méthyle (-CH<sub>3</sub>) à la place d'un atome d'hydrogène. Ceci est un phénomène épigénétique normal et indispensable au fonctionnement cellulaire. Cependant une erreur de méthylation, également appelée méthylation aduit, peut entraîner une distorsion de la double hélice voire une cassure de l'ADN. Des erreurs de méthylation se réalisent souvent au niveau des îlots CpG et participent ainsi à la régulation de l'expression du gène.

### f. Liaison covalente (formation de dimères de pyrimidines)

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

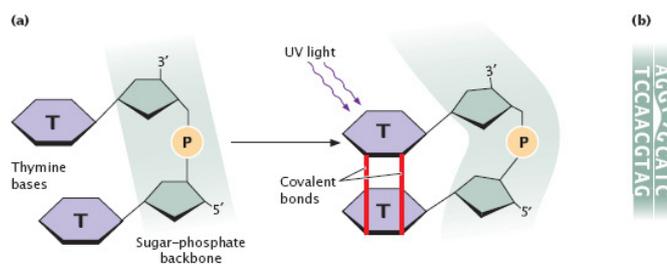


Figure 5 Dimère de Pyrimidine formé sous l'action des rayons UV (a) Formation du dimère (b) ADN déformé

### g. Lésion oxydative

Les espèces réactives oxygénées ( $^{\circ}O_2^-$ ,  $H_2O_2$  et  $^{\circ}OH$ ), qui peuvent être exogènes ou endogènes, sont susceptibles de provoquer des oxydations de bases. L'oxydation de la guanine conduit à la formation d'un superoxydant très réactif, rarement à l'état libre. Ces altérations participent au vieillissement cellulaire.

### 3. Agents incriminés

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

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

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

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

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

## II. Mécanismes de réparation de l'ADN

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

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

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

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

**Tableau 2** Maladies génétiques associées à des défaillances des systèmes de réparation de l'ADN

Maladies génétiques associées à des défaillances des systèmes de réparation de l'ADN		
Pathologie	Symptômes	Système défaillant
<b>Xeroderma Pigmentosum</b>	Trouble de la pigmentation, sensibilité accrue à la lumière du soleil, prédisposition au cancer de la peau	NER
<b>Syndrome de Cockayne</b>	Nanisme, sensibilité à la lumière du soleil, vieillissement prématuré, surdité, retard mental	NER
<b>Trichothiodystrophie</b>	Cheveux fragiles, anomalies cutanées, petite taille, développement sexuel immature, faciès caractéristique	NER
<b>Cancer du colon non polyposique héréditaire</b>	Prédisposition au cancer du colon	MMR
<b>Anémie de Fanconi</b>	Pigmentation excessive de la peau, anomalies au niveau du squelette, du cœur et des reins, prédisposition à la leucémie.	Possible défaillance du système de réparation des cross link interbrins
<b>Ataxie Téléangiectasie</b>	Défaillance de la coordination musculaire, vasodilatation des capillaires de la peau et des yeux, déficit immunitaire, sensibilité aux radiations ionisantes, prédisposition au cancer	Système de détection et de réparation des dommages
<b>Syndrome de Li-Fraumeni</b>	Prédisposition au cancer de nombreux tissus différents	Système de réparation des dommages

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

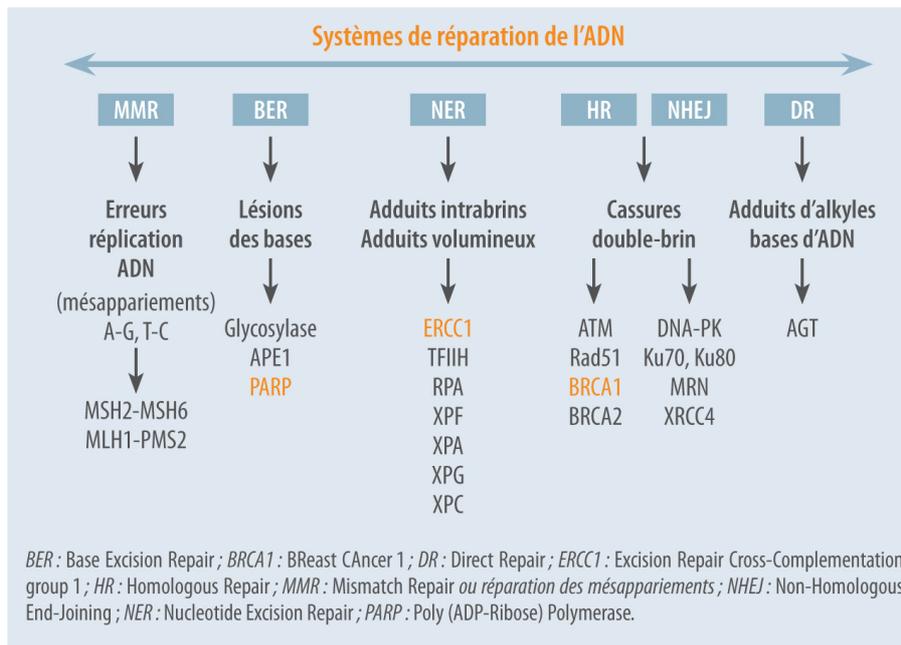


Figure 6 Systèmes de réparation de l'ADN

## 1. Réparation directe de l'altération

### a. Méthylation des Guanines

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

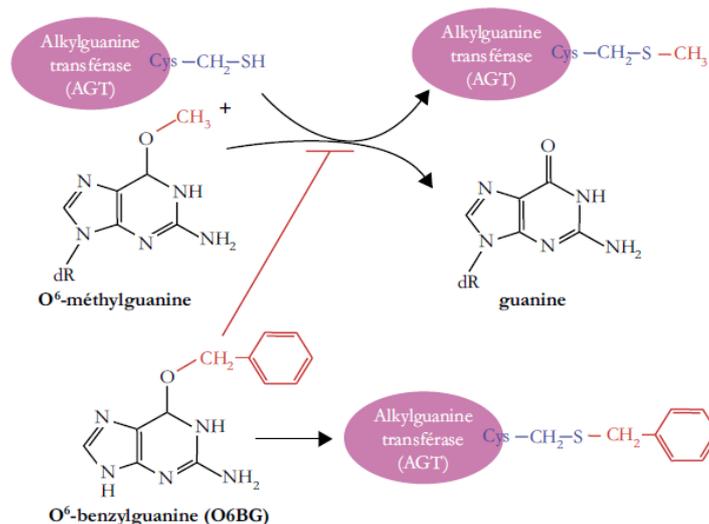


Figure 7 Réparation de l'ADN par réversion directe (2).

### b. Photoréactivation :

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

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

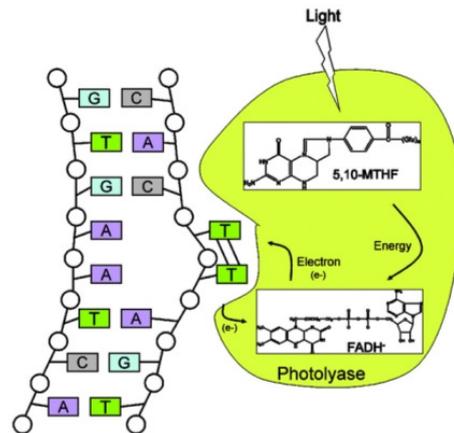


Figure 8 Photoréactivation (3)

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

## 2. Réparation par recombinaison de l'ADN

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

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

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

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

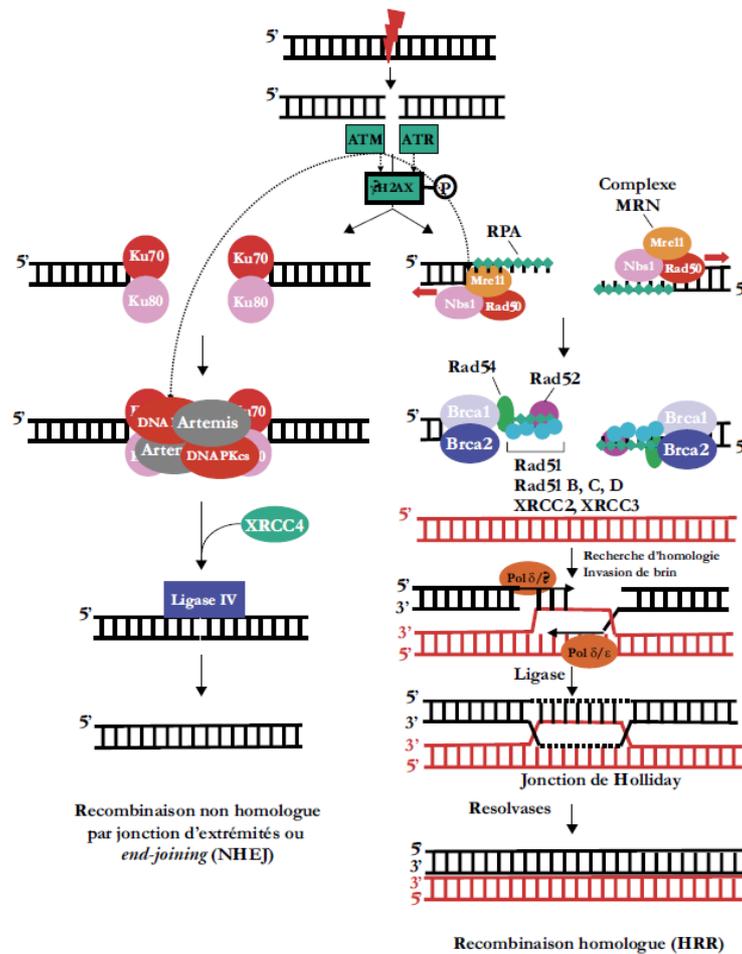


Figure 9 Réparation par recombinaison de l'ADN (2)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 3. Excision Réparation

### a. Réparation des mésappariements (*MisMatch Repair, MMR*)

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

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

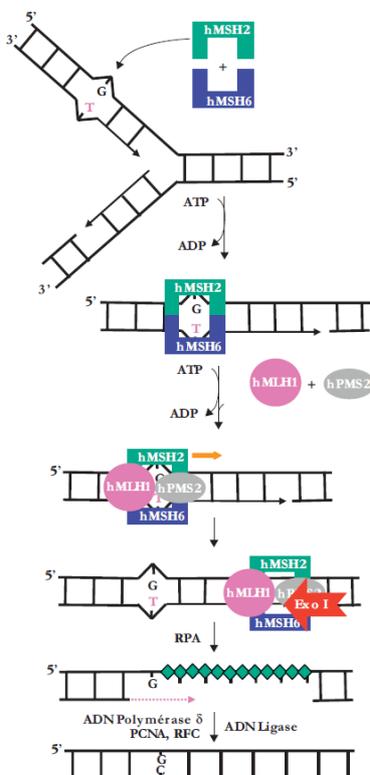


Figure 10 Mécanisme de la réparation des mésappariements de bases (2)

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

Le complexe [MSH2-MSH6]-[MLH1-PMS2] est capable de glisser sur l'ADN à distance du mésappariement (Figure 10) et de digérer le brin contenant l'erreur à partir d'une interruption de l'ADN jusqu'au mésappariement (ici G-T).

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

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

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

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

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

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

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

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

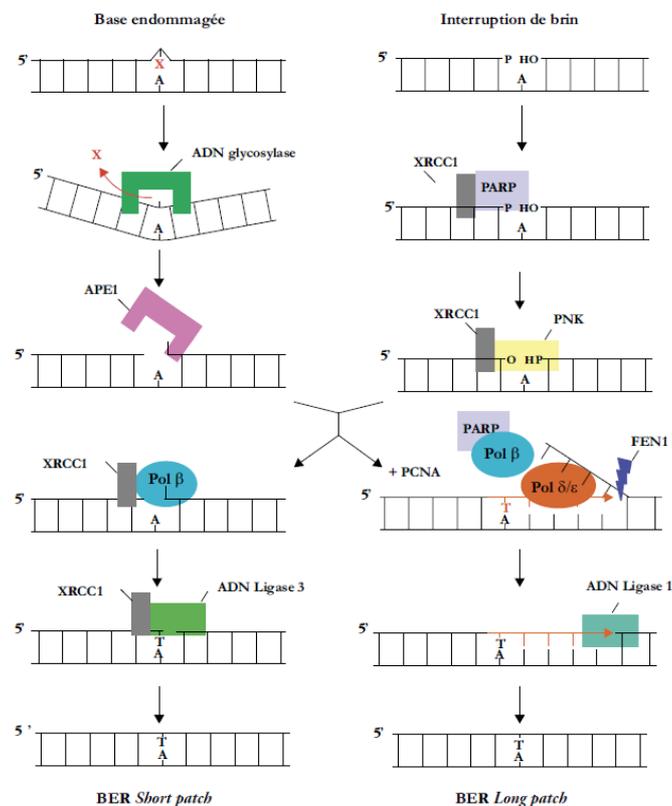


Figure 11 Mécanisme de la réparation par excision de bases (BER) (2).

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

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

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

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

Le système NER est composé d'un grand nombre de protéines qui œuvrent en synergie pour une réparation optimale de l'ADN endommagé. Parmi plus de 25 protéines impliquées dans ce mécanisme, on retrouve les protéines XP (groupes A à G, Tableau 3), dont la déficience provoque le Xeroderma Pigmentosum, maladie récessive rare.

**Tableau 3** facteur impliqués dans le NER

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

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

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

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

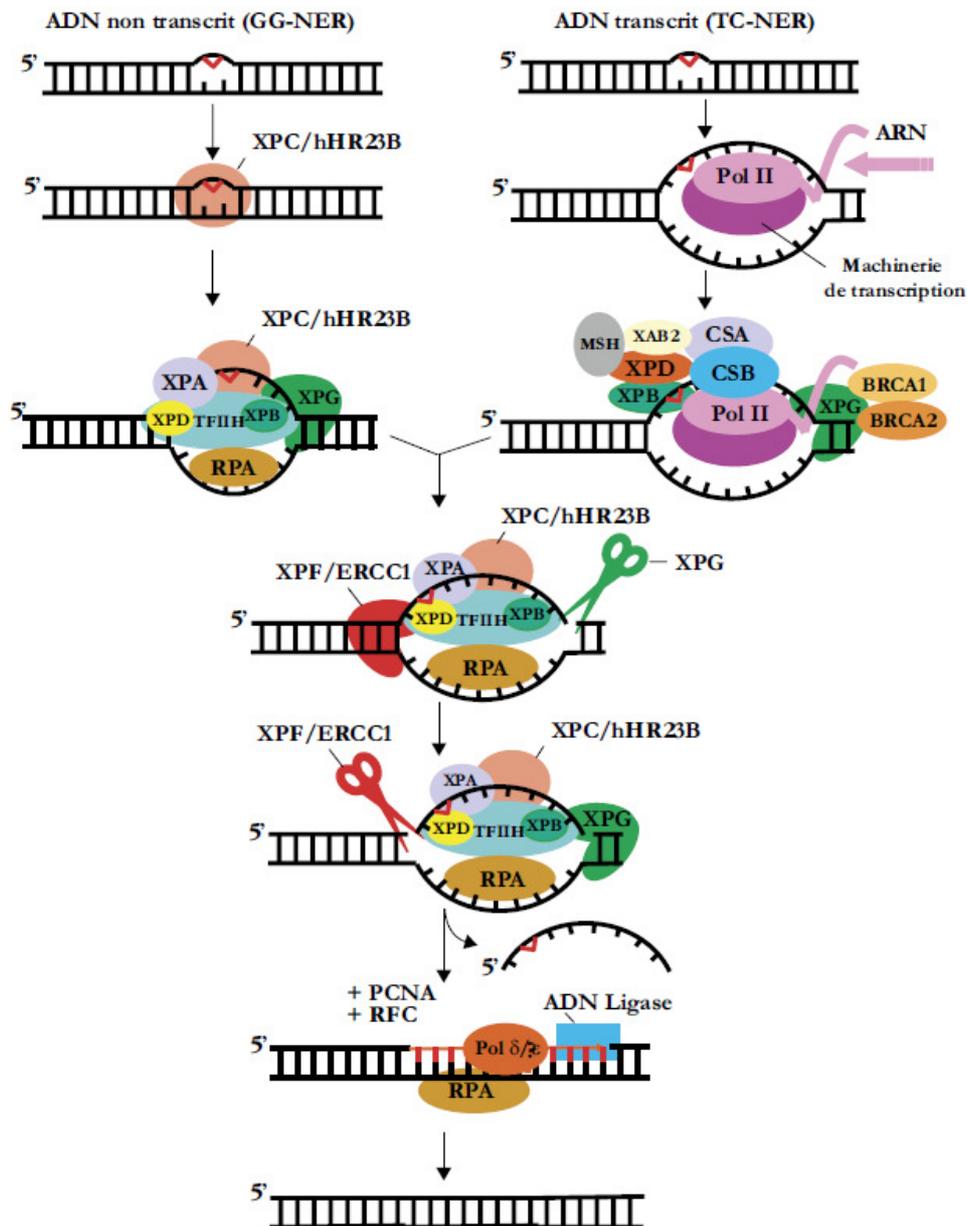
Dans les deux cas, la détection d'une lésion entraîne la cassure simple brin à quelques nucléotides de part et d'autre de la lésion. Ces cassures libèrent le fragment contenant la lésion. La discontinuité est comblée par les ADN polymérases  $\delta$  et  $\epsilon$ . Une ligation, par l'ADN ligase III,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

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

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

### III. Mécanisme de réparation de l'ADN par NER

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



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

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

## 1. Reconnaissance et ouverture de la double hélice

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

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

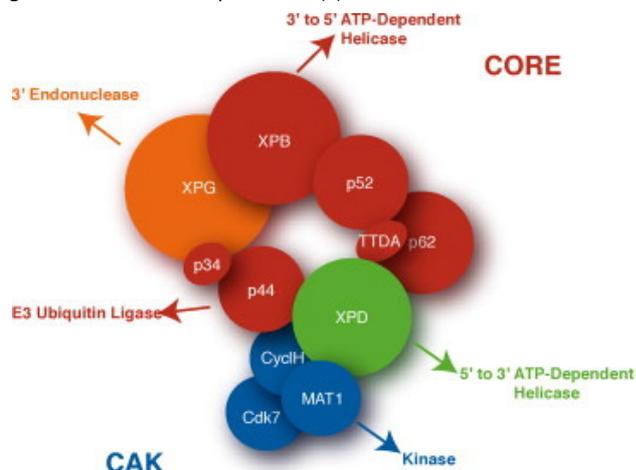
Par ailleurs, XPA entretient des relations étroites avec d'autres facteurs de réparation, ce qui permet la coordination de plusieurs facteurs et la poursuite du mécanisme de réparation. Ainsi, on observe des interactions protéines-protéines de XPA avec ERCC1, XPF, RPA, et TFIIH. Le rôle de XPA réside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

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

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

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

Figure 13 Modèle du complexe TFIIH (6)



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

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

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

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

En effet TFIIH est un facteur de transcription/réparation de l'ADN. Son action dans le NER, est assurée par un ensemble de sous-unités protéiques et notamment par les hélicases XPB et XPD. Ces hélicases sont composées de 7 motifs hélicases conservés (walker motif I, Ia, II, III, IV, V, et VI) et leur structure est organisée en deux domaines d'hélicase (HD1 et HD2).

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

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

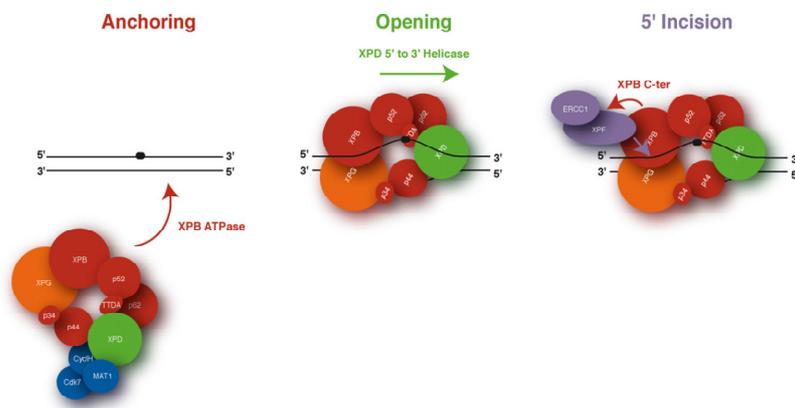


Figure 14 Etapes du NER assurées par TFIIH (6)

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

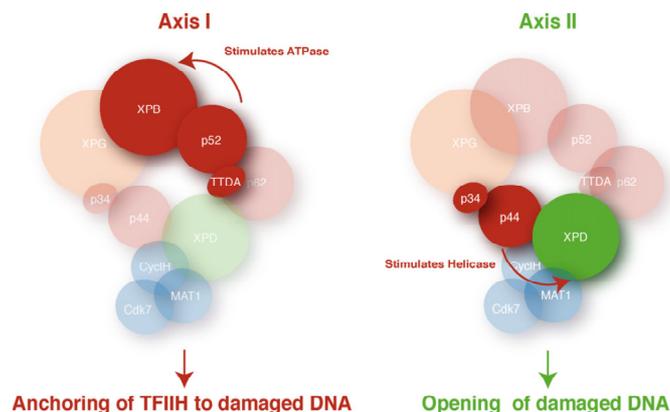


Figure 15 Etapes d'accrochage (« anchoring») et d'ouverture (« opening») assurées par TFIIH (6)

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

pour conduire à un rapprochement stérique du RED et du Thumb permettant ainsi l'accrochage du TFIIH à l'ADN (Figure 15).

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

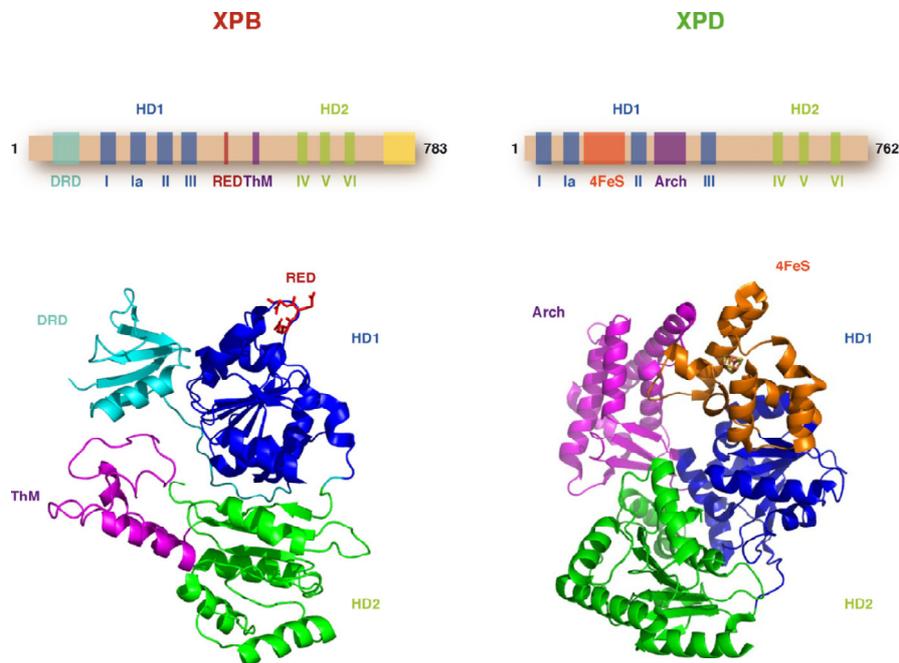


Figure 16 Représentation des facteurs XPB et XPD humain (6)

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

## 2. Incision du fragment contenant la lésion

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

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

**XPF.** XPF joue le rôle d'endonucléase au sein du complexe XPF-ERCC1 (8). Le rôle d'ERCC1 dans le complexe est encore mal connu. Il a une action de stabilisateur de XPF (9) et réciproquement XPF stabilise ERCC1 (10). ERCC1 contient un domaine de liaison à l'ADN, il pourrait donc être responsable de la mise en place de XPF au bord de la bulle de dénaturation. XPF contient aussi un domaine de liaison à l'ADN, similaire à celui d'ERCC1 qui semble être inactif. De la même manière ERCC1 contient

un domaine similaire à celui de XPF mais il est perturbé (11). Il est à noter que le complexe ERCC1-XPF est vraisemblablement impliqué dans plusieurs processus autres que le NER.

### **3. Resynthèse et ligation du nouveau fragment**

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

La discontinuité est ensuite comblée par les ADN polymérases répliquatives  $\delta$  ou  $\epsilon$  (15), associées à la pince coulissante PCNA (16) (17).

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

# Partie II. Xeroderma Pigmentosum

## I. Introduction

Décrite pour la première fois en 1874 par Moritz Kaposi, dermatologue hongrois, le Xeroderma Pigmentosum est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée par une sensibilité accrue aux UV et à la lumière du soleil. Sans une protection totale et efficace de la lumière du soleil, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau, des brûlures, des troubles de la pigmentation et développent inévitablement de lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers.

Par ailleurs, environ 25% des patients présentent une dégénérescence neurologique progressive, (diminution du nombre de neurones), probablement due aux lésions sur l'ADN causées par le métabolisme oxydatif tuant les cellules différenciées du système nerveux.

Observé dans le monde entier, Xeroderma Pigmentosum affecte aussi bien les hommes que les femmes et sa prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) varie de 1 à 4 cas pour 1 000 000 en Europe et aux Etats-Unis à 1 cas pour 40 à 100 000 naissances au Japon, dans les pays du Maghreb ou au Moyen Orient.

Les UV (UVA et UVB) provoquent des lésions sur les molécules d'ADN. Ces affections de la peau sont la conséquence d'une réparation inefficace de l'ADN endommagé. En effet, les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum, sont porteurs de mutations sur les gènes codant pour les protéines impliquées dans la réparation des lésions de l'ADN causées par les UV.

Xeroderma Pigmentosum constitue en réalité un groupe de maladies. En effet, plusieurs protéines et donc plusieurs gènes sont impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN et notamment dans le NER (voir partie 1. Mécanisme de réparation de l'ADN), mécanisme défaillant chez les patients souffrant de XP. En fonction du gène muté et donc de la protéine défaillante on dénombre huit groupes de complémentation : XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, et XPV le groupe variant. Les caractéristiques de chacun des huit groupes sont détaillées dans la suite de ce chapitre.

## II. Epidémiologie

Xeroderma Pigmentosum est une maladie rare. Elle touche de 30 à 50 personnes en France et de 3000 à 4000 dans le monde. De manière générale, la maladie est en effet retrouvée à travers tous les continents et dans tous les groupes raciaux. Maladie héréditaire autosomique récessive, le Xeroderma Pigmentosum affecte en moyenne 1 enfant sur 250 000 (19) dans le monde et touche aussi bien les femmes que les hommes.

Plus précisément, la prévalence de Xeroderma Pigmentosum est estimée à 1/1 000 000 aux Etats Unis et en Europe (20) alors que certaines populations présentent une prévalence beaucoup plus élevée comme au Japon où la prévalence est estimée à 1/40 000 à 1/100 000 (21).

En Afrique du Nord (Tunisie, Algérie, Maroc, Libye, et Egypte) et au Moyen-Orient (Turquie, Israël et la Syrie) la prévalence est également augmentée, notamment dans les communautés où la consanguinité est fréquente (22).

L'incidence (nombre de nouveaux cas observés pendant une période donnée) de la maladie estimée dans les années 1970 était de l'ordre de 1/250 000 naissances aux Etat-Unis et 1/20 000 au Japon (23). Une étude plus récente (2008) estimait ce taux à 2.3 malades pour 1 000 000 de naissances en Europe.

### III. Diagnostic

Bien que l'affection soit rare, un diagnostic précis, dès le plus jeune âge, est essentiel. Il est basé sur des symptômes cliniques, l'examen des antécédents familiaux, des tests de diagnostic et l'analyse de l'ADN. En effet, dans un premier temps, le diagnostic est clinique. Il est établi sur la base d'une extrême sensibilité aux UV ou parfois suite à l'apparition de lentigines sur le visage à un âge très précoce (23). Le diagnostic est ensuite confirmé par des tests cellulaires qui permettent de mettre en évidence la défaillance du système de réparation de l'ADN.

#### 1. Stratégie diagnostique

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

- Effectuer des tests fonctionnels de réparation de l'ADN.
- Réaliser un test de génétique moléculaire par l'analyse de séquences des gènes *XPA*, *XPC*, *ERCC2*, *ERCC4*, *ERCC5*, *ERCC1*, et *ERCC3*. Tester dans un premier temps les mutations les plus fréquentes en fonction de la zone géographique peut parfois être pertinent pour les patients de certaines parties du monde, comme le Japon (24) et l'Afrique du Nord (25).

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

#### 2. Diagnostic clinique

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

##### a. La peau

Une étude à long terme décrit le cas de sur 106 patients XP examinés au NIH (National Institute of Health, institution gouvernementale américaine en charge de la recherche médicale et biomédicale) de 1971 à 2009. Cette étude montre que le diagnostic peut souvent être fait dans les premières années de vie (26).

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

#### b. Les yeux

Comme la peau, les yeux sont particulièrement affectés par cette maladie en raison de leur exposition à la lumière du soleil. De ce fait, les anomalies ophtalmologiques sont généralement limitées à la partie antérieure des yeux, zone exposée aux UV: conjonctive, cornée et paupières (27).

Par ailleurs, les patients souffrent souvent de photophobie qui peut être associée à un écoulement conjonctival important. L'exposition continue de l'œil aux UV peut provoquer des kératites sévères pouvant elles mêmes entraîner une opacification de la cornée. Les paupières développent une pigmentation accrue et perdent leurs cils. L'atrophie de la peau peut entraîner des ectropions, des entropions, ou dans les cas les plus graves, la perte complète de la paupière (22).

#### c. Le système nerveux

Lors de l'étude de 2011 menée sur 106 patients, 25% des individus présentaient des manifestations neurologiques (26). Ces troubles sont en fait progressifs (aggravation lente) et peuvent se manifester bien après les troubles cutanés (28) (29). Les troubles neurologiques pouvant être observés chez ces patients sont détaillés ci-dessous.

- Diminution ou absence des réflexes d'étirement des tendons profonds : L'EMG (Electro Myo Gramme) ; les tests de vitesse de conduction nerveuse peuvent montrer une neuropathie axonale (ou mixte).
- Perte auditive neurosensorielle progressive. L'audiométrie permet de révéler relativement tôt une perte auditive dans les aigus.
- Microcéphalie acquise. Scanners et IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) du cerveau peuvent montrer une dilatation des ventricules avec amincissement du cortex et un épaissement des os du crâne.
- Troubles cognitifs progressifs (22)

#### d. Cancers

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

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

### **3. Tests biologiques**

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

Il s'agit de test fonctionnel mesurant l'hypersensibilité aux UV sur des cellules vivantes, la synthèse d'ADN non programmée (UDS pour Unscheduled DNA Synthesis), ou la réactivation de la cellule hôte (30) (31) (32) (voir ci-dessous le paragraphe « tests fonctionnels »).

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

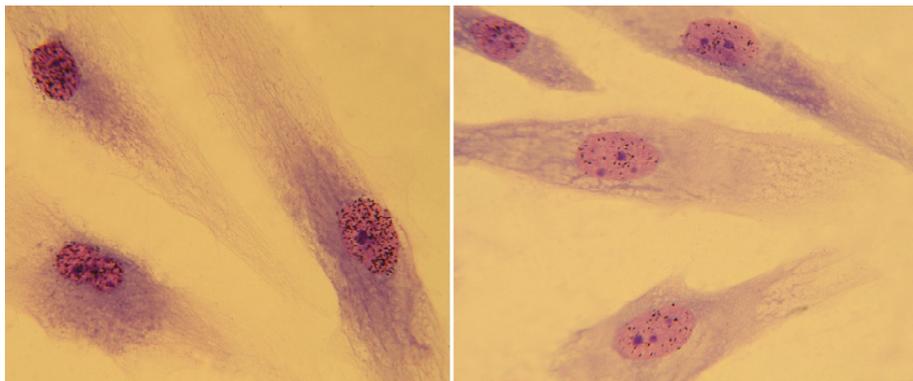
Enfin, il est à noter que le tableau clinique des patients XPV est semblable à celui des autres groupes de complémentation (en tout cas il ne permet pas de les différencier) et que les cellules variantes XP ont une réparation par excision de nucléotide fonctionnelle (par opposition aux cellules des autres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

a. Tests fonctionnels

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

Le test cellulaire le plus répandu est la mesure de la synthèse d'ADN non programmée dans des cultures de fibroblastes. Cette synthèse est dite non-programmée, ou unscheduled DNA synthesis (UDS). Après chaque réparation d'une lésion de l'ADN, un patch d'ADN est neosynthétisé à la place de la lésion. La synthèse de ce nouveau fragment d'ADN présente des caractéristiques différentes de celles des synthèses classiques. La réalisation de ce diagnostic nécessite une biopsie prélevée sur une partie non exposée de la peau du patient. Les fibroblastes prélevés sont déposés dans une boîte de Petri et irradiés aux UV. L'UDS est évaluée par autoradiographie (33), scintigraphie liquide (34) ou essai de fluorescence (35), grâce à la mesure de l'ADN incorporé pour la synthèse des nouveaux fragments. Lorsque le système de réparation est défaillant, le taux de fragment néosynthétisé et donc l'UDS est diminué, ce qui confirme le diagnostic de XP.

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



**Figure 17** Test UDS (Unscheduled DNA synthesis, UDS) sur des préparations autoradiographiques (23) : fibroblastes irradiés aux UV et incubés avec de la 3H-Thymidine, précurseur radioactif de l'ADN. La coloration reflète la quantité de précurseurs incorporés lors de la synthèse d'ADN non programmée, pour la réparation des lésions provoquées par les UV. A gauche, une culture de fibroblastes d'un patient sain sur laquelle on observe une coloration plus intense qu'à droite, culture de fibroblastes d'un patient atteint de XP. Les fibroblastes XP ont moins incorporé de précurseur, ce qui met en évidence leur difficulté à effectuer l'UDS.

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

Des cellules vivantes extraites du patient sont mises en culture et exposées à une source de rayonnement UV afin de mesurer l'hypersensibilité cellulaire aux UV. Ce test peut être effectué à partir de fibroblastes de la peau (36) (37) (38). Une courbe de survie cellulaire post-exposition aux UV

reflète la capacité des protéines de réparation de l'ADN d'une cellule à réparer les dommages provoqués par les UV. Par comparaison aux cellules normales, les cellules XP, dont la réparation par excision de nucléotides (NER) est défectueuse, sont hypersensibles à la mort cellulaire induite par les UV.

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

- Test de réactivation de la cellule hôte

Les virus ou les plasmides n'ont pas la capacité de réparer les dommages sur leur L'ADN. Ils sont dépendant des systèmes de réparation de l'ADN présent chez leur hôte cellulaire (39). Les virus à ADN ou plasmides à ADN endommagés présentent une réplication ou expression plus importante dans les cellules ayant une capacité de réparation de l'ADN normale. En revanche, lorsque les cellules hôtes présentent une capacité de réparation de l'ADN réduite, la réplication du virus ou du plasmide sera diminuée. Un test réparation d'ADN plasmidique se pratique sur un plasmide non répliquatif qui contient un gène rapporteur, telle que la luciférase. Le test de réactivation de la cellule hôte implique la transfection d'un plasmide endommagé par des rayons UV dans une cellule hôte humaine. Le plasmide est réparé par les enzymes de la cellule. L'activité du gène rapporteur dépend de la capacité des enzymes de la cellule à la réparation de l'ADN endommagé.

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

Par ailleurs, ce test peut être également utilisé afin de déterminer le groupe de complémentation XP par co-transfection d'un plasmide traité aux UV et d'un plasmide exprimant un type sauvage de cDNA de différents groupes de complémentation (39).

- Autres tests

*Taux d'ARNm.* Le niveau d'ARNm est souvent réduit chez les patients XPA (40) et XPC (41) ce qui conduit à une terminaison prématurée de la transcription et *in fine* une absence de protéine issue de l'allèle mutant. A noter que de tels tests sont disponibles en recherche uniquement.

*Western blot.* La réalisation d'un western blot montre un faible taux de protéines XPC chez les patients présentant une mutation sur XPC (41) ou sur XPA (40). De même, par western blot, on peut observer de faibles taux d'ADN polymérase eta (Pol  $\eta$  codée par le gène POLH) chez les patients porteurs de mutation sur le gène POLH (phénotype XPV). Des taux réduits de protéines XPC dans les tissus de personnes XPC ont également pu être détectés par immunohistochimie (42).

#### b. Tests de génétique moléculaire

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

**Tableau 4** Groupe de complémentation XP (22)

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

2. Commun au Japon, rare aux USA et en Europe 3. Des mutations détectées par analyse de séquence peuvent inclure de petites délétions / insertions intragéniques et faux-sens, des mutations non-sens et des mutations du site d'épissage; généralement, les suppressions d'exon ou de gène complet par délétion ou duplications ne sont pas détectées. 4. Il n'existe pas de laboratoire répertorié dans l'annuaire des laboratoires GeneTests qui propose des tests cliniques pour ce gène; la confirmation clinique des mutations identifiées dans un laboratoire de recherche peut cependant être disponible. 5. Auparavant dénommée groupe H, cette désignation a été retirée. Voir la note 6. Seule une personne ayant une mutation dans *ERCC1* a été rapportée (43).

Avant que les gènes responsables du XP ne soient identifiés, les groupes de complémentation étaient utilisés pour classer les défauts fonctionnels chez les personnes touchées. Lors d'un test de complémentation, des cellules issues de patients XP ont été fusionnées afin de déterminer si leur défaillance avait la même origine. La restauration d'un phénotype cellulaire normal traduit l'origine multiple des défauts de chaque cellule initiale, puisqu'elles ont pu, une fois fusionnées, compléter ces défaillances. La complémentation est donc un test fonctionnel permettant de regrouper ensemble les individus ayant les mêmes défauts. Plus tard, un gène a été identifié pour chaque groupe de complémentation (44). A noter que le test de complémentation permettant d'attribuer un patient à un groupe n'est actuellement pas disponible dans le commerce.

#### 4. Diagnostic des patients XP-V :

Chez les patients du groupe de complémentation XP-V, le mécanisme du NER est fonctionnel. Par conséquent, ils ne montrent pas de défaut d'UDS, et le test de mesure de l'UDS, tests le plus couramment utilisé, n'est pas adapté. Les cellules XP-V sont par ailleurs insensibles à la destruction par la lumière UV. Il a cependant été observé que la caféine présente la propriété de sensibiliser les cellules XP-V à la destruction par les UV (45).

Ainsi, pour diagnostiquer les patients XPV, les cellules sont exposées à la lumière UV en présence de caféine pendant quelques jours et leur viabilité est comparée à des cellules normales. Une sensibilité accrue aux UV en présence de caféine associée à un taux d'UDS normal confirme le diagnostic XP-V (46).

#### 5. Diagnostic différentiel

Dans les cas sévères le diagnostic est souvent sans équivoque mais chez les patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum de sévérité moyenne, le diagnostic peut s'avérer beaucoup plus compliqué

à réaliser notamment lorsque les troubles de la pigmentation n'apparaissent qu'à l'adolescence ou même plus tard. En effet, de nombreuses pathologies sont susceptibles d'interférer avec le diagnostic du Xeroderma Pigmentosum.

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

Le Xeroderma pigmentosum (XP) associé à des troubles neurologiques, le syndrome de Cockayne (CS), la trichothiodystrophie (TTD), le syndrome cerebro-oculo-facio-squelettique (COFS), le syndrome de sensibilité aux UV et les complexes XP/CS, XP/TTD, COFS/TTD, CS/TTD, représentent un ensemble de 10 maladies génétiques qui se caractérisent par une photosensibilité cutanée causée par un défaut de la réparation de l'ADN par excision de nucléotides (47) (48) (29) (49) (31) (32). Elles sont causées par des mutations impliquant 13 gènes différents. La Figure 18 ci-après présente la répartition des maladies provoquées par des troubles de la réparation de l'ADN en fonction des gènes mutés (relations génotype-phénotype), le tableau 5 présente les corrélations génotype-phénotype dans le XP et les pathologies associées

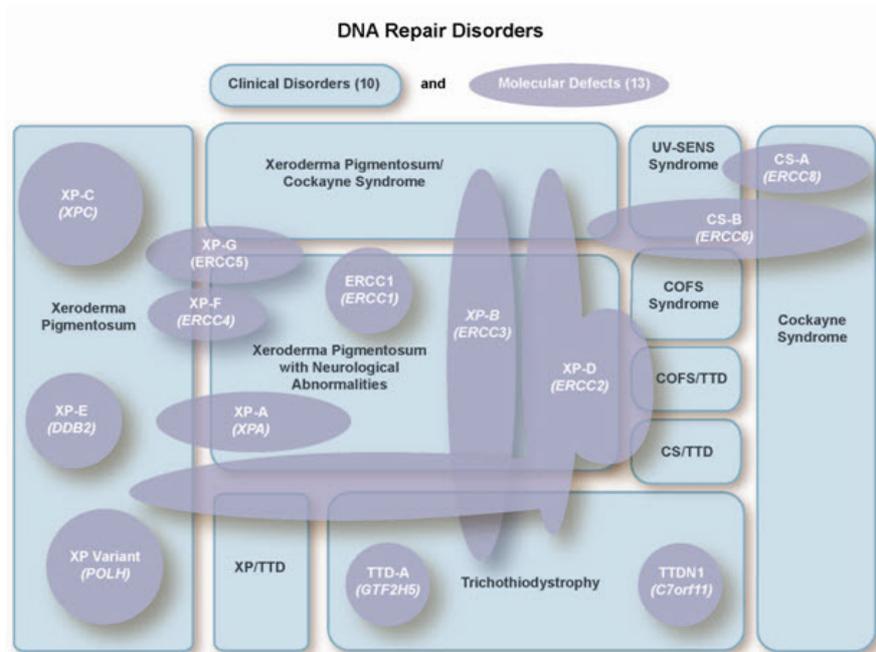
**Le syndrome de Cockayne**

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

Le CS de type I est caractérisé par une croissance prénatale normale mais des troubles de la croissance et des anomalies du développement débutant dans les deux premières années de vie du patient. Au moment où la maladie se manifeste pleinement, la taille, le poids, et la circonférence de la tête sont bien en dessous de la moyenne. Des troubles progressifs de la vision, de l'audition et des systèmes nerveux central et périphérique sont à l'origine de handicaps sévères pour le patient. La mort survient généralement dans la première ou deuxième décennie.

Comme dans le XP, les cellules provenant d'individus CS sont hypersensibles à la destruction par UV; toutefois, la synthèse d'ADN non programmée (UDS) post-UV chez les cellules CS est normale. Les cellules CS présentent également un retard de la reprise de la synthèse d'ARN après exposition aux UV, ce qui reflète leur défaut de réparation par excision de nucléotides couplée à la transcription (TC-NER). En effet, le CS est causé par des mutations dans les deux gènes ERCC6 ou ERCC8, associés respectivement aux groupes de complémentation CS-B ou CS-A (37) et impliqués dans le TC-NER.

Les manifestations cliniques du complexe XP/CS sont des taches de rousseur sur le visage, des cancers cutanés précoces typiques de XP, associés à certaines manifestations du CS telles que la déficience intellectuelle, la spasticité, une petite taille, et l'hypogonadisme, mais sans dysplasie squelettique. Dans les cas classiques, le CS est diagnostiqué sur des données cliniques et par la mise en évidence d'une hypersensibilité à la mort cellulaire et d'un retard de la reprise de la synthèse de l'ARN après exposition des cellules aux UV. Pour les cas «non classiques» le diagnostic se fait par des tests de réparation de l'ADN dans des fibroblastes de la peau ou des lymphoblastes. A noter que le complexe XP/CS est causé par des mutations dans les gènes ERCC3 (XPB), ERCC2 (XPD) ou XPG (voir Tableau 5 et Figure 18).



**Figure 18** Troubles de la réparation de l'ADN : Relation génotype-phénotype dans le Xeroderma Pigmentosum, le syndrome de Cockayne et la trichothiodystrophie (22). Les gènes mutés sont matérialisés en violet, les phénotypes en bleu.

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

**Tableau 5** Corrélation génotype-phénotype dans le XP et les pathologies associées

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

1. Le phénotype XP-B a été observé chez cinq personnes dans quatre tribus avec le complexe XP / CS, deux germains atteints de XP, et deux germains avec TTD [Robbins et al 1974, Weeda et al 1997, Oh et al, 2006]. 2. «XP anomalies neurologiques» renvoie à la perte progressive de moteurs sensoriels, et la fonction cognitive considérée comme le résultat de la perte neuronale. 3. La plupart des personnes atteintes de XP-C ont XP sans anomalies neurologiques XP [Cleaver et al 1999]. 4. Individus portant le XP-D ont XP, XP avec des anomalies neurologiques, le complexe XP / CS, TTD, ou XP / TTD [Broughton et al 2001, Lehmann 2001]. 5. Les adultes ayant un grand nombre de cancers de la peau ont été rapportés [Oh et al 2011]. 6. La plupart des individus sont en provenance du Japon. 7. Auparavant appelé le groupe H, une désignation qui a été retirée par la suite. Une seule personne a été signalé à avoir une mutation dans ERCC1 [Jaspers et al 2007]. 8. Les personnes ayant variante XP sont cliniquement identiques à d'autres personnes avec XP avec des symptômes cutanés sans anomalies neurologiques.

### b. Autres pathologies

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

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

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

Les pathologies suivantes sont également à écarter :

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

## 6. Conseil Génétique

Lorsqu'un patient souffre d'une maladie génétique, le conseil génétique est essentiel pour lui et pour sa famille. Il s'agit de fournir au patient et à sa famille les informations sur la nature, l'hérédité, et les conséquences de leur maladie génétique afin de les aider à prendre des décisions médicales et personnelles éclairées. La section suivante traite de l'évaluation des risques génétiques et de l'utilisation de l'histoire familiale et des tests génétiques pour clarifier le statut génétique des membres de la famille.

### a. Conseils aux membres de la famille

Xeroderma Pigmentosum est une maladie autosomique récessive.

Une maladie génétique transmise sur le mode autosomique est une maladie portée par un gène situé sur un autosome (chromosomes non sexuels). De ce fait elle touche aussi bien les hommes que les femmes. La maladie est dite récessive lorsque qu'elle ne se manifeste qu'à l'état homozygote (les deux allèles du gène portent la mutation).

	S	m
S	SS	Sm
m	mS	mm

Tableau 6  
Hérédité récessive autosomique

En effet, un individu malade porte deux allèles " m=malade" hérités de chacun de ses deux parents. Les deux parents sont obligatoirement porteurs de cet allèle récessif sur l'un de leurs chromosomes. Lorsque l'autre chromosome porte l'allèle "S=sain" dominant (hétérozygote Sm ou mS), le parent est en bonne santé, il est porteur « sain ». Chez un couple d'hétérozygotes sains, chacun des deux individus peut transmettre l'un ou l'autre des allèles avec la même probabilité (1/2). À chaque naissance, le risque pour le couple de porteurs sains d'avoir un enfant malade est donc d'1/4 (voir Tableau 6).

Parce que Xeroderma Pigmentosum est une maladie autosomique récessive, les parents d'un individu XP sont obligatoirement porteurs de l'une des deux mutations génétiques qui causent le XP identifié chez leur enfant.

Pour toute nouvelle naissance, la probabilité pour que l'enfant à naître soit malade sera donc de 25%. L'enfant a par ailleurs 50% de chance d'être porteur asymptomatique et 25% de chances d'être totalement sain et non porteur de la mutation (homozygote SS). En d'autres termes, si l'enfant est sain, la probabilité pour qu'il soit porteur de la mutation est de 2/3.

Les descendants d'un individu XP sont obligatoirement hétérozygotes pour une mutation causant la maladie. Ces personnes sont cliniquement normales. Les descendants d'un individu XP et d'un individu hétérozygote XP (cliniquement normal) aura une probabilité d'avoir XP de 1/2. Ceci s'observe particulièrement dans les populations présentant une mutation fondatrice ou un fort taux de consanguinité.

Enfin, chaque autre membre de la famille apparenté aux parents d'un patient XP présente 50% de risque d'être porteur.

#### b. Détection des porteurs

La réalisation de tests de génétique moléculaire pour identifier les porteurs parmi les membres de la famille à risque est possible pour les mutations de certains gènes impliqués dans le XP et si les mutations ont été identifiées dans la famille.

Le dépistage des porteurs pour les partenaires d'individus déjà identifiés comme porteurs est également possible pour certains gènes impliqués dans le XP.

Le dépistage des porteurs de mutations dans des gènes pour lesquels les essais ne sont pas disponibles en laboratoire de routine peuvent être disponibles auprès des laboratoires qui proposent des tests personnalisés.

Dans tous les cas, le moment optimal pour la détermination du risque génétique, la clarification du statut de porteur, et la discussion de la disponibilité du dépistage prénatal est avant la grossesse.

Il convient d'offrir un conseil génétique (y compris l'examen des risques potentiels pour l'enfant à naître et les options de reproduction) pour les jeunes adultes qui sont touchés, porteurs, ou qui sont à risque d'être porteurs.

A noter que des banques d'ADN permettent le stockage de l'ADN (généralement extrait de globules blancs) pour une utilisation future éventuelle. Comme il est probable que les méthodologies de tests, la compréhension des gènes, des mutations et des maladies s'améliorent avec le temps, la conservation de l'ADN de personnes touchées dans de telles banques est à prendre en considération et à proposer aux individus concernés.

#### c. Dépistage prénatal et diagnostic préimplantatoire

Il n'existe pas de laboratoires proposant des tests de génétique moléculaire pour le diagnostic prénatal de XP dans la population générale. Cependant, le dépistage prénatal peut être effectué sur les cellules provenant des villosités chorioniques ou sur les amniocytes lorsque la femme enceinte est affectée. Le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) peut également être proposé aux familles pour lesquelles les mutations pathogènes ont été identifiées.

## IV. Symptomatologie

### 1. Symptomatologie générale

Xeroderma Pigmentosum est une maladie caractérisée par une sensibilité accrue aux UV et à la lumière du soleil. Un vieillissement accéléré de la peau est observé chez les patients ainsi que l'apparition de brûlures, de troubles de la pigmentation et le développement inévitable de lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers. Des tableaux cliniques variables sont observés en fonction du temps, des patients et des différents groupes de complémentation. Ainsi les patients atteints de la forme XPA présentent généralement une symptomatologie très sévère avec des anomalies neurologiques importantes alors que les patients souffrant de la forme XPE présentent des symptômes relativement légers et pas de trouble neurologique. Cette photosensibilité est variable, mais se produit généralement dans la plage 290-320nm (50) et la dose érythémateuse minimale est inférieure à la normale dans la plupart des longueurs d'onde.

L'évolution de la morphologie des éruptions dans le temps est étroitement liée à l'exposition au soleil. Les premiers signes de cette hypersensibilité se manifestent vers 1-2 ans par l'apparition de brûlures à la suite à d'une exposition au soleil même légère. Plus tard, apparaissent des lésions cutanées telles que sécheresse, tache de rousseurs et télangiectasies (19). La survenue de cancer de la peau sur les zones exposées est fréquente chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum. L'âge médian pour l'apparition de ce type de lésion est 8 ans (19).

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

Enfin, un cinquième des patients présente en plus des troubles neurologiques tels que troubles de la marche, aréflexie, troubles de la déglutition, surdité, retard de croissance, et retard mental (19). Comme avec la plupart des maladies autosomiques récessives, le plus souvent aucun antécédent familial n'est retrouvé. Les parents hétérozygotes sont en bonne santé. Cependant, la découverte de consanguinité dans la généalogie du patient peut parfois expliquer la survenue de la pathologie chez le patient.

### 2. Evolution au cours du temps

La maladie passe généralement par 3 étapes (23). La peau est saine à la naissance. En règle générale, la première étape apparaît après l'âge de 6 mois, généralement à l'âge de 1-2 ans, et se manifeste par une hypersensibilité au soleil et l'apparition de brûlures à la suite à d'une exposition au soleil même légère. Cette étape est caractérisée par un érythème diffus, une desquamation, des taches de rousseur et des zones de pigmentation accrue (voir Figure 19).



**Figure 19** Visage d'un enfant en bas âge souffrant de xeroderma pigmentosum, représentant un stade précoce de la maladie (50).

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



**Figure 20** Dos d'un adolescent souffrant de Xeroderma Pigmentosum (50)

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

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

### **3. Troubles génétiques apparentés:**

Les mutations identifiées dans le XP sont également à l'origine de la trichothiodystrophie (TTD) et du syndrome cerebro-oculo-facio-squelettique (COFS).

#### **a. La Trichothiodystrophie (TTD)**

La TTD est une maladie autosomique récessive avec des phénotypes variables qui incluent photosensibilité, ichtyose, cheveux cassants, déficience intellectuelle, microcéphalie, dysmyélinisation du cerveau, petite taille et traits faciaux caractéristiques (oreilles décollées et micrognathie). Environ 100 cas ont été rapportés dans la littérature (51). La fréquence des complications pendant la grossesse et des anomalies néonatales est augmentée (52) (53). L'aspect des tiges capillaires de patients TTD sous lumière polarisée est très caractéristique. Elles présentent des motifs sombres et clairs en bandes décrits comme une apparence en "queue de tigre" (54). Les patients TTD présentent un risque 20 fois plus élevé de décès avant l'âge de dix ans, principalement causé par des infections (55). Par ailleurs, de nombreux patients TTD sont porteurs d'un défaut cellulaire dans la réparation de l'ADN par excision de nucléotides à cause de mutations dans les gènes de réparation ERCC3, ERCC2, GTF2H5 (TTD-A), C7orf11 (TTDN1) (dont la fonction est inconnue) (56) (57) (37) (58) (59) (29).

#### **b. Le Syndrome Cerebro-oculo-facio-squelettique**

Le syndrome Cerebro-oculo-facio-squelettique (syndrome COFS ou Syndrome Pena-Shokeir de type II) est une maladie autosomique récessive qui se manifeste par des troubles neurologiques progressifs marqués par une microcéphalie avec calcifications intracrâniennes et un retard de croissance. Les anomalies oculaires telles que micro-cornée, cataractes et atrophie optique sont présentes en même temps que les contractures articulaires congénitales. Une photosensibilité peut se manifester avec un phénotype cellulaire simultané de sensibilité aux UV. Les patients atteints du syndrome COFS présentent des mutations dans les gènes ERCC2, ERCC5 ou ERCC6 (qui provoque également le syndrome de Cockayne) (60) (61).

## V. Physiopathologie

### 1. Physiopathologie générale

#### a. Radiation UV et dommages de l'ADN

La lumière du soleil, et plus précisément les rayons UV, sont une source de dommages importants pour l'ADN des cellules qui y sont exposées (cellules de la peau surtout). Par exemple, la formation de dimères de pyrimidines correspond à la formation de liaisons covalentes entre deux bases pyrimidiques adjacentes suite à une exposition à des agents mutagènes physiques tels que les rayons UV. Ces dimères de pyrimidines créent des distorsions de l'hélice d'ADN qui peuvent être fixés par l'action des UV et qui perturbent les mécanismes de transcription.

#### b. Réparation de l'ADN endommagé

Une prise en charge efficace de ces dommages doit permettre aux cellules de conserver l'intégrité de leur ADN. Un système de réparation de l'ADN fonctionnel, capable de repérer, inciser, et réparer ces photoproduits (dipyrimidine UV-induites et autres formes de dommages à l'ADN) est nécessaire pour éviter les erreurs de réplication et par conséquent l'oncogenèse associée. Un de ces mécanismes de réparation de l'ADN est la réparation par Excision de Nucléotide ou NER (Nucleotide Excision Repair)

Le NER est le mécanisme défectueux chez les patients souffrant de XP (voir partie 1. Mécanismes de réparation de l'ADN). Ce mécanisme est assuré par un ensemble de protéines assurant chacune une fonction spécifique permettant le déroulement de chaque étape du processus. Lorsque l'un des maillons de cette chaîne de réparation est défaillant c'est tout le système qui est affecté. La conséquence d'un tel défaut est une mauvaise ou une absence de réparation de l'ADN endommagé par les rayons UV et donc les symptômes associés à cette mauvaise réparation : pathologies cutanées (zones particulièrement exposées aux UV) et les troubles neurologiques (dans certains groupes).

#### c. À l'origine du XP, des mutations dans les gènes de la réparation de l'ADN

Sept gènes sont impliqués dans le mécanisme de réparation de l'ADN par NER et sont incriminés dans ce défaut de mécanisme de réparation de l'ADN. Les produits de ces 7 gènes (protéine XPA à XPG) sont requis pour la réparation de l'ADN endommagé et jouent un rôle clé dans l'une ou l'autre des voies du NER, GG-NER (Global Genome – NER) ou TC-NER (Transcription Coupled – NER).

XPA, XPE et XPC, par exemple, sont impliqués dans la phase de détection du dommage alors que XPB et XPD sont requis pour l'ouverture de la double hélice. Les protéines XPG et XPF, elles, sont des endonucléases requises pour la coupure de la portion du brin endommagé permettant ensuite la resynthèse d'un nouveau brin par XPV et sa ligation par l'ADN ligase III.

Un huitième gène peut être à l'origine de XP, il s'agit du gène XPV, pour XP Variant. Le produit de ce gène, XPV, également appelé DNA pol $\eta$ , n'est pas impliqué dans le NER directement mais dans le mécanisme de resynthèse par réplication de l'ADN endommagé. En effet, la polymérase XPV (ou polH) est chargée de synthétiser le nouveau brin après excision du brin endommagé.

Ainsi, on dénombre huit groupes de complémentation chez les patients souffrant de XP qui correspondent aux gènes mutés responsables de leur pathologie (XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, ou XPV). En effet, les huit gènes correspondants, situés sur des chromosomes différents, entraînent un Xeroderma Pigmentosum lorsqu'ils sont mutés. En fonction du gène touché, des tableaux cliniques différents sont observés. La fréquence d'apparition d'une mutation varie également en fonction des gènes. En effet, à titre d'exemple, XPA est un groupe relativement fréquent alors que

XPE est plutôt rare (50). De la même manière, en fonction du groupe, le tableau clinique et la sévérité de la pathologie sont variables (XPG est une atteinte sévère alors que XPF est plutôt moyenne) (50) (voir Tableau 7 ci-dessous).

Il est à noter qu'un schéma de nomenclature spécifique est proposé pour les gènes humains de la réparation de l'ADN (62):

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

Le Tableau 7 ci-après présente brièvement les huit groupes de complémentation au sein desquels se répartissent les patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum, ainsi que les phénotypes et fréquences associés.

**Tableau 7** Différentes classes de XP classiques (63)

Les huit types de XP différent légèrement par leurs symptômes et leur sévérité		
Groupe	Phénotype	Fréquence
<b>XPA</b>	Forme très sévère avec anomalies neurologiques importantes	25%
<b>XPB</b>	Très rare (moins de 10 cas dans le monde), recouvrement avec le syndrome de Cockayne.	Très rare (- de 10 cas au monde)
<b>XPC</b>	Forme la plus fréquente, absence de problèmes neurologiques.	25%
<b>XPD</b>	Très hétérogène, toujours accompagné d'anomalies neurologiques plus ou moins importantes.	15%
<b>XPE</b>	Rare. Symptômes relativement légers sans troubles neurologiques	Rare
<b>XPF</b>	Forme concernant presque exclusivement la population japonaise. La réparation de l'ADN est totale mais extrêmement lente	6 %
<b>XPG</b>	Très rare, elle ne concerne que quelques personnes, recouvrement avec le syndrome de Cockayne.	6% Très rare
<b>XPV</b>	Symptômes en fonction du type de peau. Pas d'affection neurologique	21%

Par ailleurs, en plus de la défaillance des gènes de réparation, les radiations UV-B présentent un effet immunosuppresseur qui peut également être impliqué dans la pathogénèse de Xeroderma Pigmentosum. Bien que les symptômes typiques d'une défaillance immunitaire, telles que les infections multiples, ne sont généralement pas observées chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum, plusieurs anomalies immunologiques ont été décrites dans la peau des patients atteints de XP (50). En effet, des études de la peau de patients atteints de xeroderma pigmentosum ont montré un important épuisement des cellules de Langerhans induit par le rayonnement UV. Divers autres défauts de l'immunité à médiation cellulaire ont également été rapportés chez des cas de patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum. Ces défauts incluent une diminution de la réponse cutanée aux antigènes de rappel, une diminution de taux lymphocytes T-helper circulants, une diminution de la réponse proliférative des lymphocytes aux mitogènes, la diminution de la

production de l'interféron dans les lymphocytes, et une réduction de l'activité des cellules tueuses (50).

Dans la suite de ce chapitre, une description de chacun des 8 groupes de complémentation de Xeroderma Pigmentosum est proposée en fonction des données disponibles de la littérature. Les groupes les plus fréquents (XPA et XPC notamment) sont les groupes pour lesquels on dispose de données bibliographiques en plus grande quantité.

## **2. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation A**

Le groupe de complémentation A (XPA) correspond à une forme sévère de Xeroderma Pigmentosum. Sa prévalence globale est inconnue mais il représente 25% de tous les cas de XP et il s'agit de la forme la plus courante de XP au Japon (64). Les patients souffrant de XPA présentent les lésions typiques du XP (photosensibilité de la peau avec sensation de brûlure, taches de rousseur, et cancers de la peau) associées à des anomalies des troubles du système nerveux central et périphérique (64), parfois très sévères (détérioration cognitive, dysarthrie, troubles de l'équilibre, aréflexie). Des retards de croissance et du développement sexuel peuvent également être observés chez ces patients. La connaissance du gène XPA permet la compréhension de la maladie dont souffrent les patients XPA, il est décrit dans la suite de ce chapitre.

### **a. Le gène XPA**

Le gène XPA code pour une protéine impliquée dans les phases préliminaires (reconnaissance et incision du dommage) du mécanisme de réparation de l'ADN par excision de nucléotide (NER)

- *Histoire de la localisation du gène*

En 1984, grâce à l'utilisation de cellules hybrides hamster/humaine, de constitutions chromosomiques différentes, l'équipe de Keijzer (65), excluait la possibilité du lien du gène XP au chromosome X, contrairement à ce qui était supposé jusqu'alors (66), et constatait un lien avec le chromosome 1q.

En 1987 la même équipe travaillait sur la fusion de cellules humaines, de cellules de hamster chinois ou de cellules hybrides hamster chinois/homme avec des cellules XPA irradiées aux UV et mesurait le taux de synthèse non programmée d'ADN (indicateur de la réparation de l'ADN, voir chapitre « Diagnostic ») (67). Les résultats de cette étude montraient que le taux de synthèse d'ADN non programmée dans les noyaux augmentait immédiatement après la fusion des cellules. Ceci évoquait une compensation du défaut de réparation de l'ADN par les cellules non XPA.

Les résultats obtenus lors de la même étude après fusion de cytoplastes isolés à partir d'un groupe de 26 hybrides hamster chinois/humain montraient que le chromosome 1q42q contenait des informations génétiques nécessaires à la correction rapide du défaut XP. Cependant, la compensation fut également observée avec des cytoplastes issus d'une cellule hybride faite à partir d'une cellule de hamster chinois et d'une cellule XP contenant le chromosome 1 humain, ce qui suggérait que le facteur de correction se composait à la fois de composants hamster chinois et de composants humains et que le gène localisé sur le chromosome 1 n'était peut être pas le gène muté chez les patients XP du groupe A.

Par ailleurs, en 1992, une autre équipe observait une complémentation partielle dans des cellules du groupe XPA par un gène localisé sur le chromosome humain 8 (68)

Finalement, la localisation du gène sur le chromosome 1 n'a jamais été confirmée (69) et le gène a ensuite été localisé sur le chromosome 9 grâce à des analyses de cytogénétiques et des analyses en Southern blot.

- *Clonage du gène*

En 1989 et 1990, une équipe (70) (71) clone un gène de souris capable de restaurer la résistance aux UV de deux lignées cellulaires issues de patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum du groupe A, alors qu'aucune correction n'était observée chez les patients XP des autres groupes. Les chercheurs conclurent alors qu'ils avaient cloné le gène homologue du gène mutant chez les patient XPA (71).

En 1989, la même équipe clonait l'ADNc humain correspondant. L'étude montre que la protéine résultante, longue de 273 acides aminés, présente 95% de similitude avec la protéine murine, qu'elle contient plusieurs hélices alpha et des motifs en doigt de zinc supposant la liaison de la protéine à l'ADN. L'expression de l'ADNc de XPA a rendu plusieurs cellules de patients XPA résistantes aux UV alors que ce ne fut pas le cas avec d'autres groupes de complémentation (70). Deux ARNm ont été décrits dans des cellules humaines normales (1.31.4 kb et 1.01.1 kb). L'analyse de leurs séquences a permis l'identification d'une protéine XPA tronquée susceptible d'être traduite à partir d'un ATG présent en position 176, et possédant les fonctions suffisantes pour restaurer partiellement la réparation de l'ADN, défectueuse dans les cellules XPA (70).

Plus tard, en 1991, une autre équipe (72), comparait le gène XPA humain avec les gènes homologues du poulet, de *Xenopus laevis* et de la *Drosophile melanogaster*. Ils observèrent un haut niveau de conservation du gène dans la partie COOH terminale où la fréquence d'acides aminés qui joue un rôle dans la fonction de la protéine est de 50%.

Enfin, en 1992, l'équipe de Bankmann (73) caractérisait le gène RAD14 chez la levure et découvrait qu'il code pour un résidu protéique hautement hydrophile contenant des structures en doigt de zinc présentant beaucoup de similitude avec la protéine codée par le gène XPA humain. Il a ensuite été montré, au cours de nouvelles études impliquant une délétion du gène, que le gène RAD14 est un gène absolument requis pour l'étape d'incision de l'ADN.

- *Structure du gène*

Le gène XPA contient 6 exons (74). Des études de mutagenèse dirigée montrent que le signal de localisation nucléaire se trouve sur l'exon 1 alors que les exons 2 à 6 sont essentiels à la fonction de réparation de l'ADN. Quatre cystéines formant une structure en doigt de Zinc ainsi qu'un groupe de glutamate dans la région codée par l'exon 2 sont également reconnues comme jouant un rôle important dans la réparation de l'ADN (75).

- *Cartographie*

Le transfert du chromosome 9 humain à des lignées cellulaires hybrides humaines/murines a permis à l'équipe de Kaur et Athwal (68) en 1989 de compenser le défaut de réparation de l'ADN dans des cellules XPA.

Le transfert microcellulaire d'un chromosome simple réarrangé à partir d'une cellule somatique hybride humaine-murine permet en effet la complémentation spécifique de la sensibilité aux UV et de la réparation de l'ADN, défectueuse dans les cellules XPA (76). Des analyses cytogénétiques, et des analyses Southern blot permettent ensuite la localisation du gène XPA sur le chromosome 9.

D'autres études de fusion microcellulaire montrent également que le transfert du chromosome 9 humain permet de compenser la sensibilité aux UV des cellules XPA (77). En 1990 une équipe (70)

localise les gènes XPAC (Xeroderma Pigmentosum group A Complementing) humain et murin respectivement en 9q34.1 et 4C2 grâce à l'hybridation *in situ*.

Il est intéressant de noter par ailleurs que, comme le gène XPA, le gène du syndrome de cellules basales Naevus, le gène de l'épithélium malpighien et le gène du groupe C de l'anémie de Fanconi sont tous localisés sur le chromosome 9, sur le même locus 9q22.3q31 (78).

- *Fonction*

En 1994, une équipe montre que la protéine XPA s'associe de manière très spécifique au facteur ERCC1 (79), ce qui suggère qu'une fonction possible de la protéine XPA est la prise en charge voire l'orientation du complexe d'excision, et notamment le facteur ERCC1, vers le site endommagé de l'ADN.

L'association de XPA à ERCC1 est une étape indispensable au mécanisme de réparation de l'ADN par NER et l'objectif de cette interaction est très probablement le recrutement du complexe d'excision ERCC1 sur le site du dommage (80).

La protéine XPA forme en fait un complexe trimère avec les facteurs ERCC1 et ERCC4 (XPF), qui participe à la fois à la reconnaissance du dommage et aux activités d'excision (81).

Par ailleurs, la réparation par excision d'adduits d'ADN volumineux, tels que ceux formés par le cisplatine (agent de chimiothérapie), semble être médiée par un ensemble de protéines, et notamment XPA et ERCC1 qui sont impliquées dans la reconnaissance des dommages à l'ADN ainsi que l'excision du brin endommagé. En effet, une étude réalisée sur 28 patientes souffrant de cancer de l'ovaire montre que les taux d'ARNm de ERCC1 totaux, d'ARNm transcrit de ERCC1 et d'ARNm de XPA, contenus dans les tissus malins récoltés avant l'administration de sels de platine (chimiothérapie) sont plus élevés dans les tissus issus de tumeurs cliniquement résistantes au traitement (activité de réparation plus importante) que dans les tissus tumoraux sensibles au traitement (activité de réparation moindre) (82).

L'assemblage du complexe NER dans les cellules humaines normales et dans les cellules humaines où la réparation est déficiente (XP) peut être décrit grâce à l'utilisation d'une technique d'irradiation locale aux ultraviolets associée au marquage d'anticorps fluorescents (83). Le complexe de reconnaissance du dommage XPC/HR23B (RAD23B) est essentiel pour le recrutement des facteurs ultérieurs du NER entrant dans la composition du complexe de pré-incision, et notamment le facteur de réparation TFIIH (83). Le facteur XPA, lui, semble s'associer au complexe relativement tard. Il est nécessaire pour l'ancrage de ERCC1 et XPF, et peut-être essentiel pour l'activation de l'endonucléase de XPG (83). Ces données donnent un aperçu de l'ordre des composants intervenant dans le NER, et mettent en évidence le double rôle de XPA ainsi que le concept d'un assemblage séquentiel des protéines de réparation sur le site du dommage plutôt qu'un réparosome pré-assemblé.

- b. La maladie XPA

La maladie XPA, dont la transmission, comme pour tout les groupe de XP, est autosomique récessive, est provoquée par des mutations dans le gène XPA (locus 9q22.3), impliqué dans la vérification et l'incision des dommages lors de la réparation par excision de nucléotides (NER) (84).

- *Tableau clinique*

La plupart des patients du groupe XPA, forme relativement fréquente de XP (25% de la totalité des cas et forme la plus fréquente au Japon), montre une atteinte des systèmes nerveux central et périphérique en plus des lésions cutanées (64).

Une étude a été menée en 1994 sur 132 patients souffrant de XP (85). 70% des patients présentaient des tumeurs cutanées malignes avec un âge médian d'apparition de 8 ans. 57% présentaient des carcinomes basocellulaires ou spinocellulaire et 22% avaient un mélanome. La fréquence des mélanomes, comme la fréquence des cancers de la peau sans mélanome, des cancers oculaires antérieurs, et des cancers de la langue, était 1000 fois supérieure chez les patients de moins de 20 ans. Chez les patients atteints de XP, comme dans la population générale, la distribution anatomique des mélanomes était différente de celle des cancers cutanés autre que mélanome. Cette observation montre que la réparation de l'ADN joue un rôle majeur dans la prévention des cancers cutanés au sein de la population générale, et que l'exposition au soleil est responsable de l'induction des mélanomes et cancers cutanés sans mélanome chez les patients atteints de XP.

- *Génétique moléculaire*

En 1990 une équipe identifie une mutation homozygote du gène XPA dans plusieurs lignées cellulaires issues de patients Japonais du groupe XPA (70).

Plus tard, en 1995, de nouvelles mutations, délétion et insertion (86), sont rapportées au sein d'une famille dont les deux filles, malades XPA, avaient été précédemment identifiées comme homozygote (87). Une de ces mutations est une délétion de 20 paires de bases dans l'exon 4, l'autre est l'insertion d'une adénine dans l'exon 5 dans une région normalement composée de 6 adénines. La délétion de 20 nucléotides est par ailleurs identifiée comme provenant de l'allèle maternel.

De manière générale deux sous groupes de patients XPA peuvent alors être constitués faisant la distinction entre les patients porteurs d'une mutation homozygote et les patients porteurs de mutation hétérozygote composée (88) (89).

- *Corrélation Génotype/phénotype*

Une analyse de mutation réalisée en 1998 sur des lignées de cellules XPA issues de 19 patients Américains et Européens, a permis la mise en évidence d'une corrélation entre le phénotype des patients et leur génotype (90).

La plupart des mutations observées lors de cette étude sont des délétions et des mutations du site d'épissage déjà observées chez d'autres patients XPA dans l'exon 3, l'intron 3 ou l'exon 4 provoquant un décalage dans le cadre de lecture correspondant à la région de liaison à l'ADN.

Une nouvelle mutation, mutation ponctuelle au sein de l'intron 3 a cependant été mise en évidence. Elle provoque l'apparition d'un nouveau site accepteur d'épissage susceptible de rentrer en compétition avec le site original accepteur d'épissage.

Les patients présentant les mutations au sein du domaine de liaison à l'ADN sont les patients présentant les tableaux cliniques les plus sévères souvent associés à des complications neurologiques. Le phénotype des patients porteurs de mutation dans le domaine C terminal de la protéine, qui interagit avec le facteur de transcription TFIIH, présentent en revanche des tableaux cliniques moins sévères (maladie de peau bénigne).

Enfin, la rareté des mutations faux-sens naturelles dans le domaine de liaison à l'ADN de XPA suggère que les changements d'acides aminés peuvent être suffisamment tolérés. Les patients peuvent alors présenter des symptômes bénins et échapper à la détection.

### 3. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation B (ERCC3)

Le groupe de complémentation B (XPB) est un sous-type extrêmement rare de Xeroderma pigmentosum. Cette maladie autosomique récessive est décrite chez moins de 10 familles (84). Certains patients XPB présentent les caractéristiques classiques du XP (photosensibilité de la peau avec brûlures et taches de rousseur, tumeurs cutanées et oculaires) avec une gravité variable et de légères anomalies neurologiques. D'autres combinent les caractéristiques classiques du XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du syndrome de Cockayne (CS) telles que petite taille, perte d'audition bilatérale et hyperréflexie (complexe XP/CS). XPB est due à des mutations dans le gène XPB (ERCC3), impliqué dans le mécanisme de réparation par excision de nucléotides (NER) (84).

#### a. Données cliniques

En 1974 est décrit le cas d'une patiente souffrant de Xeroderma Pigmentosum groupe B (91). Il s'agit du premier patient identifié dans le groupe de complémentation XPB. Elle présentait les symptômes classiques de XP, dont une sensibilité extrême à la lumière du soleil, des anomalies de pigmentation et des cancers cutanés multiples. Parallèlement on observait chez cette patiente des caractéristiques très sévères du syndrome de Cockayne, notamment nanisme, visage de taille réduite, surdité neurosensorielle, microcéphalie, retard mental sévère, microphthalmie, cataracte, atrophie optique, dégénérescence rétinienne pigmentaire, hyperréflexie, ataxie, diminution des vitesses de conduction nerveuse, ventricules cérébraux élargis, calcifications basales des ganglions et développement sexuel immature. Le suivi de cette patiente a été décrit plus tard dans une étude menée en 2006 sur plusieurs patients XP (92), elle a présenté de très nombreuses tumeurs cutanées avant l'âge de 18 ans et est décédée à l'âge de 33 ans de maladie cardio-vasculaire.

Dans la même étude en 2006, le cas de deux sœurs adultes était rapporté (92). Elles présentaient une forme relativement bénigne de XPB sans manifestation majeure du syndrome de Cockayne. Chacune présentait les caractéristiques connues de XP : sensibilité au soleil, troubles de la pigmentation sous forme de taches de rousseur, multiples carcinomes baso-cellulaires et mélanomes oculaires malins. La seule manifestation neurologique était une surdité progressive ayant débuté dans l'enfance chez les deux sœurs et une ataxie cérébelleuse chez seulement l'une d'entre elles. Les deux sœurs étaient de taille normale et ont donné naissance à des enfants sains.

#### b. Génétique moléculaire

Des études sur des cellules dérivées de patients ont montré une diminution des taux de réparation d'ADN et une diminution des niveaux de protéines XPB. L'analyse génétique a identifié une hétérozygotie composée de 2 mutations dans le gène ERCC3. Chaque parent est hétérozygote pour l'une des mutations (92).

En 1993, le cas de deux frères présentant le complexe XPB/Syndrome de Cockayne a été décrit (93). Le taux de synthèse d'ADN non programmée induite par les UV (technique de diagnostic de XP, voir le chapitre « diagnostic ») n'était que de 5% par rapport à la normale, alors que les deux frères de 38 et 41 ans n'ont développé aucun cancer de la peau. Ils étaient par ailleurs de petite taille, et présentaient une surdité, une rétinite pigmentaire et une dégénérescence neurologique. L'année suivante, en 1994, une équipe (94) présentait le tableau suivant (Tableau 8) comparant les données cliniques de ces deux frères avec des caractéristiques combinant celles de XP et CS avec des patients d'autres groupes de complémentation: XPD (278 730) et XPG (278780).

**Tableau 8** Tableau comparatif des caractéristiques cliniques de XP et CS (94)

Feature	CS <sup>a</sup>	XP <sup>b</sup>	XPCS2 <sup>c</sup>	XPCS1/2LV <sup>d</sup>	XP11BE <sup>e</sup>	XPCS1/2BA <sup>f</sup>
<b>Cutaneous:</b>						
Photodermatitis .....	+	++	++	++	++	++
Pigmentation abnormalities .....	-	++	++	-	++	+
Skin cancer .....	-	>1,000 times	+(2 years)	-	+(18 years)	-(>40 years)
<b>Neurologic:</b>						
Primary defect .....	Demyelination	Degeneration	Demyelination	Unknown	Demyelination	Demyelination
Ganglia calcification .....	+	-	Unknown	+	+	-
Psychomotor retardation .....	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	+/- <sup>h</sup>
Hearing impairment .....	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	+/- <sup>h</sup>
Reflexes .....	Hyper	Hypo	Hyper	Unknown	Unknown	Hyper
Retinal pigmentation .....	+	-	+	+	+	+
<b>Developmental:</b>						
Dysmorphic dwarfism .....	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	- <sup>i</sup>
Immature sexual development ...	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	+
Microcephaly .....	+	-(+) <sup>g</sup>	+	+	+	-
<b>Biochemical/cellular:</b>						
UDS (% of control) .....	100	1-50	30-50	<5	5-10	5-10
UV sensitivity (in situ) <sup>j</sup> .....	Moderate	Severe/moderate	Unknown	Severe	Severe	Severe

NOTE.—Status of features is as follows: + = presence of symptom; ++ = severe phenotype; and - = absence of feature.

<sup>a</sup> Nance and Berry (1992).

<sup>b</sup> Robbins et al. (1991).

<sup>c</sup> XP-D (Vermeulen et al. 1991).

<sup>d</sup> XP-G (Vermeulen et al. 1993).

<sup>e</sup> XP-B (Robbins et al. 1974).

<sup>f</sup> XP-B (present study).

<sup>g</sup> Absent in classical XP; present in XP with neuropathology.

<sup>h</sup> Present, but relatively late onset.

<sup>i</sup> Weight and height not as low as in CS, but at the 3d percentile.

<sup>j</sup> Colony survival after UV irradiation, compared with control cells.

Chez un patient présentant le complexe XPB/syndrome de Cockayne (décrit en 1974 (91)), l'équipe de Wenda identifiait en 1990 une mutation hétérozygote du gène ERCC3(XPB) (95). Plus tard, en 2006, une deuxième mutation pathogène sur ERCC3(XPB) était identifiée chez ce patient (92).

De même chez les deux frères présentant le complexe XPB/syndrome de Cockayne décrits plus haut (93), l'équipe de Vermeulen en 1994 identifiait une mutation hétérozygote du gène ERCC3(XPB) (94). L'étude de 2006 met également en évidence l'existence d'une deuxième mutation pathogène sur le gène ERCC3 (92).

Par ailleurs, dans la même étude de 2006, l'équipe observe un phénotype plus sévère du complexe XPB/syndrome de Cockayne chez les patients présentant des mutations non-sens sur les deux allèles du gène ERCC3(XPB) par rapport à ceux porteurs d'une mutation faux-sens partiellement active sur au moins 1 allèle du gène ERCC3(XPB).

La protéine mutante identifiée par l'équipe de Wenda en 1990 fut étudiée en 1996 par une autre équipe (Hwang et al.) (96). La protéine XPB fut alors décrite comme une sous-unité du facteur de transcription IIH (GTF2H1). Lors de cette étude, les cellules mutantes GTF2H1, isolées du patient, montraient une activité hélicase de XPB de 3 à 5 fois inférieure à la normale et une diminution de l'activité ATPase ADN-dépendantes, ce qui a entraîné un sévère défaut de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER) (-5 à 10% par rapport au type sauvage). Une diminution significative de l'activité de transcription fut également observée. Le patient combinait les signes cliniques de XP et du syndrome de Cockayne, ce qui était compatible avec un défaut de réparation de l'ADN combiné avec un défaut de la transcription. Les caractéristiques typiques de XP telles que la sensibilité au soleil, les anomalies de la pigmentation, et une prédisposition au cancer étaient compatibles avec un défaut de NER, alors que le nanisme, les défauts de neuro-myélination, la surdité, et l'altération du développement sexuel pouvaient être dues à la transcription diminuée à l'origine du syndrome de Cockayne.

#### 4. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation C

Le groupe de complémentation C (XPC) est le sous-type le plus fréquent de Xeroderma pigmentosum dans la population caucasienne. Les patients XPC représentent environ 25% de tous les cas de XP et plus de 50 cas de XPC ont été rapportés dans la littérature (84). Les patients atteints de XPC présentent des lésions de la peau typiques du XP (taches de rousseur progressives, sécheresse de la peau, cancers de la peau, tumeurs malignes oculaires), mais en général ils ne présentent aucunes réactions aiguës au soleil (types coup de soleil). Par ailleurs, les patients XPC ne souffrent pas de troubles neurologiques. La maladie est due à des mutations dans le gène XPC (locus 3p25) (84), impliqué dans la reconnaissance des dommages à l'ADN lors de la réparation par excision de nucléotides (NER). La transmission, comme pour tous les groupes de XP, est autosomique récessive.

##### a. Le gène XPC

- Description et clonage

Le gène XPC code pour une protéine dont la fonction est de détecter les dommages de l'ADN lors de la première étape de l'une des deux voies de réparation de l'ADN par excision de nucléotide, il s'agit de la voie dite de GG-NER pour « Global Genome Nucleotide Excision Repair » (97) (83).

En 1987 une équipe réussissait à corriger la sensibilité aux UV d'une lignée cellulaire du groupe Xeroderma Pigmentosum C (XPC) par transfection d'ADNc à partir d'une bibliothèque d'ADNc humain issus de fibroblastes.

En 1991 une autre équipe (98) conçut un système simple et très efficace d'expression d'ADNc pour une utilisation dans les cellules humaines. Plus tard, en 1994, la même équipe utilisait ce système pour isoler un clone d'ADNc capable de restaurer la sensibilité aux ultraviolets et la synthèse d'ADN non programmée (technique de diagnostic de XP, voir le chapitre « diagnostic ») de cellules XPC à des niveaux normaux (99). Il a ensuite été découvert que le clone du gène XPC codait une protéine fortement hydrophile composée de 823 acides aminés et présentant une homologie relative avec le produit du gène de réparation d'ADN chez la levure, RAD4. Le transcrit du gène XPC était indétectable par Northern blot dans la plupart des lignées de cellules XPC examinés.

- Cartographie

Une cartographie du gène XPC a été proposée en 1994 par hybridation de cellules somatiques. Elle prévoyait une localisation du gène sur le chromosome 3 au locus 3p25. Même si il est étroitement lié au gène RAD23B chez l'homme, l'homologue murin de RAD23B, lui, est situé sur le chromosome 4 et l'homologue murin de XPC sur le chromosome 6 (100). La déconnexion physique des gènes chez la souris va à l'encontre d'une signification fonctionnelle de la co-localisation de ces gènes chez l'homme.

L'hybridation *in situ* fluorescente, montre par ailleurs que les gènes XPC et hHR23B, dont les produits forment un complexe étanche, sont co-localisés sur le chromosome 3p25.1 (100). L'électrophorèse en champ pulsé a révélé que les 2 gènes peuvent même partager un fragment de restriction MluI d'environ 625 ko.

##### b. La maladie XPC

- Données cliniques

Dans une publication de 1984, une équipe observait déjà que les patients du groupe de complémentation C pouvaient être particulièrement sujets aux mélanomes malins (101).

Plus tard, en 1993, était décrit le cas de 2 patients XPC, dont le diagnostic était confirmé par analyse génétique (102). Les lignées cellulaires provenant de ces patients étaient moins sensibles à l'irradiation UV par rapport à 4 autres lignées cellulaires, et présentaient un niveau de l'ARNm XPC proche de la normale. Le diagnostic XP du patient a été posé à la naissance. Très tôt, il a ainsi pu bénéficier d'une protection rigoureuse vis à vis des rayons du soleil, à tel point que, jusqu'à l'âge de 13 ans, le patient n'a présenté aucune tumeur maligne. Son grand frère en revanche, souffrant lui aussi de XP, a commencé à développer des tumeurs avant l'âge de 13 ans. Comme la grande majorité des patients XPC, ce patient ne présentait pas de complications neurologiques.

Douze autres cas de patients XPC ont par ailleurs été rapportés en 2000 (103). Aucun de ces 12 patients n'a montré d'anomalies neurologiques. L'activité de réparation de l'ADN en revanche variait de 10 à 20% par rapport à la normale.

En 2001, une famille turque avec un XPC grave, confirmé par l'analyse génétique, a également été décrite (104). Le petit garçon de 8 ans a présenté des lésions cutanées avant l'âge de 1 an, et a développé des taches de rousseur caractéristiques sur les zones exposées au soleil associées à des télangiectasies, une hypopigmentation et des kératoses actiniques. Il ne présentait aucune anomalie neurologique mais a développé de multiples cancers de la peau et est décédé à l'âge de 10 ans. Sa sœur âgée de 5 ans, également malade, a développé des lésions cutanées dès l'âge de 6 mois et un carcinome spinocellulaire sur son visage à l'âge de 2 ans. Un cousin aurait également été touché. Le niveau de réparation de l'ADN est de 12 à 16% de la normale.

Deux autres familles turques, qui présentaient des liens de consanguinité, avec un XPC ont été décrites en 2004 (105). Dans la première famille, un homme de 20 ans et sa sœur de 16 ans ont tous deux été gravement touchés. Ils ont développé des lésions cutanées à l'âge de 3 ans. Tous deux avaient une atrophie cutanée, des télangiectasies, des kératoses actiniques, et des cancers cutanés multiples, notamment carcinomes épidermoïdes, carcinomes baso-cellulaires, et mélanomes.

Dans la deuxième famille, 3 sœurs, âgées de 11, 18 et 20 ans, ont été plus légèrement touchées. Les lésions cutanées ont commencé à l'âge de 3 à 5 ans. Elles présentaient des taches de rousseur, mais aucune atrophie cutanée, télangiectasie ou kératoses actinique. La sœur aînée a eu un carcinome épidermoïde excisé de son visage à l'âge de 12 ans. Les autres sœurs n'ont pas eu de cancer de la peau.

- Variabilité clinique

Une publication de Hananian et Cleaver en 1980 fait état d'une patiente XPC inhabituelle, diagnostiquée par des tests de complémentation cellulaire, qui présentait des symptômes neurologiques et des caractéristiques du lupus érythémateux disséminé (106).

Par ailleurs, le cas d'un garçon XPC de 4 ans, d'origine coréenne est décrit en 1998 (107). Le phénotype de ce garçon est caractérisé par une sensibilité au soleil et de multiples tumeurs cutanées, ainsi que des caractéristiques inhabituelles neurologiques, dont une hyperactivité et des troubles autistiques. D'autres anomalies neurologiques typiques de XP en revanche ne s'étaient pas manifestées. En outre, des études en laboratoire ont montré de faibles niveaux de glycine. L'hyperactivité a pu ainsi être diminuée grâce à une supplémentation orale en glycine. L'analyse génétique a permis plus tard d'identifier une mutation dans le gène XPC.

## 5. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation D (ERCC2)

Le groupe de complémentation D (XPD) est un sous-type de Xeroderma pigmentosum qui représente environ 15% des cas de XP (84). Plus de 30 cas ont été rapportés dans la littérature pour cette maladie dont la transmission est autosomique récessive. Il s'agit d'une forme cliniquement hétérogène qui présente les manifestations typiques du XP (photosensibilité de la peau avec sensation de brûlure, taches de rousseur, sécheresse de la peau, cancers de la peau) associées ou non à des anomalies neurologiques de gravité variable. Certains patients XPD combinent les caractéristiques classiques du XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du syndrome de Cockayne (complexe XP/CS), d'autres encore présentent des manifestations de la trichothiodystrophie (syndrome XP/TTD). L'affection XPD est provoquée par des mutations dans le gène XPD (ERCC2) (locus 19q13.2-q13.3) (84), impliqué dans la phase d'ouverture de la molécule d'ADN lors de la réparation par excision de nucléotides (NER).

### a. Données cliniques

Le lien entre la trichothiodystrophie (TTD) et le groupe D de Xeroderma Pigmentosum a été suggéré pour la première fois en 1986 (108) sur la base de 3 familles italiennes où 4 personnes ont eu les 2 affections. L'étude des familles et de leur généalogie a montré que les 3 fratries avaient très probablement eu des ancêtres communs. Les caractéristiques de la TTD chez ces patients étaient des anomalies des tiges de cheveu, des ichtyoses, un développement sexuel immature, une petite taille, et un faciès particulier.

En 1992, Johnson et Squires déclaraient (109) que plus de 30 patients XPD non apparentés étaient connus et que moins de la moitié de ce nombre avait montré des anomalies majeures du système nerveux central, autrefois considéré comme caractéristique de XPD. Ils ont également souligné le fait que certains patients atteints de trichothiodystrophie ou du syndrome de Cockayne présentaient des mutations dans le gène XPD.

Le cas d'une enfant porteuse du syndrome PIBI(D)S est décrit en 1994 (110). La jeune fille souffrant de trichothiodystrophie présentait une photosensibilité (P), une ichtyose (I), les cheveux cassants (B), des facultés intellectuelles diminuées (I), peut-être une baisse de fertilité (D), et une petite taille (S). Une caractéristique notable était le caractère intermittent de la perte de cheveux pendant les périodes infectieuses, telles que pneumonie. L'enfant est décédé subitement à la maison pendant le sommeil à l'âge de 2 ans et 8 mois. L'étude de ce cas a mis en évidence une diminution de la réparation de l'ADN ainsi que son appartenance au groupe D de Xeroderma Pigmentosum.

En 2001 sont identifiées 2 patientes porteuses de caractéristiques à la fois de XP et de TTD (56). L'une d'entre elles était une fillette de 3 ans, présentant une sensibilité au soleil et un retard de développement physique et mental. Elle était hétérozygote composite de mutations dans le gène ERCC2. La culture de cellules provenant de cette jeune patiente a montré des niveaux à peine détectables de réparation de l'ADN par excision de nucléotides. L'autre patiente était une femme de 28 ans présentant une sensibilité au soleil, des troubles de la pigmentation, et des cancers cutanés typiques de XP. Elle était également hétérozygote composite et l'une des deux mutations qu'elle portait dans son gène ERCC2 était une mutation observée chez des patients TTD (arg112-to-his). Le niveau de la réparation de dommages UV chez cette seconde patiente était sensiblement plus élevé que chez les autres patients porteurs de la même mutation. Chez les deux patientes, la microscopie en lumière polarisée a révélé l'apparence en « queue tigre » des tiges de cheveux et l'analyse des

acides aminés des tiges de cheveux ont montré des niveaux de protéines soufrées compris entre ceux des individus normaux et ceux des individus TTD.

Des manifestations oculaires ont également été rapportées lors d'une étude cohorte menée en 2011 sur des patients atteints de trichothiodystrophie et Xeroderma Pigmentosum (111). Leur série de cas comprenait 32 participants, âgés de 1 à 30 ans, suivis sur une période de 10 ans. 25 des 32 patients souffraient de TTD, les sept autres souffraient du complexe XP/TTD. Les anomalies du développement oculaire observées lors de cette étude incluaient une microcornée (chez 44% des patients TTD), une microphthalmie (chez 8 des patients TTD et 14% des patients XP/TTD), un nystagmus (chez 40% des patients TTD) et des cataractes infantiles (chez 56 % des patients TTD et 86% des patients XP/TTD). Des lentilles correctrices ont été requises pour 65% des patients, et une diminution de l'acuité visuelle a été observée chez 28% des patients TTD et 71% des patients XP/TTD. Quatre patients XP/TTD ont même présenté une néovascularisation de la cornée. Selon les conclusions de cette étude, la plupart de ces manifestations oculaires pourrait être attribuée à un développement anormal, probablement due aux anomalies de la transcription basale des gènes essentiels, mais aussi à une voie dégénérative encore mal connue.

#### b. Génétique moléculaire

Le gène ERCC2(XPD) code pour une protéine de 86,9 kDa de 760 acides aminés. La protéine ERCC2(XPD), est une hélicase qui déroule la molécule d'ADN dans la direction 5'-3' , (à l'inverse de la protéine ERCC3 (XPB) qui déroule l'ADN dans le sens opposé 3'-5') dès les phases précoces de la réparation de l'ADN par excision de nucléotide. En effet elle est en charge du maintien de l'ouverture de la double hélice d'ADN pour permettre à la machinerie de réparation d'accomplir sa tâche.

La protéine ERCC2(XPD) fait partie du facteur de transcription TFIIH qui est à la fois impliqué dans la régulation de la transcription de l'ADN (synthèse de l'ARN) des gènes actifs, et dans le mécanisme de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER). Une mutation du gène entraîne une absence ou une inactivation de la fonction de la protéine, affectant ainsi à la fois la transcription de l'ADN et le mécanisme de réparation par NER.

Par ailleurs, les individus porteurs de mutations dans le gène ERCC2 présente une hétérogénéité allélique importante. En effet, des mutations faux-sens avec changement d'acides aminés et de l'activité de la protéine sont fréquemment retrouvées dans les cellules provenant d'individus atteints de XPD. Les mutations du gène ERCC2(XPD) chez les personnes atteintes de XP ont pour conséquence l'accumulation de protéines du NER sur les sites de dommages à l'ADN.

### **6. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation E (DDB2)**

Le groupe de complémentation E (XPE) est un sous-type extrêmement rare de Xeroderma Pigmentosum, moins de 10 cas ont été rapportés dans la littérature (84). La transmission, comme pour tous les groupes de XP, est autosomique récessive. Les patients présentent des symptômes légers du XP et aucune anomalie neurologique. Comme leurs symptômes cutanés sont légers, les patients XPE souvent n'ont pas une photoprotection rigoureuse et développent des cancers cutanés graves. La maladie est due à des mutations dans le gène XPF (DDB2) (locus 11p12-p11) (84), impliqué dans l'étape de reconnaissance des dommages lors de la réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER).

Le gène DDB2(XPE) code pour un ARN de 1,8 kb qui comprend dix exons et neuf introns. Les individus porteurs de mutations dans la sous-unité p48 du gène DDB2 présentent parfois un grand nombre de

cancers de la peau alors qu'aucune brûlure aiguë n'est observée sur les zones d'exposition au soleil même minimales (22).

Le gène DDB2(XPE) code pour une protéine de 48kDa pour 427 acides aminés. La protéine DDB2 combinée avec DDB1 forme un hétérodimère, qui, avec XPC, est impliqué dans la reconnaissance initiale des dommages à l'ADN induite par les UV dans des parties non transcrites du génome. Une mutation de cette protéine impacte le processus de reconnaissance des dommages et donc la réparation de l'ADN.

### **7. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation F (ERCC4)**

Le groupe de complémentation F (XPF) est un sous-type Xeroderma Pigmentosum de sévérité généralement moyenne et dont la transmission, comme tous les groupes de XP, est autosomique récessive. Il est représenté presque exclusivement dans la population japonaise (84). Les patients XPF représentent 6% de tous les cas de XP et moins de 15 cas ont été rapportés dans la littérature. La plupart des patients montrent des signes cutanés très légers et aucune maladie oculaire ou neurologique. La maladie est due à des mutations dans le gène XPF (ERCC4) (locus 16p13.3-p13.13) (84), impliqué dans l'étape de coupure du brin d'ADN endommagé lors du mécanisme de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER).

En effet, le gène ERCC4(XPF) code pour un ARNm de 2,7 kb qui comprend 11 exons et dix introns. La protéine ERCC4 de 103,3 kDa pour 905 acides aminés est l'endonucléase qui coupe la lésion en 5' du brin endommagé lors du mécanisme du NER (22). Une mutation du gène ERCC4(XPF) entraîne donc une absence ou une inactivation de la réparation de l'ADN par NER dans lequel la protéine ERCC4 est impliquée.

Le groupe F n'avait probablement été observé qu'au Japon (112) jusqu'à ce que soit décrit le cas d'une femme anglaise en 1988 par l'équipe de Yamamura (113). En 1989 la même équipe (Yamamura et al.) décrit le cas d'une patiente XP de 61 ans, classée dans le groupe F par des tests de complémentation génétique par fusion cellulaire. Ses fibroblastes en culture montraient une capacité de réparation de l'ADN déficitaire et une synthèse d'ADN non programmée de 10 à 15% associés à une sensibilité aux effets de la lumière ultraviolette 3 fois plus élevée que la normale. La patiente présentait des symptômes cliniques bénins constitués de nombreuses taches de rousseur pigmentées et un petit nombre de papules (kératoses séborrhéiques). Elle ne présentait pas de cancer de la peau dans les zones exposées au soleil et aucun trouble neurologique.

Onze patients Japonais du groupe F furent examinés en 1989 par l'équipe de Yamamura (112). Ils présentaient également des symptômes cutanés bénins et aucune anomalie oculaire ou neuropsychiatrique. Des cancers de la peau uniques sont apparus chez seulement 3 des 11 patients, avec un âge moyen de 52 ans pour leur première tumeur cutanée.

Le cas d'un homme Japonais de 48 ans souffrant de xeroderma pigmentosum associée à un retard mental, une atrophie cérébrale et une ataxie cérébelleuse fut rapporté par l'équipe de Moriwaki en 1993 (114). Des tests de complémentation génétique par fusion cellulaire ont révélé que le patient appartenait au groupe F. le patient est décédé d'un cancer du cholédoque à l'âge de 50 ans. Dans cette étude de cas, Moriwaki déclare qu'il s'agissait du premier rapport d'un patient XPF avec des anomalies neurologiques (114).

L'équipe de James Cleaver en 1999 a compilé les mutations qui avaient été signalés dans le gène XPF (115). Il s'agit notamment de 8 mutations également rapportées par Yasuhiro Matsumura en 1998 (116) et détectées chez des patients âgés de 22 à 73 ans.

De manière générale, le groupe de complémentation XPF est un groupe rare, dont la majorité des cas ont été découverts au Japon.

## **8. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation G (ERCC5)**

Le groupe de complémentation G (XPG) est un sous-type extrêmement rare de xeroderma pigmentosum. Les patients souffrant de XPG représente 6% de tous les cas de XP et environ 10 cas ont été rapportés dans la littérature, la plupart en Europe (84). Les manifestations cliniques peuvent varier. Certains patients présentent un phénotype léger de XP (sensibilité aux UV, lésions cutanées, hyper ou hypo-pigmentation et une incidence accrue de cancer de la peau), d'autres combinent les symptômes de XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du syndrome de Cockayne (complexe XP/CS). La maladie, autosomique récessive, est due à des mutations dans le gène XPG (ERCC5) (locus 13q33) (84), dont le produit, la protéine XPG(ECCR5), est impliqué dans l'étape de coupure du brin d'ADN endommagé lors de la réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER).

En effet, le gène ERCC5(XPG) code pour un ARNm de 4,1 kb qui comprend 15 exons et 14 introns (22). La protéine ERCC5 est une protéine de 112 kDa qui fonctionne comme une endonucléase et dont le rôle dans le NER est de couper l'ADN en 3' de la lésion.

A noter que les mutations générant une protéine hautement tronquée sont trouvées chez des individus atteints de XP-G associé au syndrome de Cockayne (complexe XP/CS), tandis que les individus atteints de XP-G sans maladie neurologique présentent des mutations faux-sens qui conservent une certaine activité de la protéine (22).

### a. Données cliniques

Le premier patient XP du groupe de complémentation G a été décrit en 1978 par Cheesbrough et Kinmont (117) et en 1979 par Keijzer (118). Ce patient présentait un érythème facial photosensible à l'âge de 3 mois et des cloques sur les zones exposées de la peau dès 5 mois. Peu symptomatique jusqu'à l'âge de 11 ans, le patient a ensuite montré une démarche instable et une détérioration mentale mais a atteint l'âge de 17 ans sans kératoses et sans tumeur cutanée. L'examen physique a montré une microcéphalie avec retard mental, des tremblements, une ataxie, une spasticité modérée, et des troubles de la démarche. Les cellules provenant du patient présentaient un faible niveau de réparation par excision de nucléotides (2%) et une anomalie de la réparation post-réplication, altération caractéristique de XP.

En 1980, une autre équipe décrit les cas d'un deuxième patient XPG, lui âgé de plus de 7 ans (119). Les cas de ces deux patients ont cependant été décrits avant que la relation entre le Xeroderma Pigmentosum groupe G et le syndrome de Cockayne soit mise en évidence en 2002 (120).

En 1987 est décrit le cas d'un frère et d'une sœur, âgés respectivement de 14 et 12 ans, souffrant de XP du groupe G (121). Les deux patients présentaient uniquement des troubles cutanés bénins, sans tumeur de la peau induite par les UV, même si une sensibilité anormale à des longueurs d'onde UVB a été démontrée par le test d'irradiation monochrome de la peau. Le développement physique et neurologique des patients était normal.

En 1993, sont rapportées les études génétiques de deux patients, sans relation aucune, gravement atteints des caractéristiques cliniques du syndrome de Cockayne, mais présentant un défaut biochimique typique de XP (122). Par une analyse de complémentation, en utilisant la fusion de cellules somatiques et la micro-injection nucléaire des gènes de réparation clonés, ces deux patients furent attribués au groupe de complémentation XP G.

Une autre équipe décrit en 2001 le cas d'une petite fille prématurée, présentant une microphthalmie, une cataracte congénitale bilatérale, une déficience auditive, des troubles du développement somatique et neurologique ainsi que des spasmes infantiles (123). Elle a présenté une réaction photosensible massive avec un érythème et des cloques après exposition minimale au soleil, qui peu à peu a donné lieu à de petits cancers de la peau. Ses fibroblastes cutanés étaient 10 fois plus sensibles à l'exposition aux UV que la normale. Par une analyse de complémentation, le cas de cette jeune patiente a également été classé dans le groupe XPG.

Enfin, le cas d'un enfant marocain, né de parents sains cousins germains, a été étudié par deux équipes en 1996 (124) et en 1997 (125). L'enfant présentait le tableau clinique extrêmement sévère du syndrome de Cockayne à début très précoce conduisant à sa mort à l'âge de 7 mois. L'enfant était en fait porteur d'une mutation homozygote dans le gène ERCC5. Une troisième équipe (61) a évoqué ce cas en 2001, le décrivant comme syndrome cerebro-oculo-facio-squelettique. En effet, le patient avait présenté un retard de croissance prénatal, une microcéphalie sévère, une microphthalmie sans cataracte, une fente palatine, une photosensibilité cutanée, ainsi qu'une atrophie cérébrale sans calcification. Ses fibroblastes cutanés ont montré une extrême sensibilité aux UV, comparable à celle classique de XP.

#### b. Génétique moléculaire

En 2002, une étude montre que chez les deux premiers patients décrits avec un XP du groupe G (117) (118) (119), les protéines ECCR5(XPG) présentaient une activité endonucléase considérablement diminuée (120). Les deux patients étaient hétérozygotes composés (ils présentaient deux mutations dont une mutation tronquante dans le gène ERCC5). Les cellules mutantes, contrairement à celles des patients atteints du complexe XPG/ Syndrome de Cockayne, étaient capables d'effectuer la réparation couplée à la transcription mais de manière limitée à des lésions oxydatives. La même étude de 2002 suggère que l'activité résiduelle de ERCC5 chez ces patients est responsable de l'absence de symptômes graves et précoces du syndrome de Cockayne (120).

#### c. Corrélations phénotype / génotype

Certains patients présentant un phénotype combiné de Xeroderma Pigmentosum et du syndrome de Cockayne ont été attribués au groupe de complémentation XPG. En 1997, une étude montre que les patients présentant un phénotype combiné XPG/CS présentent des mutations qui produisent des protéines sévèrement tronquées XPG (125). En revanche, deux individus XPG sans CS ont présenté des protéines XPG entières mais affectées par une mutation faux-sens qui inactivait leur fonction dans la réparation par excision de nucléotides. Ces données suggèrent que les mutations retrouvées dans le complexe XPG/CS abolissent les interactions nécessaires à une deuxième fonction importante de protéine XPG et que c'est la perte de la seconde fonction qui conduit au phénotype clinique syndrome de Cockayne.

## 9. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation V (POLH)

### a. Description

Xeroderma pigmentosum Variant (XPV) est un sous-type de Xeroderma Pigmentosum à symptomatologie légère. Pour cette raison, il est souvent diagnostiqué plus tardivement, à la fin de l'adolescence ou vers l'âge de 20 ans. Il est observé chez environ 20% des patients XP et environ 50 cas ont été rapportés dans la littérature (84), la transmission est autosomique récessive.

Les patients XPV présentent des lésions de la peau, généralement au niveau des parties du corps exposées au soleil, qui évoluent en cancer de la peau aux environs de 20-30 ans avec une fréquence 1.000 fois plus élevée que celle de la population générale. Aucune manifestations neurologiques ne sont observées. La maladie est due à des mutations dans le gène polh (XPV) (locus 6p21.1-p12) codant pour l'ADN-polymérase eta (pol-eta) qui est chargée de resynthétiser la zone excisée et restaurer la continuité de l'ADN lors de la réparation par NER (22). Les cellules XP-V sont en effet capables de mener à bien le processus de réparation par excision de nucléotides mais présentent un défaut dans la réplication des ADN endommagés par les ultraviolets.

Le gène XPV code pour un ARNm de 3,4 kb comprenant 11 exons et dix introns. Le produit de ce gène est la polymérase eta, protéine de 78,4 kDa pour 713 acides aminés qui est la polymérase chargée d'effectuer la synthèse translésionnelle des dimères de thymine induits par les UV.

Certains patients atteints de XP présentent donc une réparation de l'ADN par NER normale, mais une réplication post-réparation défectueuse (126). C'est pourquoi, ces patients sont attribués à une classe spécifique de XP, il s'agit de la classe XP «variante», XP-V.

### b. Données cliniques

Le cas d'un petit garçon de 8 ans, fils de parents cousins germains, a été décrit en 1981 (127). Le patient présentait alors une «nouvelle» forme de photodermatose dont l'étude des cellules montrait une réparation par excision de nucléotides normale mais un défaut de la re-synthèse d'ADN après irradiation-UV. Le patient présentait une hypersensibilité au soleil, mais aucun retard de croissance, microcéphalie, malformations congénitales ou autre anomalie. Les résultats biochimiques ont permis une distinction entre cette classe XP variante et les 7 autres groupes de complémentation XP connus, qui présentent tous un défaut au niveau de la réparation par excision de nucléotides.

### c. Pathogénèse

Malgré les caractéristiques cliniques de XP, y compris une fréquence accrue de cancers de la peau, les cellules de patients atteints de XP variant ne sont que légèrement plus sensibles aux UV que les cellules normales. Elles sont en revanche beaucoup plus sensibles à ses effets mutagènes. En 1991 une équipe réalise la transfection d'une lignée de cellules XP variante avec un plasmide UV irradié portant un gène cible de mutation. La réplication du plasmide permet ensuite de déterminer la fréquence et le spectre de mutations induites (128). Chez les cellules XP-V, le nombre de mutants augmentait de façon linéaire en fonction de la dose avec une pente 5 fois plus « raide » que celle observée chez les cellules normales. La plupart des mutations observées étaient des substitutions de base et des substitutions impliquant une dipyrimidine et 28% des mutations impliquaient des paires de bases AT contre 11% chez les cellules normales.

Ces résultats suggèrent qu'au cours de la réplication de l'ADN, les cellules XPV sont moins susceptibles d'incorporer un dAMP face à une thymidine impliqués dans les photoproduits UV (TT dimères), ce qui contribue à hypermutabilité sous rayonnement UV.

L'ADN polymérase eta (polh) effectue la synthèse translesionnelle des photoproduits UV et est déficiente chez les patients présentant des cancers induits par le syndrome XPV.

Par ailleurs, la faible sensibilité des cellules XPV aux UV est considérablement potentialisée par de faibles concentrations de caféine, ce qui permet leur différenciation lors du diagnostic (voir chapitre « diagnostic des patients XPV »).

### 10. Tableau récapitulatif

Le Tableau 9 ci-dessous résume les caractéristiques principales de chacun des groupes de complémentation observé chez les patients souffrant de Xeroderma Pigmentosum :

**Tableau 9** Principales caractéristiques des 8 groupes de complémentation de XP

Groupe	Gène muté	Chromosome/Locus	Fréquence	Sévérité
<b>XPA</b>	XPA	9 / 9q22.33	25%	Très sévère avec anomalies neurologiques importantes
<b>XPB</b>	ERCC3	2 / 2q14.3	Très rare (- de 10 cas au monde)	Recouvrement avec le syndrome de Cockayne
<b>XPC</b>	XPC	3 / 3p25.1	25%	Absence de problèmes neurologiques
<b>XPD</b>	ERCC2	19 / 19q13.32	15%	Toujours accompagné d'anomalies neurologiques plus ou moins importantes.
<b>XPE</b>	DDB2	11 / 11p11.2	Rare	Symptômes relativement légers sans trouble neurologique
<b>XPF</b>	ERCC4	16 / 16p13.12	6 %	Réparation de l'ADN est totale mais extrêmement lente
<b>XPG</b>	ERCC5	13 / 13q33.1	6% Très rare	Recouvrement avec le syndrome de Cockayne.
<b>XP variant</b>	POLH	6 / 6p21.1	21%	Symptômes en fonction du type de peau. Pas d'affection neurologique

## **VI. Qualité de vie des patients - XP au quotidien**

La physiopathologie même de la maladie oblige les patients à une gestion de leur maladie au quotidien très contraignante. En effet l'hypersensibilité aux rayons UV, dont souffrent ces patients, leur interdit toute exposition à la lumière du soleil, et de manière générale à toutes sources de rayonnements UV, sous peine de développer des tumeurs cutanées. Pour cette raison, la maladie présente un retentissement majeur sur la vie des malades et de leur entourage. L'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille s'en trouvent bouleversés. Le retentissement financier de la maladie est également à prendre en considération en raison du budget très important que représentent les crèmes solaires, vêtements spéciaux, et filtres anti-UV (pas de remboursement de tous ces éléments par la sécurité sociale ni les mutuelles) (129).

### **1. Retentissement du XP sur la vie des malades et de leur familles**

Les mesures qui permettent de protéger les enfants atteints de XP du soleil sont extrêmement contraignantes pour l'enfant et pour toute la famille : déplacements limités, activités extérieures le soir uniquement, sorties et visites à la famille ou aux amis compromises. La prise en charge des patients doit être systématique et doit, si possible, inclure un soutien psychologique pour l'ensemble de la famille. 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 préjudiciable. Les frères et sœurs ne doivent pas pour autant être délaissés. Le soutien d'un psychologue est souvent essentiel. Des évaluations psychologiques régulières permettent de dépister au plus tôt d'éventuels troubles dépressifs (129).

La vie quotidienne des patients s'organise alors très majoritairement en intérieur, avec des contraintes très strictes, pas toujours faciles à comprendre et à accepter pour les enfants. Les patients peuvent vivre la nuit mais ne sortent pas le jour, leur rythme de vie s'en trouve décalé par rapport à celui des autres enfants. Il est alors difficile et pourtant essentiel de préserver les contacts avec l'extérieur. Dans la mesure du possible, il est recommandé aux parents d'assurer une scolarité normale à ces enfants et de multiplier leurs activités de socialisation pour qu'ils puissent s'épanouir normalement. Pour cela, des filtres anti-UV sont apposés sur les fenêtres du domicile familial mais aussi de la maison d'au moins un proche (grands-parents par exemple), de l'école, de la salle de sport (129).

Une attention très particulière est portée aux jeunes enfants chez qui le risque d'exposition involontaire à la lumière est important. Il faut également se méfier des lumières artificielles (néons et halogènes surtout), qui émettent parfois des UV. Les éclairages doivent être testés, grâce à un dosimètre (ou UVMètre) permettant de calculer la dose d'UV reçue en 24 heures. Les parents doivent également être particulièrement attentifs à l'apparition de nouvelles lésions ou taches sur la peau qui présenteraient un danger potentiel. Il est également recommandé aux parents de demander l'avis du médecin avant de donner un médicament, quel qu'il soit, en raison de la phototoxicité de certains médicaments. Ainsi, certains antihistaminiques, anti-douleurs et antibiotiques sont proscrits (129).

Dans l'idéal, les enfants vont à l'école et mènent une vie la plus normale possible, mais cela nécessite une organisation parfois très difficile à mettre en place. En effet, les enfants atteints ne peuvent pas aller en récréation comme les autres, ni en sortie, ni à la cantine, et doivent être encadrés

constamment quand ils restent en classe. Par ailleurs, ils doivent se contraindre à des applications de crème solaire très régulières (toutes les 1h30 à 2h), ce qui est également très lourd et qui nécessite un encadrement spécifique. L'exclusion sociale qui résulte de cet isolement peut être préjudiciable pour ces patients tant elle est difficile à supporter, en fonction de l'âge et de la mise en place d'espaces accessibles en dehors de la maison (129).

De plus, un retentissement esthétique non négligeable peut également être associé au XP. L'apparition de taches, de lésions et de cicatrices liées aux interventions, notamment sur le visage peut avoir des conséquences psychologiques qui peuvent prendre des proportions importantes, particulièrement à l'adolescence. Par ailleurs, on ne dispose pas de données sur l'espérance de vie des enfants atteints de XP qui ont bénéficié d'une protection maximale contre les UV. Pour ces patients et pour leurs familles, l'avenir demeure une incertitude pesante (129).

Les personnes atteintes de XP doivent être suivies dans des consultations de dermatologie spécialisées. Il existe en France des centres de référence pour les maladies rares de la peau, qui mettent également en place des plates-formes de prise en charge socio-éducative adaptées. Un examen dermatologique est effectué au moins 3 fois par an en l'absence de complications, afin de dépister le plus tôt possible les cancers cutanés débutants et de détecter les nouvelles lésions. En cas de tumeurs, ou lors de périodes difficiles comme à l'adolescence, la fréquence des contrôles médicaux peut être plus élevée. Des contrôles ophtalmologiques fréquents sont également programmés (tous les 3 à 6 mois). Enfin, cette surveillance permet de dépister les éventuels problèmes neurologiques. De la même manière des tests destinés à vérifier l'audition sont réalisés régulièrement (129).

## **2. Recommandations de la Haute Autorité de Santé en matière de qualité de vie des patients**

### **a. Annonce du diagnostic**

En France, selon les recommandations établies par la Haute Autorité de Santé, l'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dans un centre de référence. Elle comprend l'explication du diagnostic ainsi que la planification du suivi et du traitement et peut associer les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment infirmier(ère) et psychologue. Une carte ou un certificat attestant du diagnostic (carnet de traitement le cas échéant) doit être remis au patient et/ou à sa famille. Une présentation des associations de patients est également faite à cette occasion (130).

### **b. Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie**

L'éducation thérapeutique est initiée dès la première visite et renforcée à chaque consultation. Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et (si nécessaire) de sa famille sur des thèmes tels que la compréhension de la maladie, l'évolution des thérapeutiques, ou encore la maîtrise de la prévention et du traitement à domicile.

L'adaptation de l'environnement doit rester propice à l'épanouissement de l'enfant. L'intégration en collectivité (crèche, milieu scolaire..) doit être facilitée. Il est alors indispensable que l'établissement d'accueil soit tenu informé de la situation particulière de l'enfant (directeur, enseignants, médecin scolaire, médecin de PMI) notamment par l'élaboration d'un protocole d'accueil individualisé (PAI).

En milieu professionnel, il est souhaitable que le patient informe le médecin du travail de sa maladie. Les associations de patients peuvent contribuer à l'éducation thérapeutique et à l'aménagement du

mode de vie. Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet (130).

c. Consultations paramédicales

La prise en charge psychologique systématique des patients souffrant de XP et de leur famille (parents, fratrie) doit être encouragée. Le diagnostic de XP limite de façon importante les activités en extérieur pendant les heures ensoleillées et un aménagement important pour les activités en intérieur. Du fait de ces caractéristiques cliniques spécifiques, ainsi que des multiples interventions chirurgicales nécessaires et de leurs cicatrices, une évaluation psychologique doit être proposée régulièrement aux patients, mais également à leur entourage proche, afin de dépister au plus tôt d'éventuels troubles dépressifs. L'apparition de complications neurologiques et/ou ophtalmologiques peut également majorer l'isolement des patients et de leur entourage. De même, certaines périodes de la vie, comme l'adolescence, peuvent nécessiter un suivi psychologique plus rapproché. En fonction du retentissement psychique, le suivi sera adapté à chaque patient, et pourra le cas échéant requérir à un avis psychiatrique. Ce suivi psychologique doit pouvoir être réalisé à proximité du lieu d'habitation des patients (consultation de ville). Une prise en charge adaptée (Kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste) doit par ailleurs être proposée en cas de complications neurologiques ou ophtalmologiques, ou en cas de séquelles fonctionnelles après traitement de lésions tumorales (130).

# Partie III. Prise en charge thérapeutique

## I. Introduction

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

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

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

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

## II. Evaluation des lésions

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### III. Protection contre les lésions, traitements préventifs

#### 1. Prévention des lésions primaires

##### a. Stratégie préventive

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

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

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

##### b. Photoprotection

###### • *Généralités*

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



Figure 21 Combinaisons anti-UV (137)

d'exposition aux UV parfaitement sécuritaire chez les individus atteints de XP, l'utilisation de ces compteurs UV permet d'alerter les patients en cas de sources inattendues de rayonnement provoquant des niveaux élevés de rayons UV dans l'environnement (voir annexe 2).

L'utilisation des écrans solaires en combinaison avec d'autres méthodes d'évitement du soleil (par exemple, des vêtements de protection, combinaison anti-UV, chapeau, lunettes) peut réduire au minimum les dommages UV-induits

chez les patients atteints de xeroderma pigmentosum. Les écrans solaires doivent être appliqués sur toutes les surfaces exposées (y compris les mains, le dos de la nuque, les oreilles, les lèvres inférieures, et la partie antérieure de la poitrine) chaque fois que l'exposition aux UV est attendue.

Les 2 principaux types d'écrans solaires sont physiques et chimiques :

- Les écrans solaires physiques contiennent des particules de grande taille, tels que le dioxyde de titane, oxyde de zinc, oxyde de fer rouge, le talc ou le kaolin qui bloquent les rayons UV, les rayons infrarouges et la lumière visible. Leur principal inconvénient est que la plupart sont opaques, ce qui les rend moins cosmétiquement acceptables. De nouvelles avancées dans les écrans solaires physiques comprennent des particules microfines de dioxyde de titane ou l'oxyde de zinc, qui sont transparents.
- Les écrans solaires chimiques absorbent le rayonnement UV. L'acide para-amino-benzoïque (PABA) est le premier agent développé dans ces classe d'écran solaire, mais son potentiel allergène a limité son utilisation. Certains agents, comme les benzophénones, bloquent principalement les UV-A (et sont faibles photoprotecteurs UV-B). D'autres agents, tels que les esters PABA, les salicylates, et les cinnamates, bloquent principalement les UV-B. Les filtres solaires chimiques à large spectre comprennent une combinaison d'ingrédients conçue pour bloquer les UV-B et les UV-A. Beaucoup de nouvelles préparations sont également conçues pour résister à l'eau.

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

- *Recommandation de la HAS en matière de photoprotection*

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

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

La photoprotection passe également par des produits topiques de protection solaire. Le choix portera sur des produits présentant un indice de photoprotection de 50 ou supérieur (classés 50+, c'est-à-dire de très haute protection selon la recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité). L'application devra être renouvelée toutes les deux heures. Le produit doit être appliqué à la dose recommandée (2 mg / cm<sup>2</sup>), ce qui représente environ 50 ml pour recouvrir les zones exposées (visage et mains) pour une journée. Dans l'attente d'un équipement de l'environnement par filtre anti-UV aux fenêtres d'efficacité contrôlée ou en cas de

doute de protection suffisante, l'application d'un photoprotecteur externe devra être pratiquée. (Voir aussi annexe 3)

## 2. Prévention des complications secondaires

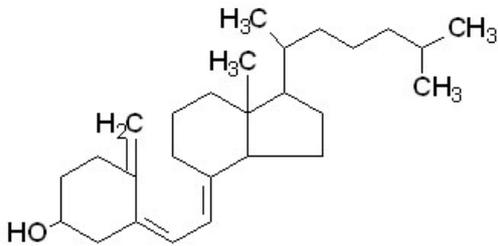


Figure 22 1,25-dihydroxy vitamine D

La vitamine D, essentielle à la croissance et à la consolidation osseuse notamment, est produite dans la peau par une réaction impliquant une exposition aux rayonnements UV. Les adultes présentant un XP actif avec des cancers de la peau ont reçu suffisamment de vitamine D dans leur alimentation par le passé et présentent des concentrations sériques normales de la forme active de vitamine D (1,25-dihydroxy vitamine D) (132). Cependant, les enfants protégés des rayons du soleil très précocement présentent de faibles

concentrations sériques en 25-hydroxy-vitamine D. Ils deviennent alors plus sensibles aux fractures osseuses (133). Une supplémentation alimentaire en vitamine D par voie orale est ainsi recommandée chez les patients ayant une faible concentration sérique de vitamine D.

## IV. Prise en charge des lésions, traitements symptomatiques

### 1. Prise en charge des lésions cutanées

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

- *La chirurgie*

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

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

- *La radiothérapie*

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

- *La chimiothérapie générale*

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

- *Les traitements topiques locaux*

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

Le 5-Fluoro-uracile topique est utilisé en complément de la chirurgie sur les lésions pré-cancéreuses (kératoses). La cryothérapie, traitement par le froid avec de l'azote liquide, est utilisée dans le traitement des lésions préépithéliomateuses (kératoses). L'Imiquimod à 5 % est utilisé en complément pour la régression des carcinomes baso-cellulaires plans superficiels du tronc et de moins de 1 cm<sup>2</sup>.

- *Autres traitements locaux*

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

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

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

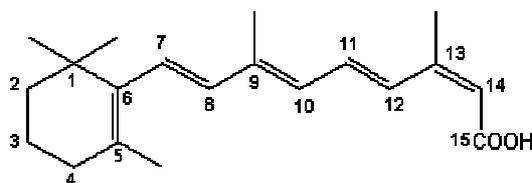


Figure 23 Molécule d'Isotrétinoïne (158)

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

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

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

## 2. Prise en charge des complications ophtalmologiques

- *Traitement des complications oculaires non tumorales*

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

- *Traitement des tumeurs oculaires*

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

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

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

### 3. Prise en charge des complications auditives

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

### 4. Prise en charge des complications neurologiques

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

### 5. Tableau récapitulatif

Le **Tableau 10** ci-dessous propose une vision globale des solutions disponibles pour la prise en charge et le traitement symptomatique des lésions observées sur les principaux organes touchés.

**Tableau 10** Traitements symptomatiques disponibles en fonction des organes touchés

Lésions	Traitements disponibles
<b>Lésions cutanées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Chirurgie</i></li> <li>• <i>Radiothérapie</i></li> <li>• <i>Chimiothérapie générale</i></li> <li>• <i>Traitements topiques locaux</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5-Fluoro-Uracile</li> <li>– Immunostimulant (imiquimod)</li> </ul> </li> <li>• <i>Autres traitements locaux</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Photothérapie dynamique</li> <li>– Rétinoïdes (isotrétinoïne orale et acitrétine)</li> <li>– Emollients</li> </ul> </li> </ul>
<b>Complications ophtalmologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Traitement des complications oculaires non tumorales</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Topiques cicatrisants et/ou vitaminiques,</li> <li>– Larmes artificielles gels</li> <li>– Collyres à base de méthylcellulose</li> <li>– Lentilles de contact souples</li> </ul> </li> <li>• <i>Traitement des tumeurs oculaires</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exérèse chirurgicale</li> <li>– Kératoplasties</li> <li>– Curiothérapie</li> <li>– Radiothérapie</li> <li>– Greffe de cornée</li> </ul> </li> </ul>
<b>Complications auditives</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appareils auditifs</li> </ul>
<b>Complications neurologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de traitement préventif (traitements symptomatiques des diverses atteintes neurologiques)</li> </ul>

## V. Surveillance

### 1. Suivi des lésions

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

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

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

### 2. Environnement

#### a. Exposition au soleil et sources artificielles d'UV

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

#### b. Fumée de cigarette.

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

### 3. Évaluation des parents à risque

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

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

## VI. Thérapies en investigation

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

### 1. Utilisation topique de la T4 endonucléase

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

Dans les années 80, le laboratoire Yarosh découvrait que la T4 endonucléase V pourrait être amenée dans les cellules en utilisant des liposomes de 200 nm comme véhicules. Les liposomes anioniques permettent la protection de l'enzyme cationique, et favorisent la pénétration de l'enzyme dans les cellules. En clivant l'ADN au niveau du site de lésions induites par les UV, l'enzyme remplace le défaut de réparation d'ADN des cellules XP (140). D'autres travaux du même groupe montrent que ces T4N5 liposomes, dans une lotion hydrogel 1%, lorsqu'ils sont appliqués sur des cultures de fibroblastes humains, de cellules de peau de sein humain ou de cellules de dos de souris, est capable de délivrer l'enzyme dans les cellules en moins d'une heure, ceci étant presque exclusivement limité à l'épiderme (141). Plus tard une corrélation inverse a été montrée par la suite entre la dose de T4N5 et le taux de CPD restant dans l'épiderme. Cette courbe a atteint un plateau (à 0,5 µg/ml), probablement en raison de saturation de la machinerie cellulaire de réparation des lésions après l'incision initiale par l'enzyme T4 (141). Ces études ont également montré que la plus forte dose T4N5 de liposomes permet la réparation de seulement 50% des lésions CPD mais le taux de mutagenèse était réduit de 99% dans les fibroblastes transformés et de 30% dans les cultures de fibroblastes primaires.

Après deux essais cliniques de phase I et trois essais cliniques en phase II chez des patients souffrant de cancer de la peau, les T4N5 liposomes ont finalement été testés chez les patients XP en 2001. (142). Dans le cadre de ce protocole, les patients appliquaient 4-5 ml de lotion contenant 1 mg/ml d'endonucléase, une fois par jour pendant un an. Hormis le retrait des lésions lorsque nécessaire, et l'utilisation quotidienne d'écran solaire de 15 SPF ou plus, aucun traitement concomitant n'était autorisé. Les résultats montrent que le traitement est efficace. Le taux de kératoses actiniques et de carcinomes baso-cellulaires a été diminué jusqu'à 30% dans le groupe traité contre 68% dans le groupe placebo, en réduisant la promotion et la progression tumorale. Le traitement était également capable de réduire le taux de certaines molécules immunosuppressives, telles que l'interleukine-10 (IL-10) et le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). En revanche, malheureusement, le traitement n'a été efficace que chez les patients de moins de 18 ans. Ceci est probablement dû au fait que les patients XP plus âgés ont déjà trop de dommages de l'ADN dans leurs cellules qui ne peuvent plus être inversés (142) (143). Des essais cliniques sont toujours en cours pour analyser l'application de liposomes T4N5 dans d'autres pathologies et chez les patients immunodéprimés (141).

## 2. Thérapie génique

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

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

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

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

Les patients XP subissent souvent des greffes autologues de peau après retrait massif de tissus. La plupart des recherches dans le domaine de la thérapie génique pour XP ont ainsi été focalisées sur la reconstruction tridimensionnelle de la peau *in vitro*, en utilisant des cellules génétiquement corrigées *ex vivo*. Dans cette technique, les fibroblastes et les kératinocytes des patients (biopsie de peau d'une zone non UV irradiée) sont cultivés *in vitro*. Ensuite, les vecteurs rétroviraux sont utilisés pour compléter de manière stable la déficience génétique de ces cellules. Enfin, les kératinocytes et les fibroblastes sont utilisés pour reconstruire les trois dimensions respectivement de l'épiderme et du derme. Cette construction peut ensuite être utilisée comme une greffe lorsqu'une partie de peau lésée est excisée. A l'aide d'un vecteur rétroviral transportant une copie normale du gène XPC Arnaudeau-Bégarde et son équipe ont ainsi réussi à compléter des kératinocytes XPC, aboutissant à un phénotype de type sauvage et une résistance aux UV (141)

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

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

- Hypoplasie des couches cornées,
- Différenciation des kératinocytes diminuée et retardée
- Invaginations épidermiques
- Contrôle de la prolifération généralement altéré
- Morphologie et orientation des fibroblastes distinctes.

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

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

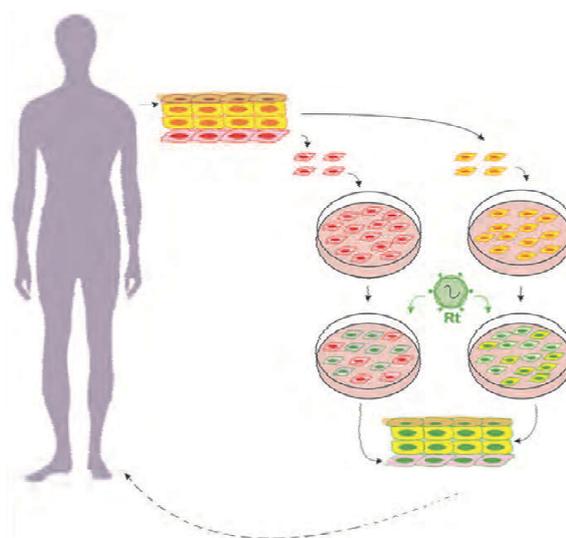


Figure 24 Greffe de peau génétiquement modifiée (141) Représentation schématique de la thérapie génique ex vivo pour les patients XP à l'aide d'un rétrovirus recombinant. Les fibroblastes et kératinocytes issus de la peau d'un patient XP sont cultivés in vitro, et transduits avec le vecteur rétroviral transportant l'ADNc XP de type sauvage. Les cellules transduites sont ensuite utilisées pour reconstruire la peau humaine in vitro, avec un phénotype normal. La ligne en pointillée suggère la possibilité d'une greffe de la peau reconstruite directement sur les patients XP.

Il est également important de noter que ces greffes ne concernent pas les mélanocytes, responsables des mélanomes, très fréquents chez ces patients (141). De plus, la peau n'est génétiquement corrigée que dans les régions qui reçoivent les greffes, toutes les autres zones du corps restent extrêmement photosensibles puisque aucun effet paracrine n'est connu pour les protéines de réparation de l'ADN et que le franchissement immunologique ou gene silencing par méthylation cellulaire peut toujours empêcher une expression du transgène à long terme. De plus, certains groupes de complémentation XP présentent également d'autres symptômes caractéristiques, tels que les maladies neurodégénératives, qui ne seront pas améliorés par les greffes de peau. Pour ces patients, un autre type de thérapie génique pourrait être plus efficace, comme le développement de cellules souches génétiquement corrigées (ESs) ou des cellules pluripotentes induites (iPSCs) (141). Malheureusement, il n'existe encore aucune référence sur ce genre de la recherche pour Xeroderma Pigmentosum.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les cellules souches pluripotentes induites (en anglais iPS Cells pour Induced Pluripotent Stem Cell) sont des cellules souches pluripotentes fabriquées en laboratoire, depuis des cellules humaines adultes (voir Figure 25 ci-dessous). En 2006, l'induction de cellules pluripotentes (iPSC) par l'expression de Oct3/4, Sox2, c-Myc et Klf4 dans des fibroblastes a donné l'espoir d'une nouvelle thérapie génique pour Xeroderma Pigmentosum. En effet, l'utilisation de cellules pluripotentes dans cette indication ne provoquerait pas de réponse immunologique chez les patients, car leurs propres cellules seraient utilisées pour l'induction des iPSC. De plus, cette approche ne serait pas confrontée à des questions éthiques telles que l'utilisation de cellules souches embryonnaires. Depuis lors, cette technologie a été améliorée et des iPSC ont été induites pour une grande variété de types cellulaires provenant d'espèces différentes.

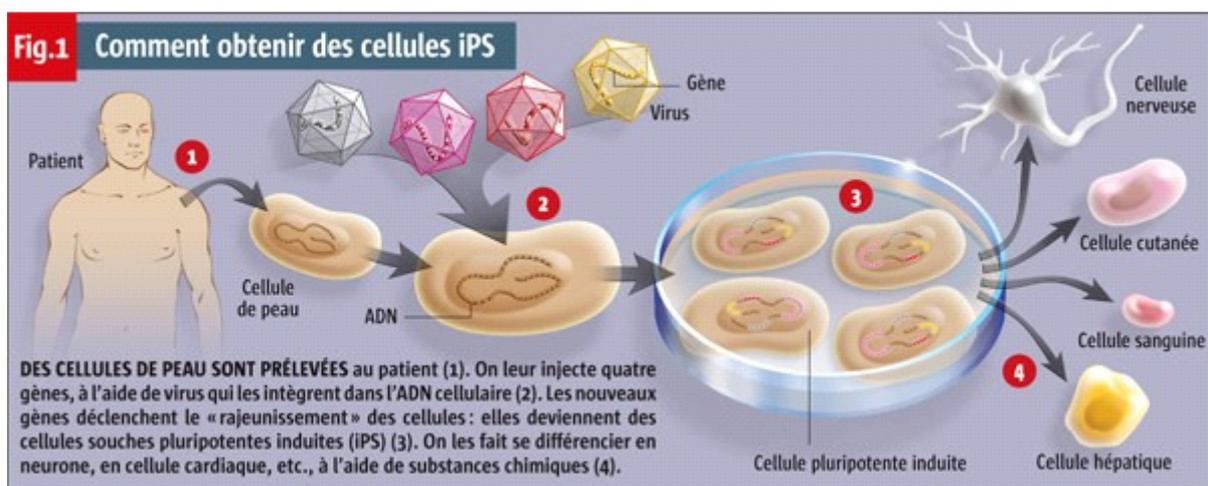


Figure 25 Comment obtenir les cellules iPSC? Les promesses des cellules iPSC, La Recherche, Janvier 2009

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

pour la leucémie secondaire, mais aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour les patients FA.

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

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

## VII. Prise en charge médico-sociale et associations de patients

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

En France, la HAS recommande aux familles d'être suivies par un assistant socio-éducatif, afin de les aider au mieux dans leurs démarches sociales et administratives. Son rôle sera d'évaluer les conditions de vie des patients et de leur entourage, d'optimiser leurs aides sociales, de les aider dans l'aménagement de leur environnement familial, scolaire et professionnel. Une visite dans le cadre de vie des patients (domicile, école et sur le lieu de travail) est souhaitable pour vérifier la bonne adaptation de l'environnement aux mesures préventives essentielles (qualité des filtres solaires, adaptation ergonomique de l'habitation des malades avec handicap). Au besoin, le patient pourra être dirigé vers les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH), créées par la loi du 11/02/05, regroupant Commission départementale d'éducation spéciale (CDES) et Commission Technique d'Orientation et de Reclassement Professionnel (Cotorep) : guichet unique ayant mission d'information, d'accueil, de conseil, évaluant les besoins et proposant un plan personnalisé de compensation, accompagnement et suivi par le biais d'une commission des droits et de l'autonomie.

Dans ce cadre, il est utile d'informer le patient ou ses parents de l'utilité des associations de patients. En effet, le rôle des associations de patients n'est pas que social, financier ou politique, il est aussi médical. Si leur objectif est avant tout de sortir les malades de leur isolement, de les informer, de défendre leurs droits ou encore de les aider de façon pratique, elles jouent aussi un rôle de plus en plus important au niveau de la recherche médicale et sont devenues des acteurs incontournables de la communauté scientifique, contribuant à la promotion de la recherche scientifique et clinique, au développement d'une expertise scientifique et médicale, à la transmission de l'information médico-scientifique auprès des patients, et à l'analyse des protocoles de recherche (vigilance éthique, vérification de l'utilité des essais et de leurs enjeux, ...).

### Enfants de la lune



Association pour le Xeroderma pigmentosum

Figure 26 : Association les enfants de la lune:  
<http://asso.orpha.net/AXP/debut.htm>

En France, l'association « les enfants de la Lune » a pour premier objectif de permettre aux familles atteintes de communiquer entre elles, de les aider à rompre l'isolement social qu'engendre cette maladie et de leur apporter un soutien moral, matériel si nécessaire, et des informations, dans la mise en œuvre de la photoprotection quotidienne. L'association est également impliquée avec les médecins, chercheurs et professionnels dans la recherche de solutions conciliant protection et qualité de vie ainsi que dans les échanges avec les pouvoirs publics en vue d'obtenir une réelle prise en charge sociale de cette maladie (remboursements, scolarisation...). Enfin, elle a pour mission d'aider la recherche dans l'élaboration d'une thérapie génique.

A travers le monde, d'autres associations de patients sont également très actives. C'est le cas par exemple du « XP family support group » aux Etats Unis, qui est un groupe de soutien aux familles XP. Il a pour vocation



Figure 27 XP Family Support Group  
[www.xpfamilysupport.org](http://www.xpfamilysupport.org)

l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de Xeroderma Pigmentosum grâce à l'éducation thérapeutique et les services de soutien. Il est également impliqué dans la recherche de traitements efficaces avec l'espoir de trouver un jour un traitement curatif pour cette maladie rare.

### **VIII. La prise en charge thérapeutique en bref**

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

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

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

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

## Conclusion

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

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

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

Le seul véritable espoir pour lutter contre cette maladie réside dans la thérapie génique qui consiste à remplacer le gène défectueux par un gène sain. Cette opération se pratique in vitro sur des cellules de peau qui sont ensuite greffées chez le malade. Cette approche est porteuse d'espoir mais présente plusieurs limites directement liées à la technique qui requière l'utilisation de vecteurs rétroviraux et à la greffe de peau, qui n'est pas totale (les zones non greffées restent hypersensibles aux UV) et qui peu être rejetée par le système immunitaire du patient.

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

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

Or, même si les maladies rares sont comme leur nom l'indique rares, les patients, eux, sont nombreux. En effet, les maladies rares et les maladies génétiques touchent 3 millions de personnes en France et près de 30 millions en Europe.

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

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

## Tables et illustrations

<b>Tableau 1a.1b.</b> Dommages causés à l'ADN.....	15
<b>Tableau 2</b> Maladies génétiques associées à des défaillances des systèmes de réparation de l'ADN ..	16
<b>Tableau 3</b> facteur impliqués dans le NER.....	22
<b>Tableau 4</b> Groupe de complémentation XP (22).....	34
<b>Tableau 5</b> Corrélation génotype-phénotype dans le XP et les pathologies associées.....	36
<b>Tableau 6</b> Héritéité récessive autosomique.....	37
<b>Tableau 7</b> Différentes classes de XP classiques (63) .....	42
<b>Tableau 8</b> Tableau comparatif des caractéristiques cliniques de XP et CS (94).....	48
<b>Tableau 9</b> Principales caractéristiques des 8 groupes de complémentation de XP.....	57
<b>Tableau 10</b> Traitements symptomatiques disponibles en fonction des organes touchés .....	69
<b>Figure 1</b> Structure de l'ADN (1) .....	12
<b>Figure 2</b> exemple d'une paire de base, ici A-T (1) .....	12
<b>Figure 3</b> Principales lésions de l'ADN (2).....	13
<b>Figure 4</b> Désamination d'une Cytosine en Uracile et d'une 5-méthylcytosine en Thymine (3).....	14
<b>Figure 5</b> Dimère de Pyrimidine formé sous l'action des rayons UV.....	15
<b>Figure 6</b> Systèmes de réparation de l'ADN.....	17
<b>Figure 7</b> Réparation de l'ADN par réversion directe (2).....	17
<b>Figure 8</b> Photoréactivation (3) .....	18
<b>Figure 9</b> Réparation par recombinaison de l'ADN (2) .....	19
<b>Figure 10</b> Mécanisme de la réparation des mésappariements de bases (2) .....	20
<b>Figure 11</b> Mécanisme de la réparation par excision de bases (BER) (2) .....	21
<b>Figure 12</b> Mécanisme de réparation par excision de nucléotides (NER) (2).....	23
<b>Figure 13</b> Modèle du complexe TFIIH (6) .....	24
<b>Figure 14</b> Etapes du NER assurées par TFIIH (6).....	25
<b>Figure 15</b> Etapes d'accrochage (« anchoring ») et d'ouverture (« opening ») assurées par TFIIH (6)..	25
<b>Figure 16</b> Représentation des facteurs XPB et XPD humain (6).....	26
<b>Figure 17</b> Test UDS (Unscheduled DNA synthesis) sur des préparations autoradiographiques (23) ...	32
<b>Figure 18</b> Troubles de la réparation de l'ADN : Relation génotype-phénotype (22) .....	36
<b>Figure 19</b> Visage d'un enfant en bas âge souffrant de xeroderma pigmentosum (61). .....	39
<b>Figure 20</b> Dos d'un adolescent souffrant de Xeroderma Pigmentosum (61).....	40
<b>Figure 21</b> Combinaisons anti-UV (137).....	64
<b>Figure 22</b> 1,25-dihydroxy vitamine D .....	66
<b>Figure 23</b> Molécule d'Isotrétinoïne (147).....	68
<b>Figure 24</b> Greffe de peau génétiquement modifiée (142).....	73
<b>Figure 25</b> Comment obtenir les cellules iPS? La Recherche, Janvier 2009 .....	75
<b>Figure 26</b> Association les enfants de la lune: <a href="http://asso.orpha.net/AXP/debut.htm">http://asso.orpha.net/AXP/debut.htm</a> .....	77
<b>Figure 27</b> XP Family Support Group .....	77



## Bibliographie

1. **Sacco, Laurent.** L'ADN sera-t-il le support de stockage ultime de l'humanité ? *Futura-Sciences*. 2012.
2. **Pourquier, Philippe.** La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie. *Bull Cancer; hors série* : 124-44. 2006 .
3. **Rochette, Patrick.** Cartographie des dimères cyclobutyls de pyrimidines (DCP) induits par les UVA et étude des effets de certains gènes de réparation des mésappariements et du gène P53 muté sur la réparation par excision de nucléotides des DCP. *Université Laval - Faculté de médecine*. 2005.
4. **al, Lodish H and.** *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. (New York, Freeman, 2004)
5. **al., Masutani et, 1994, Shivji et al. et 1996, Reardon et al.** Molecular mechanism of nucleotide excision repair, 1994.
6. **Jean-Marc Egly, Frédéric Coin.** A history of TFIIH: Two decades of molecular biology on a pivotal transcription/repair factor. *Elsevier DNA Repair 10* - 714– 721. 2011.
7. **Ito, S., Kuraoka, I., Chymkowitch, P., Compe, E., Takedachi, A., Ishigami, C., Coin, F., Egly, J. M. and Tanaka, K.** XPG stabilizes TFIIH, allowing transactivation of nuclear receptors: implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients. *Mol. Cell 26*, 231–243. 2007.
8. **Enzlin, J. H. and Scharer, O. D.** The active site of the DNA repair endonuclease XPF-ERCC1 forms a highly conserved nuclease motif. *EMBO J. 21*, 2045–2053. 2002.
9. **Houtsmuller, A. B., Rademakers, S., Nigg, A. L., Hoogstraten D., Hoeijmakers, J. H. and Vermeulen, W.** Action of DNA repair endonuclease ERCC1/XPF in living cells. *Science 284*, 958–961. 1999.
10. **Biggerstaff, M., Szymkowski, D. E. and Wood, R. D.** Co-correction of the ERCC1, ERCC4 and xeroderma pigmentosum group F DNA repair defects in vitro. *EMBO J. 12*, 3685–3692. 1993.
11. **Nishino, T., Komori, K., Ishino, Y. and Morikawa, K.** X-ray and biochemical anatomy of an archaeal XPF/Rad1/Mus81 family nuclease: similarity between its endonuclease domain and restriction enzymes. *Structure 11*, 445–457. 2003.
12. **Moggs, J. G., Yarema, K. J., Essigmann, J. M. and Wood, R. D.** Analysis of incision sites produced by human cell extracts and purified proteins during nucleotide excision repair of a 1,3-intrastrand d(GpTpG)-cisplatin adduct. *J. Biol. Chem. 271*, 7177–7186. 1996.
13. **Matsunaga, T., Mu, D., Park, C. H., Reardon, J. T. and Sancar, A.** Human DNA repair excision nuclease. Analysis of the roles of the subunits involved in dual incisions by using anti-XPG and anti-ERCC1 antibodies. *J. Biol. Chem. 270*, 20862–2089. 1995.
14. **Svoboda, D. L., Taylor, J. S., Hearst, J. E. and Sancar, A.** DNA repair by eukaryotic nucleotide excision nuclease Removal of thymine dimer and psoralen monoadduct by HeLa cell-free extract and of thymine dimer by *Xenopus laevis* oocytes. *J. Biol. Chem. 268*, 1931–1936. 1993.
15. **Popanda, O. and Thielmann, H.W.** The function of DNA polymerases in DNA repair synthesis of ultraviolet-irradiated human fibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta 1129*, 155–160. 1992.
16. **Shivji, K. K., Kenny, M. K. and Wood, R. D.** (.) Proliferating cell nuclear antigen is required for DNA excision repair. *Cell 69*, 367–374. 1992.
17. **Nichols, A. F. and Sancar, A.** Purification of PCNA as a nucleotide excision repair protein. *Nucleic Acids Res. 20*, 2441–2446. 1992.
18. **Nocentini, S.** Rejoining kinetics of DNA single- and double-strand breaks in normal and DNA ligase-deficient cells after exposure to ultraviolet C and gamma radiation: an evaluation of ligating activities involved in different DNA repair processes. *Radiat. Res. 151*, 423–432. 1999.
19. **Webb, Sandra.** A patient's journey - Xeroderma Pigmentosum. *BMJ*. 336:444-6, 2008.
20. **Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, Nardo T, Fawcett H, Gratchev A, Jaspers NG, Sarasin A, Stefanini M, Lehmann AR.** Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair (Amst)*. 7:744–50, 2008.
21. **Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, Noda A, Cullings HM, Macphee DG, Kodama K, Mabuchi K, Kraemer KH, Land CE, Nakamura N.** Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutat Res*. 601:171–8, 2006.
22. **Kenneth H Kraemer, MD and John J DiGiovanna, MD.** Xeroderma Pigmentosum. *GeneReviews*. 2012.
23. **Alan R. Lehmann, David McGibbon, Miria Stefanini.** Xeroderma Pigmentosum. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011.

24. Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, Noda A, Cullings HM, Macphee DG, Kodama K, Mabuchi K, Kraemer KH, Land CE, Nakamura N. Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutat Res.* 601:171–8, 2006.
25. Tamura D, DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum. In: Lebowitz MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I, eds. *Treatment of Skin Disease*. 3 ed. London, UK: Elsevier. b:789-92, 2010.
26. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona TM, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 48:168–76, 2011.
27. Dollfus H, Porto F, Caussade P, Speeg-Schatz C, Sahel J, Grosshans E, Flament J, Sarasin A. Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders. *Surv Ophthalmol.* 48:107–22, 2003.
28. Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH, Robbins JH. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. *Neurology.* 55:1442–9, 2000.
29. Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience.* 145:1388–96, 2007.
30. Kraemer KH, Ruenger TM. **Genome instability DNA repair and cancer** In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill. 977-986, 2008.
31. Ruenger TM, DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Hereditary Diseases of genome instability and DNA repair. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill. 13, 2008.
32. Stefanini M, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum. In: Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C, eds. *Neurocutaneous Diseases*. New York: Springer. 771-92, 2008.
33. Stefanini M, Keijzer W, Dalprà L, Elli R, Porro MN, Nicoletti B, Nuzzo F. Differences in the levels of UV repair and in clinical symptoms in two sibs affected by xeroderma pigmentosum. *Hum Genet* 54(2):177-82. 1980.
34. A.R. Lehmann, S. Stevens. A rapid procedure for measurement of DNA repair in human fibroblasts and for complementation analysis of xeroderma pigmentosum cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. Volume 69, Issue 1, Pages 177–190, 1980.
35. Limsirichaikul S, Niimi A, Fawcett H, Lehmann A, Yamashita S, Ogi T. A rapid non-radioactive technique for measurement of repair synthesis in primary human fibroblasts by incorporation of ethynyl deoxyuridine (EdU). *Nucleic Acids Res.* 37(4):e31. Epub 2009 Jan 29., 2009.
36. Van Steeg H, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. *Mol Med Today* . 5:86-94, 1999.
37. Bootsma D, Kraemer KH, Cleaver JE, Hoeijmakers JHJ. Nucleotide excision repair syndromes: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The Genetic Basis of Human Cancer*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 211-37, 2002.
38. KH., Kraemer. Cellular hypersensitivity and DNA repair. In: Freedberg IM, Fitzpatrick TB, et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6 ed. New York: McGraw-Hill. 2003.
39. Emmert S, Slor H, Busch DB, Batko S, Albert RB, Coleman D, Khan SG, Abu-Libdeh B, DiGiovanna JJ, Cunningham BB, Lee MM, Crollick J, Inui H, Ueda T, Hedayati M, Grossman L, Shahavi T, Cleaver JE, Kraemer. Relationship of neurologic degeneration to genotype patients. *J Invest Dermatol.* 118:972-82, 2002.
40. Takahashi Y, Endo Y, Sugiyama Y, Inoue S, Iijima M, Tomita Y, Kuru S, Takigawa M, Moriwaki S. XPA gene mutations resulting in subtle truncation of protein in xeroderma pigmentosum group A patients with mild skin symptoms. *J Invest Dermatol.* 130:2481-8, 2010.
41. Khan SG, Oh KS, Shahavi T, Ueda T, Busch DB, Inui H, Emmert S, Imoto K, Muniz Medina V, Baker CC, DiGiovanna JJ, Schmidt D, Khadavi A, Metin A, Gozukara E, Slor H, Sarasin A, Kraemer KH. Reduced XPC mRNA levels in clinically normal parents of xeroderma pigmentosum patients. *Carcinogenesis.* 27:84-94., 2006.
42. de Feraudy S, Boubakour-Azzouz I, Fraitag S, Berneburg M, Chan L, Chew K, Clericuzio CL, Cunningham B, Tope WD, Cleaver JE. Diagnosing xeroderma pigmentosum group C by immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol.* 32:109-17, 2010.
43. Jaspers NG, Raams A, Silengo MC, Wijgers N, Niedernhofer LJ, Robinson AR, Giglia-Mari G, Hoogstraten D, Kleijer WJ, Hoeijmakers JH, Vermeulen W. First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal

syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. *Am J Hum Genet.* 80:457–66, 2007.

44. **KH., Kraemer.** Heritable diseases with increased sensitivity to cellular injury. In: Freedberg IM, Eisen AZ et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6 ed. . *New York: McGraw-Hill;* 2003.

45. **Arlett CF, Harcourt SA, Broughton BC.** The influence of caffeine on cell survival in excision-proficient and excision-deficient xeroderma pigmentosum and normal human cell strains following ultraviolet-light irradiation. *Mutat Res.* 1975, Dec;33(2-3):341-6.

46. **al., Bernard C. Broughton and.** Molecular analysis of mutations in DNA polymerase  $\eta$  in xeroderma pigmentosum-variant patients. *PNAS.* 2002, January 22, vol. 99, no. 2, 815–820.

47. **Horibata K, Iwamoto Y, Kuraoka I, Jaspers NG, Kurimasa A, Oshimura M, Ichihashi M, Tanaka K.** Complete absence of Cockayne syndrome group B gene product gives rise to UV-sensitive syndrome but not Cockayne syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101:1541, 2004.

48. **Berneburg M, Kraemer KH.** Xeroderma pigmentosum and other DNA repair-deficient photodermatoses. In: Lim H, Hönigsmann H, Hawk JLM, eds. Photodermatology. *New York, NY: Informa Healthcare.* 2007.

49. **Kraemer KH, Ruenger TM.** Genome instability DNA repair and cancer In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. *New York: McGraw Hill.* 977-986, 2008.

50. **A Hafeez Diwan, MD, PhD et William D James, MD.** Xeroderma Pigmentosum. *Medscape Reference.* Nov 29, 2011.

51. **Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ.** Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. *J Med Genet.* 45:609–21, 2008.

52. **Moslehi R, Signore C, Tamura D, Mills JL, Digiovanna JJ, Tucker MA, Troendle J, Ueda T, Boyle J, Khan SG, Oh KS, Goldstein AM, Kraemer KH.** DNA repair and transcription gene disorder on human fetal development. *Cli.* Adverse effects of trichothiodystrophy DNA repair and transcription gene disorder on human fetal development. *Clin Genet.* 77:365–73, 2010.

53. **Tamura D, Merideth M, DiGiovanna JJ, Zhou X, Tucker MA, Goldstein AM, Brooks BP, Khan SG, Oh KS, Ueda T, Boyle J, Moslehi R, Kraemer KH.** High-risk pregnancy and neonatal complications in the DNA repair and transcription disorder trichothiodystrophy: report of 27 affected pregnancies. *Prenat Diagn.* 31:1046–53, 2011.

54. **Liang C, Kraemer KH, Morris A, Schiffmann R, Price VH, Menefee E, DiGiovanna JJ.** Characterization of tiger tail banding and hair shaft abnormalities in trichothiodystrophy. *J Am Acad Dermatol.* 52:224–32, 2005.

55. **Faghri S, Tamura D, Kraemer KH, Digiovanna JJ.** Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. *J Med Genet.* 45:609–21, 2008.

56. **Broughton BC, Berneburg M, Fawcett H, Taylor EM, Arlett CF, Nardo T, Stefanini M, Menefee E, Price VH, Queille S, Sarasin A, Bohnert E, Krutmann J, Davidson R, Kraemer KH, Lehmann AR.** Two individuals with features of both xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy highlight the complexity of the clinical outcomes of mutations in the XPD gene. *Hum Mol Genet.* 10:2539–47, 2001.

57. **Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR.** Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 44:891–920, 2001.

58. **Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, Jaspers NG, Raams A, Argentini M, Van der Spek PJ, Botta E, Stefanini M, Egly JM, Aebersold R, Hoeijmakers JH, Vermeulen W.** A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A. *Nat Genet.* 36:714–9, 2004.

59. **Liang C, Kraemer KH, Morris A, Schiffmann R, Price VH, Menefee E, DiGiovanna JJ.** Characterization of tiger tail banding and hair shaft abnormalities in trichothiodystrophy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:224–32.

60. **Meira LB, Graham JM, Greenberg CR, Busch DB, Doughty AT, Ziffer DW, Coleman DM, Savre-Train I, Friedberg EC.** Manitoba aboriginal kindred with original cerebro-ocular facial syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;66:1221–8.

61. **Graham, J. M., Jr., Anyane-Yeboah, K., Raams, A., Appeldoorn, E., Kleijer, W. J., Garritsen, V. H., Busch, D., Edersheim, T. G., Jaspers, N. G. J.** Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a nucleotide excision-repair defect and a mutated XPD gene, with prenatal diagnosis in a triplet pregnancy. *Am. J. Hum. Genet.* 69: 291-300, 2001.

62. **Lehmann, A. R., Bootsma, D., Clarkson, S. G., Cleaver, J. E., McAlpine, P. J., Tanaka, K., Thompson, L. H., Wood, R. D.** Nomenclature of human DNA repair genes. *Mutat. Res.* 315: 41-42, 1994.

63. **Orphanet.** <http://asso.orpha.net/AXP/xeroderma.htm>. *Orphanet.org.* [En ligne] [Citation : 06 Novembre 2012.]

64. **Kanda, T., Oda, M., Yonezawa, M., Tamagawa, K., Isa, F., Hanakago, R., Tsukagoshi, H.** Peripheral neuropathy in xeroderma pigmentosum. *Brain.* 113: 1025-1044, 1990.

65. **Keijzer, W., Stefanini, M., Westerveld, A., Bootsma, D.** Mapping of the XPAC gene involved in complementation of the defect in xeroderma pigmentosum group A cells. *Cytogenet. Cell Genet.* 37: 508, 1984.
66. **Stefanini, M., Keijzer, W., Westerveld, A., Geurts van Kessel, A., Jongkind, J. F., Bootsma, D.** Complementation and mapping of genes involved in deficient DNA repair in xeroderma pigmentosum cells. *Cytogenet. Cell Genet.* 32: 321-322, 1982.
67. **Keijzer, W., Stefanini, M., Bootsma, D., Verkerk, A., Geurts van Kessel, A. H. M., Jongkind, J.F., Westerveld, A.** Localization of a gene involved in complementation of the defect in xeroderma pigmentosum group A cells on human chromosome 1. *Exp. Cell Res.* 169: 490-501, 1987.
68. **Kaur, G. P., Rinaldy, A., Lloyd, R. S., Athwal, R. S.** A gene that partially complements xeroderma pigmentosum group A cells maps to human chromosome 8. *Somat. Cell Molec. Genet.* 18: 371-379, 1992.
69. **Cleaver, J. E.** Personal Communication. *San Francisco, Calif.* 1/15, 1993.
70. **Tanaka, K., Miura, N., Satokata, I., Miyamoto, I., Yoshida, M. C., 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 zincfinger. *Nature.* 348: 7376, 1990.
71. **Tanaka, K., Satokata, I., Ogita, Z., Uchida, T., Okada, Y.** Molecular cloning of a mouse DNA repair gene that complements the defect of group A. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86: 55125516, 1989.
72. **Shimamoto, T., Kohno, K., Tanaka, K., Okada, Y.** Molecular cloning of human XPAC gene homologs from chicken, *Xenopus laevis* and *Drosophila melanogaster*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 181: 12311237, 1991.
73. **Bankmann, M., Prakash, L., Prakash, S.** Yeast RAD14 and human xeroderma pigmentosum group A DNA repair. *Nature.* 355: 555-558, 1992.
74. **Miyamoto, I., Miura, N., Niwa, H., Miyazaki, J., Tanaka, K.** Mutational analysis of the structure and function of the xeroderma pigmentosum group A complementing protein: identification of essential domains for nuclear localization and DNA excision repair. *J. Biol. Chem.* 267: 12182-12187, 1992.
75. OMIM entry - \*611153 - XPA gene; XPA. *OMIM.* [En ligne] [Citation : 18 Novembre 2012.] <http://omim.org/entry/611153>.
76. **Henning, K. A., Schultz, R. A., Sekhon, G. S., Friedberg, E. C.** Gene complementing xeroderma pigmentosum group A cells maps to distal human chromosome 9q. *Somat. Cell Molec. Genet.* 16: 395-400, 1990.
77. **Ishizaki, K., Oshimura, M., Sasaki, M. S., Nakamura, Y., Ikenaga, M.** Human chromosome 9 can complement UV sensitivity of xeroderma pigmentosum group A cells. *Mutat. Res.* 235: 209-215, 1990.
78. **Farndon, P. A., Morris, D. J., Hardy, C., McConville, C. M., Weissenbach, J., Kilpatrick, M. W., Reis, A.** Analysis of 133 meioses places the genes for nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome and Fanconi anemia group C in a 2.6cM interval and contributes to the fine map of 9q22.3. *Genomics.* 23: 486-489, 1994.
79. **Li, L., Elledge, S. J., Peterson, C. A., Bales, E. S., Legerski, R. J.** Specific association between the human DNA repair proteins XPA and ERCC1. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91: 5012-5016, 1994.
80. **Li, L., Peterson, C. A., Lu, X., Legerski, R. J.** Mutations in XPA that prevent association with ERCC1 are defective in nucleotide excision repair. *Molec. Cell. Biol.* 15: 1993-1998, 1995.
81. **Park, C.H., Sancar, A.** Formation of a ternary complex by human XPA, ERCC1, and ERCC4 (XPF) excision repair proteins. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91: 5017-5021, 1994.
82. **Dabholkar, M., Vionnet, J., Bostick Bruton, F., Yu, J. J., Reed, E.** Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *Journal of Clinical Investigation.* 94: 703-708, 1994.
83. **Volker, M., Mone, M. J., Karmakar, P., van Hoffen, A., Schul, W., Vermeulen, W., Hoeijmakers, J. H. J., van Driel, R., van Zeeland, A. A., Mullenders, L. H. F.** Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo. *Elsevier Science.* 8: 213-224, 2001.
84. **FASSIHI, Dr Hiva.** Xeroderma pigmentosum. *Orpha.net.* [En ligne] Mai 2011. [Citation : 18 Novembre 2012.] <http://www.orpha.net>.
85. **Kraemer, K. H., Lee, M.-M., Andrews, A. D., Lambert, W. C.** The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer: the xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch. Derm.* 130: 1018-1021, 1994.
86. **Cleaver, J. E., Charles, W. C., Thomas, G. H., McDowell, M. L.** A deletion and an insertion in the alleles for the xeroderma pigmentosum (XPA) DNA binding patients. *Hum. Molec. Genet.* 4: 1685-1687, 1995.
87. **Davis, B. E., Koh, H. K., Rohrer, T. E., Gonzalez, E., Cleaver, J. E.** Sunlight avoidance and cancer prevention in xeroderma pigmentosum. *Arch. Derm.* 130: 806-808, 1994.

88. **Satokata, I., Tanaka, K., Okada, Y.** Molecular basis of group A xeroderma pigmentosum: a missense mutation and two deletions located in a zinc finger consensus sequence of the XPAC gene. *Hum. Genet.* . 88: 603-607, 1992.
89. **Satokata, I., Tanaka, K., Miura, N., Narita, M., Mimaki, T., Satoh, Y., Kondo, S., Okada, Y.** Three nonsense mutations responsible for group A xeroderma pigmentosum. *Mutat. Res.* 273: 193-202, 1992.
90. **States, J. C., McDuffie, E. R., Myrand, S. P., McDowell, M., Cleaver, J. E.** Distribution of mutations in the human xeroderma pigmentosum group A gene and their relationships to the functional regions of the DNA damage recognition protein. *Hum. Mutat.* . 12: 103-113, 1998.
91. **Robbins, J. H., Kraemer, K. H., Lutzner, M. A., Festoff, B. W., Coon, H. G.** Xeroderma pigmentosum: an inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms and abnormal DNA repair. *Ann. Intern. Med.* 80: 221-248, 1974.
92. **Oh, K.S., Khan, S. G., Jaspers, N. G. J., Raams, A., Ueda, T., Lehmann, A., Friedmann, P. S., Emmert, S., Gratchev, A., Lachlan, K., Lucassan, A., Baker, C. C., Kraemer, K. H.** Phenotypic heterogeneity in the XPB DNA helicase gene (ERCC3): xeroderma pigmentosum without and with Cockayne syndrome. *Hum. Mutat.* 27: 1092-1103, 2006.
93. **Scott, R. J., Itin, P., Kleijer, W. J., Kolb, K., Arlett, C., Muller, H.** Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex in two patients: absence of skin tumors despite severe deficiency of DNA excision repair. *J. Am. Acad. Derm.* 29: 883-889, 1993.
94. **Vermeulen, W., Scott, R. J., Rodgers, S., Muller, H. J., Cole, J., Arlett, C. F., Kleijer, W. J., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J., Weeda, G.** Clinical heterogeneity with xeroderma pigmentosum associated within mutations in the DNA repair and transcription gene ERCC3. *Am. J. Hum. Genet.* 54: 191-200, 1994.
95. **Weeda, G., van Ham, R. C. A., Vermeulen, W., Bootsma, D., van der Eb, A. J., Hoeijmakers, J. H. J.** A presumed DNA helicase encoded by ERCC-3 is involved in the human repair disorders xeroderma pigmentosum and Cockayne's syndrome. *Cell* . 62: 777-791, 1990.
96. **Hwang, J. R., Moncollin, V., Vermeulen, W., Seroz, T., van Vuuren, H., Hoeijmakers, J. H. J., Egly, J. M.** A 3-prime to 5-prime helicase defect in repair/transcription factor TFIIH of xeroderma pigmentosum group B affects both DNA repair and transcription. *J. Biol. Chem.* 271: 15898-15904, 1996.
97. **Sugasawa, K., Ng, J. M. Y., Masutani, C., Iwai, S., van der Spek, P. J., Eker, A. P. M., Hanaoka, F., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J.** Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. *Molec. Cell* . 2: 223-232, 1998.
98. **Legerski, R., Peterson, C.** Expression cloning of a human DNA repair gene involved in xeroderma pigmentosum group C. *Nature*. 359: 70-73, 1992, Vol. Note: Erratum: Nature 360: 610 only, 1992.
99. **Legerski, R. J., Liu, P., Li, L., Peterson, C. A., Zhao, Y., Leach, R. J., Naylor, S. L., Siciliano, M. J.** Assignment of xeroderma pigmentosum group C (XPC) gene to chromosome 3p25. *Genomics*. 21: 266-269, 1994.
100. **van der Spek, P. J., Visser, C. E., Hanaoka, F., Smit, B., Hagemeyer, A., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J.** Cloning, comparative mapping, and RNA expression of the mouse homologues of the *Saccharomyces cerevisiae* nucleotide excision repair gene RAD23. *Genomics* . 31: 20-27, 1996.
101. **Lynch, H. T., Fusaro, R. M., Johnson, J. A.** Xeroderma pigmentosum: complementation group C and malignant melanoma. *Arch. Derm.* 120: 175-179, 1984.
102. **Li, L., Bales, E. S., Peterson, C. A., Legerski, R. J.** Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group C. *Nature Genet.* 5: 413-417, 1993.
103. **Chavanne, F., Broughton, B. C., Pietra, D., Nardo, T., Browitt, A., Lehmann, A. R., Stefanini, M.** Mutations in the XPC gene in families with xeroderma pigmentosum and consequences at the cell, protein, and transcript levels. *Cancer Res.* 60: 1974-1982, 2000.
104. **Gozukara, E. M., Khan, S. G., Metin, A., Emmert, S., Busch, D. B., Shahlavi, T., Coleman, D. M., Miller, M., Chinsomboon, N., Stefanini, M., Kraemer, K. H.** A stop codon in xeroderma pigmentosum group C families in Turkey and Italy: molecular genetic evidence for a common ancestor. *J. Invest. Derm.* 117: 197-204, 2001.
105. **Khan, S. G., Metin, A., Gozukara, E., Inui, H., Shahlavi, T., Muniz-Medina, V., Baker, C. C., Ueda, T., Aiken, J. R., Schneider, T. D., Kraemer, K. H.** Two essential splice lariat branchpoint sequences in one intron in a xeroderma pigmentosum DNA repair gene: mutations result in reduced XPC mRNA levels that correlate with cancer risk. *Hum. Molec. Genet.* 13: 343-352, 2004.
106. **Hananian, J., Cleaver, J. E.** Xeroderma pigmentosum exhibiting neurological disorders and systemic lupus erythematosus. *Clin. Genet.* 17: 39-45, 1980.

107. Khan, S. G., Levy, H. L., Legerski, R., Quackenbush, E., Reardon, J. T., Emmert, S., Sancar, A., Li, L., Schneider, T. D., Cleaver, J. E., Kraemer, K. H. Xeroderma pigmentosum group C splice mutation associated with autism and hypoglycinemia. *J. Invest. Derm.* 112: 402 only, 1999.
108. Nuzzo, F., Stefanini, M., Colognola, R., Zei, G., Santachiara, A. S., Lagomarsini, P., Casati, S., Marinoni, S. Association of two rare hereditary disorders, xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy, in three families from north-east Italy. (Abstract). *7th Int. Cong. Hum. Genet.* Berlin 249 only, 1986.
109. Johnson, R. T., Squires, S. The XPD complementation group: insights into xeroderma pigmentosum, Cockayne's syndrome and trichothiodystrophy. *Mutat. Res.* 273: 97-118, 1992.
110. Kleijer, W. J., Beemer, F. A., Boom, B. W. Intermittent hair loss in a child with PIBI(D)S syndrome and trichothiodystrophy with defective DNA repair-xeroderma pigmentosum group D. *Am. J. Med. Genet.* 52: 227-230, 1994.
111. Brooks, B. P., Thompson, A. H., Clayton, J. A., Chan, C.-C., Tamura, D., Zein, W. M., Blain, D., Hadsall, C., Rowan J., Bowles, K. E., Khan, S. G., Ueda, T., Boyle, J., Oh, K.-S., DiGiovanna, J. J., Kraemer, K. H. Ocular manifestations of trichothiodystrophy. *Ophthalmology.* 118: 2335-2342, 2011.
112. Yamamura, K., Ichihashi, M., Hiramoto, T., Ogoshi, M., Nishioka, K., Fujiwara, Y. Clinical and photobiological characteristics of xeroderma pigmentosum complementation group F: a review of cases from Japan. *Brit. J. Derm.* . 121: 471-480, 1989.
113. Norris, P. G., Hawk, J. L. M., Avery, J. A., Giannelli, F. Xeroderma pigmentosum complementation group F in a non-Japanese patient. *J. Am. Acad. Derm.* 18: 1185-1188, 1988.
114. Moriwaki, S., Nishigori, C., Imamura, S., Yagi, T., Takahashi, C., Fujimoto, N., Takebe, H. A case of xeroderma pigmentosum complementation group F with neurological abnormalities. *Brit. J. Derm.* 128: 91-94, 1993.
115. Cleaver, J. E., Thompson, L. H., Richardson, A. S., States, J. C. A summary of mutations in the UVsensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Hum. Mutat.* 14: 9-22, 1999.
116. 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. Molec. Genet.* . 7: 969-974, 1998.
117. Cheesbrough, M. J., Kinmont, P. D. S. Xeroderma pigmentosum--a unique variant with neurologic involvement. *Brit. J. Derm.* 99 (suppl. 16): 61 only, 1978.
118. Keijzer, W., Jaspers, N. G., Abrahams, P. J., Taylor, A. M., Arlett, C. F., Zelle, B., Takebe, H., Kinmont, P. D., Bootsma, D. A seventh complementation group in excision-deficient xeroderma pigmentosum. *Mutat. Res.* . 62: 183-190, 1979.
119. Arlett, C. F., Harcourt, S. A., Lehman, A. R., Stevens, S., Ferguson-Smith, M. A., Morley, W. N. Studies on a new case of xeroderma pigmentosum (XP3BR) from complementation group G with cellular sensitivity to ionizing radiation. *Carcinogenesis.* 1: 745-751, 1980.
120. Lalle, P., Nospikel, T., Constantinou, A., Thorel, F., Clarkson, S. G. The founding members of xeroderma pigmentosum group G produce XPG protein with severely impaired endonuclease activity. *J. Invest. Derm.* 118: 344-351, 2002.
121. Norris, P. G., Hawk, J. L. M., Avery, J. A., Giannelli, F. Xeroderma pigmentosum complementation group G report of two cases. *Brit. J. Derm.* 116: 861-866, 1987.
122. Vermeulen, W., Jaeken, J., Jaspers, N. G. J., Bootsma, D., Hoeijmakers, J. H. J. Xeroderma pigmentosum complementation group G associated with Cockayne syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 53: 185-192, 1993.
123. Zafeiriou, D. I., Thorel, F., Andreou, A., Kleijer, W. J., Raams, A., Garritsen, V. H., Gombakis, N., Jaspers, N. G. J., Clarkson, S. G. Xeroderma pigmentosum group G with severe neurological involvement and features of Cockayne syndrome in infancy. *Pediat. Res.* 49: 407-412, 2001.
124. Hamel, B. C. J., Raams, A., Schuitema-Dijkstra, A. R., Simons, P., van der Burgt, I., Jaspers, N. G. J., Kleijer, W. J. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex: a further case. *J. Med. Genet.* 33: 607-610, 1996.
125. Nospikel, T., Lalle, P., Leadon, S. A., Cooper, P. K., Clarkson, S. G. A common mutational pattern in Cockayne syndrome patients from xeroderma pigmentosum group G: implications for a second XPG function. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 94: 3116-3121, 1997.
126. Lehman, A. R., Kirk-Bell, S., Arlett, C. F., Paterson, M. C., Lohman, P. H. M., De Weerd-Kastelein, E. A., Bootsma, D. Xeroderma pigmentosum cells with normal levels of excision repair have a defect in DNA synthesis after UV-irradiation. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72: 219-223, 1975.
127. Fujiwara, Y., Ichihashi, M., Kano, Y., Goto, K., Shimizu, K. A new human photosensitive subject with a defect in the recovery of DNA synthesis after ultraviolet-light irradiation. *J. Invest. Derm.* 77: 256-263, 1981.

128. **Wang, Y.-C., Maher, V. M., McCormick, J. J.** Xeroderma pigmentosum variant cells are less likely than normal cells to incorporate dAMP opposite photoproducts during replication of UV-irradiated plasmids. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 88: 7810-7814, 1991.
129. **MAYOTTE”, Association “LES ENFANTS DE LA LUNE -.** La maladie. *les enfants de la lune - Mayotte.* [En ligne] [Citation : 20 Janvier 2013.] [www.lesenfantsdelalune-mayotte.fr](http://www.lesenfantsdelalune-mayotte.fr). Siren : 508 162 419 / Siret : 508 162 419 00016 / APE : 9499Z.
130. **Haute Autorité de Santé.** *Xeroderma Pigmentosum - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare.* s.l. : HAS, Juin 2007.
131. **Butt FM, Moshi JR, Owibingire S, Chindia ML.** Xeroderma pigmentosum: a review and case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 38:534–7, 2010.
132. **Sollitto RB, Kraemer KH, DiGiovanna JJ.** Normal vitamin D levels can be maintained despite rigorous photoprotection: Six years' experience with xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol.* . 37:942–7, 1997.
133. **Ali JT, Mukasa Y, Coulson IH.** Xeroderma pigmentosum: early diagnostic features and an adverse consequence of photoprotection. . *Clin Exp Dermatol.* 34:442–3., 2009.
134. **DiGiovanna JJ, Patronas N, Katz D, Abangan D, Kraemer KH.** . Xeroderma pigmentosum: spinal cord astrocytoma with 9-year survival after radiation and isotretinoin therapy. *J Cutan Med Surg.* 2:153–8, 1998.
135. **Arlett CF, Plowman PN, Rogers PB, Parris CN, Abbaszadeh F, Green MH, McMillan TJ, Bush C, Foray N, Lehmann AR.** Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Radiol.* 79:510–7., 2006.
136. **Larson DM, Cunningham BB.** Photodynamic therapy in a teenage girl with xeroderma pigmentosum type C. *Pediatr Dermatol.* May-Jun;29(3):373-4. , 2012 .
137. **Dermatologue, Docteur Philippe Abimelec.** Abimelec Dermatologues. [En ligne] [Citation : 16 Février 2013.] <http://www.abimelec.com/phototherapie-dynamique.html>.
138. **Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL.** Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med.* . 318:1633–7., 1988.
139. **Tanaka, K., Sekiguchi, M., & Okada, Y.** Restoration of ultraviolet-induced unscheduled DNA synthesis of xeroderma pigmentosum cells by the concomitant treatment with bacteriophage T4 endonuclease V and HJV (Sendai virus). *PNAS.* V.72, N. 10, pp. 4071-4075, 1975.
140. **Yarosh, D.B.** Enhanced DNA repair of cyclobutane pyrimidine dimers changes the biological response to UV-B radiation. *Mutation research.* V. 509, N. 1-2, pp. 221-226, 2002.
141. **Carolina Quayle, Carlos Frederico Martins Menck and Keronninn Moreno Lima-Bessa.** Recombinant Viral Vectors for Investigating DNA Damage Responses and Gene Therapy of Xeroderma Pigmentosum. *DNA Repair and Human Health, Dr. Sonya Vengrova (Ed.).* available from [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com), 2011.
142. **Yarosh, D., Klein, J., O'Connor, A.O., Hawk, J., Rafal, E., & Wolf, P.** Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomized study. *Lancet.* . V. 357, N. 9260, pp. 926-929, 2001.
143. **Yarosh, D.B.** Enhanced DNA repair of cyclobutane pyrimidine dimers changes the biological response to UV-B radiation. . *Mutation research.* V. 509, N. 1-2, pp. 221-226, 2002.
144. **Zahid S, Brownell I.** Repairing DNA damage in xeroderma pigmentosum: T4N5 lotion and gene therapy. *J Drugs Dermatol.* 7(4):405-8, 2008.
145. **Boyle J, Ueda T, Oh KS, Imoto K, Tamura D, Jagdeo J, et al.** Persistence of repair proteins at unrepaired DNA damage distinguishes diseases with ERCC2 (XPD) mutations: cancer-prone xeroderma pigmentosum vs. non-cancer-prone trichothiodystrophy. *Hum Mutat.* 29(10):1194-208., Oct 2008.
146. **Satokata, I., Tanaka, K., Miura, N., Miyamoto, I., Satoh, Y., Kondo, S., Okada, Y.** Characterization of a splicing mutation in group A xeroderma pigmentosum. *Proc. Nat. Acad. Sci.* . 87: 9908-9912, 1990.
147. **Keijzer, W., Verkerk, A., Bootsma, D.** Phenotypic correction of the defect in xeroderma pigmentosum cells after fusion with isolated cytoplasts. *Exp. Cell Res.* 140: 119-125, 1982.
148. Chromosome 9: 100,437,191-100,459,639. *eLEnsemble.* [En ligne] Ensembl release 69 - October 2012 . [Citation : 27 Novembre 2012.] [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000136936;r=9:100437191-100459639](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000136936;r=9:100437191-100459639).
149. **Lehmann, A. R.** Three complementation groups in Cockayne syndrome. *Mutat. Res.* 106: 347-356, 1982.
150. **Teitz, T., Naiman, T., Avissar, S. S., Bar, S., Okayama, H., Canaani, D.** Complementation of the UV-sensitive phenotype of a xeroderma pigmentosum human cell line by transfection with a cDNA clone library. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84: 8801-8804, 1987.

151. Ensembl release 69 [En ligne] October 2012 [Citation : 09 Décembre 2012.] [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000154767;r=3:14186647-14220283](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000154767;r=3:14186647-14220283).
152. **Nuzzo, F., Stefanini, M., Colognola, R., Zei, G., Santachiara, A. S., Lagomarsini, P., Casati, S., Marinoni, S.** Association of two rare hereditary disorders, xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy, in three families from north-east Italy. *7th Int. Cong. Hum. Genet.* 1986.
153. **Flejter, W. L., McDaniel, L. D., Johns, D., Friedberg, E. C., Schultz, R. A.** Correction of xeroderma pigmentosum complementation group D mutant cell phenotypes by chromosome and gene transfer: involvement of the human ERCC2 DNA repair gene. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1992, Vol. 89:261-265.
154. **Johnson, R. T., Squires, S.** The XPD complementation group: insights into xeroderma pigmentosum, Cockayne's syndrome and trichothiodystrophy. *Mutat. Res.* 273: 97-118, 1992.
155. **Johnson, R. T., Elliott, G. C., Squires, S., Joysey, V. C.** Lack of complementation between xeroderma pigmentosum complementation groups D and H. *Hum. Genet.* 81: 203-210, 1989.
156. **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* . 399: 700-704, 1999.
157. **Chu, G., Chang, E.** Xeroderma pigmentosum group E cells lack a nuclear factor that binds to damaged DNA. *Science.* 242: 564-567, 1988.
158. **Académie de Montpellier.** MEDICAMENTS ET MOLECULES PARTICULIERES . *ABECEDAIRE DE CHIMIE ORGANIQUE.* [En ligne] [Citation : 11 Février 2013.] <http://webpeda.ac-montpellier.fr/wspc/ABCDORGA/Famille/Produit/medicam3.html>.
159. **Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, Noda A, Cullings HM, Macphee DG, Kodama K, Mabuchi K, Kraemer KH, Land CE, Nakamura N.** Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutat Res.* 601:171–8, 2006.
160. **Tamura D, Merideth M, DiGiovanna JJ, Zhou X, Tucker MA, Goldstein AM, Brooks BP, Khan SG, Oh KS, Ueda T, Boyle J, Moslehi R, Kraemer KH.** High-risk pregnancy and neonatal complications in the DNA repair and transcription disorder trichothiodystrophy: report of 27 affected pregnancies. . *Prenat Diagn.* . 31:1046–53, 2011.
161. **Brun J, Mahoney DJ, Le Boeuf F, Lefebvre C, Sanaei CA, Falls T, McCart JA, Stojdl DF.** Oncolytic Vaccinia virus safely and effectively treats skin tumors in mouse models of xeroderma pigmentosum. *Int J Cancer.* Feb 1;132(3):726-31. , 2013.
162. Xeroderma Pigmentosum. *WarehamCPAnatPhys.* [En ligne] [Citation : 16 Février 2013.] <http://warehamcpanatphys.wikispaces.com/Xeroderma+Pigmentosum>.



# Le xeroderma pigmentosum

Madame, Monsieur,  
Cette fiche est destinée à vous informer sur le xeroderma pigmentosum. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie  
Le diagnostic  
Les aspects génétiques  
Le traitement, la prise en charge, la prévention  
Vivre avec  
En savoir plus

## La maladie

### ● Qu'est-ce que le xeroderma pigmentosum ?

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie génétique héréditaire rare responsable d'une sensibilité extrême aux rayons UV (ultraviolets) (*voir plus loin*). S'il ne sont pas totalement protégés de la lumière du soleil, les malades subissent un vieillissement accéléré de la peau et développent inévitablement des lésions des yeux et de la peau pouvant conduire à de multiples cancers.

### ● Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) du xeroderma pigmentosum varie de 1 à 4 cas pour 1 000 000 en Europe et aux Etats-Unis à 1 cas pour 100 000 au Japon, dans les pays du Maghreb ou au Moyen-Orient.

### ● Qui peut en être atteint ?

Le XP affecte aussi bien les garçons que les filles, et touche toutes les populations avec une fréquence variable.

### ● A quoi est-elle due ? Comment expliquer les symptômes ?

Le XP est une maladie génétique héréditaire qui se traduit par une sensibilité extrême à la lumière du soleil, et plus particulièrement aux rayons ultraviolets (UV). Les UV (comprenant les UVA et les UVB) sont des rayons invisibles émis par le soleil (et par certaines lumières artificielles), qui ne chauffent pas mais sont nocifs pour la peau à forte dose. A court terme, ils provoquent des brûlures de la peau et des yeux, et à long terme, ils sont responsables du vieillissement prématuré de la peau en cas d'expositions trop intenses au soleil, et de l'apparition de cancers cutanés.

En fait, les UV endommagent l'ADN des cellules exposées. L'ADN, qui contient les gènes, constitue le patrimoine génétique de chaque individu. Les UV provoquent l'altération (mu-

tation) de certains gènes. Dans les cellules normales, l'élimination des gènes endommagés est assurée par un système de réparation de l'ADN. Chez les personnes atteintes de XP, ce processus de réparation de l'ADN fonctionne mal, car les gènes qui le contrôlent sont porteurs d'une erreur (mutation) transmise de manière héréditaire. Par conséquent, les dégâts causés par l'ADN non réparé s'accumulent et entraînent des modifications des cellules qui deviennent rapidement cancéreuses.

En fait, le XP constitue un groupe de maladies, puisqu'on a dénombré en tout 8 gènes différents (situés sur des chromosomes différents) qui, lorsqu'ils sont mutés, entraînent un XP. Il existe 7 groupes de XP classique (de A à G, voir *tableau 1*) et un pour le XP variant (survenant à l'âge adulte). Il est souvent difficile de distinguer les différents types juste en se basant sur les symptômes, mais il existe tout de même quelques différences en fonction du gène muté (notamment au niveau de la sévérité des symptômes et de l'âge d'apparition).

Le type C, dit « classique », est le plus fréquent en France.

### les sept types de XP classiques diffèrent légèrement par leurs symptômes et leur sévérité

<b>XPA</b>	Forme très sévère avec anomalies neurologiques importantes.
<b>XPB</b>	Très rare (moins de 10 cas dans le monde), recouvrement avec le syndrome de Cockayne.
<b>XPC</b>	Forme la plus fréquente, absence de problèmes neurologiques.
<b>XPD</b>	Très hétérogène, toujours accompagné d'anomalies neurologiques plus ou moins importantes.
<b>XPE</b>	Rare. Symptômes relativement légers sans troubles neurologiques.
<b>XPF</b>	Forme concernant presque exclusivement la population japonaise. La réparation de l'ADN est totale mais extrêmement lente.
<b>XPG</b>	Très rare, elle ne concerne que quelques personnes, recouvrement avec le syndrome de Cockayne.

Tableau 1

les sept types de XP classiques diffèrent légèrement par leurs symptômes et leur sévérité. (<http://asso.orpha.net/XP/xeroderma.htm>)

### ● Est-il contagieux ?

Le XP n'est pas contagieux.

### ● Quelles en sont les manifestations ?

Le XP se caractérise par l'apparition, dès les premiers mois de vie, de rougeurs sévères (de type coup de soleil) après une exposition, même minime, au soleil. Ces brûlures ne cicatrisent pas bien et peuvent persister plusieurs semaines. De nombreuses « taches de rousseur » apparaissent sur le visage et le cou. Néanmoins, cette sensibilité au soleil est moins évidente en hiver. La peau est généralement très sèche et fine, d'où le nom de la maladie « xeroderma », qui signifie « peau sèche ». Le terme « pigmentosum » fait référence à l'aspect très pigmenté de la peau exposée au soleil. En effet, des taches brunes irrégulières apparaissent progressivement, sur toutes les parties exposées du corps.

Les expositions prolongées au soleil peuvent engendrer chez les jeunes enfants de petites taches rouges rugueuses (appelées kératoses solaires ou actiniques, *figure 1*), siègeant sur-

tout sur le visage ou le cuir chevelu. Dans la population générale, ces taches apparaissent habituellement chez les personnes relativement âgées ayant été très exposées au soleil par le passé. Ce sont des lésions pré-cancéreuses qui dégénèrent en cancer de la peau si elles ne sont pas traitées. Chez les enfants atteints de XP, l'apparition de cancers cutanés peut survenir dès l'âge de 2 ans (et généralement avant 10 ans). En l'absence de protection, la fréquence d'apparition de tumeurs cutanées est en effet 4000 fois plus élevée chez les personnes atteintes de XP que dans la population générale.

Des tumeurs peuvent également se développer sur la langue et les lèvres.



Figure 1  
Lésion de type kératose solaire  
(<http://www.sante.univ-nantes.fr/med/laser/fr/mainindex.html>)

Les cancers de la peau surviennent chez les personnes atteintes de XP sous trois types : carcinomes de type baso-cellulaire et spino-cellulaire, et mélanomes. Les carcinomes détruisent localement la peau et les tissus situés sous la peau. Les mélanomes, quant à eux, sont plus graves car les cellules cancéreuses sont capables de se propager à d'autres organes (métastases) et donc de provoquer des cancers dans d'autres parties du corps.

Par ailleurs, chez la plupart des malades, les yeux subissent également des dommages dus aux UV. Ils deviennent irrités, rouges, larmoyants (conjonctivite), parfois dès les premiers mois de vie. Ils peuvent également être le siège de cancers. Dès leur plus jeune âge, certains bébés atteints supportent mal la lumière (photophobie) : ils gardent les yeux clos ou mi-clos, penchent la tête en avant pour se protéger en cas de forte luminosité.

Environ 20 % des personnes atteintes de XP développent des troubles neurologiques ou des anomalies du développement psychomoteur. Cependant, ces troubles ne surviennent que dans certaines formes de XP (*voir plus loin*), et jamais dans les formes XP « C » (les plus courantes en France), ni XP « E ». On ne connaît pas la cause exacte de ces troubles, mais ils pourraient être dus au mauvais fonctionnement d'une protéine ayant pour rôle de « nettoyer » ou de détoxifier les cellules nerveuses du cerveau (neurones). Ces troubles neurologiques sont souvent peu importants dans l'enfance et l'adolescence mais lorsqu'ils existent, ils tendent à s'aggraver avec le temps. Il peut s'agir d'une surdité progressive ou d'une incoordination motrice (gestes maladroits, troubles de la marche, chutes fréquentes). Un retard de croissance ou de puberté est également possible.

#### XP variant

Il existe une forme atténuée de la maladie, appelée XP variant. Les signes d'intolérance au soleil et les cancers apparaissent plus tardivement (entre 15 et 40 ans). La maladie progresse beaucoup plus lentement et l'espérance de vie est beaucoup plus élevée.

### ● Quelle est son évolution ?

L'espérance de vie des personnes atteintes de XP, lorsqu'elles ne sont pas protégées du soleil, est de moins de 20 ans, en raison du développement de multiples cancers.

En suivant des mesures très rigoureuses permettant d'éviter complètement les UV, les personnes atteintes peuvent vivre plus longtemps, mais on manque de recul pour avoir des

données précises.

Par ailleurs, il existe un risque de préjudice esthétique dû aux lésions et aux taches foncées.

## Le diagnostic

### ● Comment fait-on le diagnostic de xeroderma pigmentosum ?

Les brûlures qui apparaissent dès la première exposition d'un enfant au soleil sont tellement disproportionnées qu'elles peuvent éveiller l'attention du médecin et conduire à établir un diagnostic de XP. Cependant toutes les personnes atteintes ne présentent pas de « coups de soleil » aussi facilement et la maladie peut passer inaperçue jusqu'à ce que des lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses apparaissent sur la peau.

Les manifestations au niveau des yeux, en particulier la photophobie, peuvent révéler la maladie.

Généralement le diagnostic est évoqué dans la petite enfance, à l'âge de 1 ou 2 ans. Il est confirmé par une analyse permettant de quantifier le taux de réparation de l'ADN à partir de cellules situées dans la peau en profondeur (fibroblastes). Elles sont obtenues par biopsie (prélèvement d'un petit échantillon de peau). Plus tôt la maladie est diagnostiquée, plus tôt peuvent être mises en place des mesures de prévention (protection vis-à-vis des rayons UV, dépistage précoce des tumeurs).

### ● En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Les lésions cutanées suspectes sont retirées par chirurgie après anesthésie locale et sont analysées au microscope pour savoir si elles sont cancéreuses, et si cela est le cas, pour déterminer de quel type de cancer il s'agit et assurer la meilleure prise en charge possible de ces tumeurs.

### ● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

On peut confondre le XP avec les autres maladies caractérisées par une sensibilité anormale à la lumière du soleil (photosensibilité), et notamment le syndrome PIBIDS, le syndrome de Bloom ou encore le syndrome de Cockayne.

L'examen du malade ainsi que la biopsie de la peau permettent de distinguer les différentes maladies entre elles.

Lorsqu'un diagnostic de XP a été porté chez un patient, l'entourage familial doit être examiné par un dermatologue afin de rechercher les symptômes évocateurs de la maladie. Ce dépistage systématique doit concerner au moins les frères et soeurs, mais peut être étendu à d'autres membres selon les liens de parenté. Pour cela, la réalisation d'un arbre généalogique est indispensable.

## ● Quels sont les risques de transmission ?

Le XP est une maladie génétique transmise par les parents à leurs enfants.

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 (figure 2).

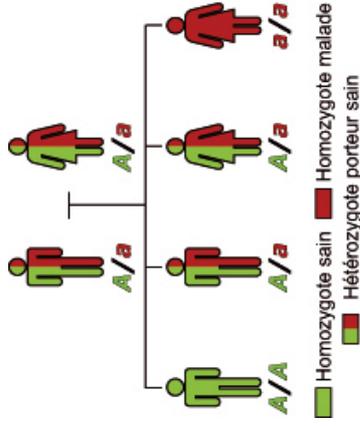


Figure 2

Illustration de la transmission autosomique récessive.

Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes pour la mutation).

L'enfant A/A a récupéré les deux gènes mutés, un de son père et un de sa mère : il est atteint de XP (on dit qu'il est homozygote pour la mutation).

Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.

L'enfant A/a n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

Pour un couple ayant déjà donné naissance à un enfant malade, la probabilité d'avoir un autre enfant atteint de XP est de 1/4 à chaque grossesse. Il est donc fortement conseillé de consulter un spécialiste dans un centre de génétique médicale.

## ● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si le couple a déjà eu un enfant atteint de XP (et que les mutations précises ont été identifiées), il est, en principe, possible de réaliser un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer, au cours de la grossesse, si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie, et d'avoir éventuellement recours à une interruption médicale de grossesse (IMG) en cas de résultat positif et si le couple le souhaite.

Une consultation de conseil génétique répondra aux questions des parents, de l'enfant atteint et des apparentés à propos du risque de transmission dans la famille. Elle est indispensable avant toute discussion de diagnostic anténatal.

## ● Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe actuellement aucun traitement permettant de guérir cette maladie. Le seul moyen de prévenir l'apparition des lésions cutanées et des cancers est d'éviter au maximum et en permanence l'exposition à la lumière du jour (c'est-à-dire éviter les sorties entre 8h et 18h).

Il faut également savoir que certaines lumières artificielles, notamment néons et halogènes, émettent un rayonnement UV nocif dont les malades doivent être protégés.

La mesure de protection principale reste de limiter au maximum les activités et des déplacements à l'extérieur, même en hiver ou en fin de journée quand la luminosité semble faible. Les sorties et les jeux à l'extérieur sont sans risque la nuit.

De manière générale, les mesures suivantes s'imposent pour protéger au mieux les malades du soleil :

- A l'extérieur, il est recommandé de porter des chapeaux à large bord, des gants, des vêtements longs et ne laissant pas passer les UV, des cols fermés.
- Il est préférable de garder les cheveux longs pour protéger la nuque et le front (frange).
- Chaque partie de peau découverte doit être enduite de « crème écran extrême d'indice 50+ », et ce toutes les 2 heures.
- Les yeux doivent également être protégés par des lunettes spéciales ou un masque filtrant les UV.

- Les fenêtres de la maison, de la voiture, et si possible de l'école doivent être équipées de filtres anti-UV.

- Les lampes doivent être choisies avec soin pour s'assurer qu'elles n'émettent pas d'UV.

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

## ● Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Le risque principal de la maladie étant de développer des cancers cutanés à répétition, il est nécessaire de dépister et de traiter au plus vite toute lésion cancéreuse.

Le traitement de choix est le retrait de la tumeur ou de la lésion par chirurgie (exérèse ou ablation chirurgicale), après anesthésie locale. Si la lésion recouvre une surface trop importante, une greffe de peau (prélevée sur le malade, à un endroit du corps non exposé) peut être nécessaire pour permettre la cicatrisation.

La chimiothérapie (injection de médicaments anti-cancéreux) et la radiothérapie (traitement par radiations), autres traitements utilisés contre le cancer, peuvent être préconisées lorsque la tumeur est difficile à opérer. Cependant, les personnes atteintes de XP semblent également plus sensibles aux rayonnements utilisés en radiothérapie et cette technique est donc rarement recommandée. Une discussion préalable entre la famille et les médecins chimiothérapeutes et dermatologues est indispensable avant d'instaurer un tel

traitement.

Des médicaments appelés rétinoïdes, pris par la bouche (voie orale), sont assez efficaces pour prévenir les tumeurs cutanées. L'isotrétinoïne, notamment, s'avère efficace à des doses élevées, malheureusement souvent mal tolérées puisque ce médicament assèche la peau et la rend encore plus fragile. De plus, les rétinoïdes doivent être pris de façon continue car les tumeurs réapparaissent rapidement après l'arrêt du traitement.

Une crème à base de 5-fluorouracil, un médicament anti-cancéreux, permet de stopper la croissance des cellules cancéreuses et peut être appliquée sur les lésions pré-cancéreuses de type kératoses (peau épaissie). Celles-ci peuvent également être traitées par cryothérapie (application d'un froid extrême grâce à un petit dispositif relié à une source d'azote ou d'argon à  $-190^{\circ}\text{C}$ ).

Enfin, les personnes atteintes de XP ne sont jamais exposées au soleil et souffrent donc souvent d'une carence en vitamine D, qui est normalement fabriquée par la peau grâce à l'exposition au soleil. Les malades doivent donc prendre des suppléments de vitamine D, vitamine essentielle pour absorber le calcium et maintenir les os et les dents en bonne santé.

### ● Quels bénéfices attendre du traitement ?

Seule la protection contre le soleil et les UV est efficace, et elle permet, si elle est rigoureusement respectée, de limiter considérablement la survenue de tumeurs.

### ● Quels sont les risques du traitement ?

En cas d'opérations à répétition destinées à retirer les tumeurs, le préjudice est principalement esthétique, puisque cela entraîne de nombreuses cicatrices dans des zones exposées comme le visage.

### ● Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Les mesures qui permettent de protéger les enfants atteints de XP du soleil sont extrêmement contraignantes pour l'enfant et pour toute la famille : les déplacements sont limités, les activités extérieures doivent avoir lieu le soir, les sorties de tous les jours et les visites à la famille ou aux amis sont compromises....

Par ailleurs, la plupart des dépenses ne sont pas prises en charge par la sécurité sociale ou les mutuelles. L'achat des filtres anti-UV, des vêtements spéciaux, de la crème solaire, etc. représente un budget très important.

### ● Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Le XP est une maladie qui a un retentissement considérable sur la vie des enfants et de leur famille. La prise en charge des malades doit être systématique et doit, si possible, inclure un soutien psychologique pour l'ensemble de la famille. 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 délaisser pour autant les frères et sœurs. Le soutien d'un psychologue est souvent essentiel. 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.

### ● Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?

Les personnes atteintes de XP doivent être suivies dans des consultations de dermatologie spécialisées. Il existe en France des centres de référence pour les maladies rares de la peau, qui mettent également en place des plate-formes de prise en charge socio-éducative adaptées. Leurs coordonnées sont disponibles sur le site d'**Orphanet** ([www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)).

Un examen dermatologique doit être effectué au moins 3 fois par an en l'absence de complications, afin de dépister le plus tôt possible les cancers cutanés débutants et de détecter les nouvelles lésions. En cas de tumeurs, ou lors de périodes difficiles comme à l'adolescence, la fréquence des contrôles médicaux peut être plus élevée.

Des contrôles fréquents doivent également être programmés chez l'ophtalmologiste (tous les 3 à 6 mois).

Enfin, une surveillance annuelle doit être mise en place pour dépister les éventuels problèmes neurologiques. De même des tests destinés à vérifier l'audition doivent être réalisés régulièrement.

### ● Que peut-on faire soi-même pour soigner son enfant ?

Lorsque l'enfant est petit, il faut veiller constamment à ce qu'il ne s'expose pas involontairement à la lumière. Il faut également se méfier des lumières artificielles (néons et halogènes surtout), qui émettent parfois des UV. Dans l'idéal, chaque éclairage devrait être testé, grâce à un appareil qui permet de calculer la dose d'UV reçue en 24 heures (dosimètre UV ou UV-mètre).

Les parents doivent être particulièrement attentifs à l'apparition de nouvelles lésions ou taches sur la peau qui présenteraient un danger potentiel. Les enfants atteints de XP ayant souvent la peau très sèche, des crèmes hydratantes remboursées par la sécurité sociale peuvent être utilisées.

Enfin, il est recommandé de demander l'avis du médecin avant de donner un médicament, quel qu'il soit, car plusieurs médicaments augmentent la photosensibilité. Ainsi, certains anti-histaminiques, utilisés couramment contre les allergies, doivent être évités, tout comme certains médicaments anti-douleurs et certains antibiotiques.

### ● Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est nécessaire de faire part du diagnostic de XP à l'équipe médicale pour que celle-ci prenne les mesures de protection nécessaires. Il faut signaler les éventuels traitements en cours et leurs doses afin d'éviter toute interaction médicamenteuse ou tout surdosage.

### ● Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie.

## ● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Le XP a un retentissement majeur sur la vie des malades et de leur entourage.

L'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille s'en trouvent bouleversés. Ni la crème solaire, ni les vêtements, ni les filtres n'étant remboursés, la maladie a également un retentissement financier important.

La vie doit s'organiser à l'intérieur, autour de contraintes très strictes, pas toujours faciles à comprendre et à accepter. Le rythme de vie des malades est décalé par rapport à celui des autres enfants, puisqu'ils peuvent vivre la nuit mais ne sortent pas le jour. Il est difficile mais essentiel de préserver les contacts avec l'extérieur. C'est pourquoi il faut, dans la mesure du possible, assurer une scolarité normale à ces enfants et multiplier leurs activités de socialisation pour qu'ils puissent s'épanouir normalement.

Il faut donc essayer d'équiper ou de faire équiper en filtres anti-UV les fenêtres de chez soi mais aussi de la maison d'au moins un proche (grands-parents par exemple), de l'école, de la salle de sport...

Dans l'idéal, les enfants doivent pouvoir aller à l'école et mener une vie la plus normale possible, même si cela nécessite une organisation parfois difficile à mettre en place. En effet, les enfants atteints ne peuvent pas aller en récréation comme les autres, ni en sortie, ni à la cantine, et doivent être encadrés constamment quand ils restent en classe. Par ailleurs, ils doivent souvent être enduits de crème solaire (toutes les 1h30 à 2h), ce qui nécessite également un encadrement spécifique.

De plus, le XP peut avoir un retentissement esthétique non négligeable en raison de l'apparition des taches, des lésions et des cicatrices liées aux interventions, notamment sur le visage. Ce souci esthétique peut prendre des proportions importantes, particulièrement à l'adolescence.

Enfin, l'exclusion sociale qui résulte de l'isolement auquel sont soumis les malades peut être importante et difficile à supporter, en fonction de l'âge, de la mise en place d'espaces accessibles en dehors de la maison...

Il n'existe aucune donnée concernant l'espérance de vie des enfants atteints de XP qui ont bénéficié d'une protection maximale contre les UV et l'avenir demeure une incertitude pesante pour les malades et leur famille.

## ● ● ● En savoir plus

### ● Où en est la recherche ?

Les gènes responsables des différentes formes de XP sont aujourd'hui bien connus (il y en a huit au total), et les chercheurs sont aujourd'hui capables de reconstituer une peau « XP » en laboratoire. Grâce à cette avancée, les mécanismes moléculaires et cellulaires en jeu dans la maladie peuvent être analysés en détail.

De nouvelles pistes thérapeutiques sont envisagées ou en cours d'évaluation, même si leur mise au point sera longue :

- apport local (sur la peau) d'un système de réparation de l'ADN fonctionnel permettant de réparer les lésions.

- apport d'un gène fonctionnel au sein des cellules (thérapie génique) afin de leur donner une résistance normale aux UV.

## ● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées au XP. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** ([www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)).

## ● Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et par les associations de malades qui sont au courant de la législation et des droits. Les assistants socio-éducatifs évaluent les conditions de vie des personnes atteintes et de leur entourage et aident ces derniers à optimiser leurs aides sociales. Une visite au domicile, à l'école et/ou sur le lieu de travail des malades peut être réalisée pour vérifier la bonne adaptation de l'environnement aux mesures préventives essentielles.

En France, le XP fait partie des affections longue durée (ALD 31), ce qui signifie que les malades bénéficient d'une prise en charge de 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux liés à la maladie (exonération du ticket modérateur).

En revanche, aucun produit indispensable à la protection des personnes atteintes (crèmes solaires, lunettes, filtres, vêtements spéciaux, sources lumineuses sans UV, dosimètre...) n'est pris en charge par la Sécurité Sociale. De même, les séances avec le psychologue, pourtant nécessaires, ne sont pas remboursées. Cependant, le gouvernement prévoit de mettre en place une prise en charge dérogatoire des écrans solaires pour les enfants souffrant de XP. Il faut s'adresser à son médecin spécialiste pour constituer le dossier. Enfin, si besoin, le malade pourra se renseigner auprès de sa Maison Départementale pour les Personnes Handicapées (MDPH), pour tout conseil ou information et pour mettre en place un plan personnalisé de compensation, d'accompagnement et de suivi.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

**CONTACTEZ**

**Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20**  
numéro azur, prix d'une communication locale

**OU CONSULTEZ ORPHANET** [www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)

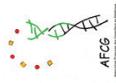
CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

**AVEC LA COLLABORATION DE :**

*Professeur Christine Bodemer*

Centre de référence des maladies  
dermatologiques rares d'origine génétique  
Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris



Association Française des  
Conseillers en Génétique

Association des Enfants de la  
Lune



UV Notes

<http://www.xps.org/uvnotes.htm#BEYOND> – 12/03/2013  
Xeroderma Pigmentosum Society, Inc. 437 Snydertown Rd. Craryville, NY 12521

For the XP patient, even short exposure to UV can ap up and lead to early death from cancer. It is not just children that have XP. Because of improving early diagnosis and better understanding of how to protect the child from the devastating effects of the sun, we are now seeing more XP patients living into adulthood.

Persons with XP can enjoy a relatively satisfactory quality of life if they are protected from UV by following our guidelines. Protection does not require extreme (and expensive) measures. Use window tinting and other inexpensive window coverings, low-wattage incandescent lighting, and wear adequate protective clothing for the short periods it is necessary to be out-of-doors for important travel. These simple steps can allow a fairly active lifestyle. The protective clothing can be long-sleeved denim jackets, broad-brimmed hats, sun glasses, and sunscreen. However, the XP Society does not approve of the use of any kind of protective garment for outdoor activity in full sunlight. We made Camp Sundown UV-safe by following the same simple techniques we suggest for home and school.

None of this is meant to minimize what is clearly a devastating disease. There are many severe consequences from XP, including neurological problems. We offer the following resource to help the patient or caregiver to understand UV and its relationship to XP.

**Contents**

Regarding UV and the XP patient

Know your light sources

UV Measurement

Selecting a UV Meter for XP Patients

Risk of UV from wood burning fires?

What is risk of UV radiation from TV and computer screens?

**Regarding UV and the XP patient**

by Patrick Mannix, Technical (non-medical) Consultant and XP Society Webmaster

Each of us involved in some way with XP knows the importance of ultraviolet radiation. But how much do we really understand about ultraviolet (UV)? In my case, I had the knowledge that one might expect of an engineer/technician who had graduated over forty years ago. Which meant that more study was required! The objective of my study is to help the XP Society provide guidance about UV as it relates to XP. I hope this article serves as a first step.

**Ultraviolet** is defined as being situated beyond the violet end of the visible spectrum. The word spectrum may bring to mind the image of the colors of the rainbow . . . a good image to keep in mind as we delve further. Visible light and ultraviolet are but part of a much broader spectrum: that of *electromagnetic radiation* (Figure 1). Electromagnetic radiation is described in terms of waves of electric and magnetic field intensity. Visualize the effect when a pebble is dropped in a pond. The waves thus formed have wavelength: the distance from crest to crest. They also have amplitude or height. Before leaving this example, visualize what happens as the waves propagate from the source. At some fixed point ( say, a reed in that pond.) the crest, then the trough, then the crest again pass by. The number of full cycles ( one crest and one trough ) that appears to pass in one second represents the frequency of the wave, in cycles per second. The shorter the wavelength, the higher the frequency.

**Wavelength** of electromagnetic waves is most often expressed in terms of the meter (1 meter = 3.28 feet). Radio waves range from the hundreds of meters to fractions of a meter. As we progress to the much shorter wavelengths of visible light and ultraviolet, the **nanometer (nm)** is a more practical unit. One nanometer is 0.000 000 001 meter.

Other units of length, such as the Angstrom (1 Angstrom = 0.1 nm), are also seen. UV radiation metrics will vary with the discipline involved (i.e., physics, photobiology, astronomy, etc.).

Other artifacts of variation by discipline are observable in Figure 1. The UV portion of the spectrum is further defined by a variety of subset spectra, which overlap and have variations in the end points. When the biological effects of UV radiation (UVR) are being discussed, the terms UVA, UVB and UVC are used most often. Where wavelength is critical, the author will usually be specific.

The XP Society is the international authority and resource for XP family support and information in making intelligent decisions regarding the caregiving of the XP family member.

**Graphical depiction of the optical portion of the electromagnetic spectrum**

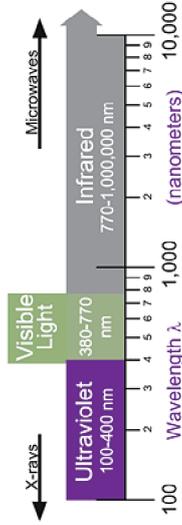
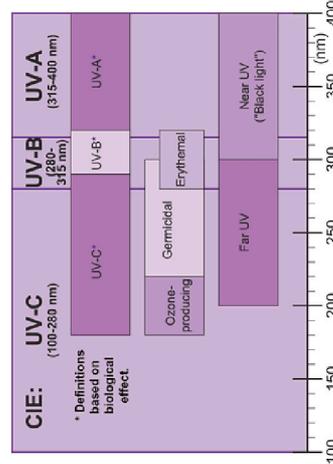


Figure 1 - Electromagnetic spectrum

- **Gamma rays, X-rays** < 10 nm
- **Ultraviolet** 10 nm to 380 - 400 nm
  - **Vacuum UV** 10 nm to 200 nm
  - **Extreme UV** 10 nm to 100 nm
  - **Far UV** 100 nm to 200 nm
  - **Far** (if no extreme) 20 nm to 200 nm
  - **Mipile UV** 200 nm to 300 nm
  - **Germicidal** 220 nm to 300 nm
  - **Mercury (Hg) line** at 253.7 nm
  - **Near UV** 300 nm to 380 - 400 nm
  - **Near** (if no mipile) 200 nm to 400 nm
  - **Black Light** 330 nm to 380 nm
  - **UVC** 100 - 250 nm to 280 - 290 nm; CIE, 1987: <280 nm
  - **UVB** 280 - 290 nm to 315 - 320 nm; CIE, 1987: 280 to 315 nm
  - **UVA** 315 - 320 nm to 380 - 400 nm; CIE, 1987: 315 to 400 nm
    - **UVA I** 340 nm to 400 nm
    - **UVA II** 315 - 320 nm to 340 nm
- **Visible Light** 380 - 400 nm to 760 - 780 nm
- **Infrared** 760 - 780 nm to 1 mm
- **Radio Waves** > 1 mm

**A graphical depiction of the UV portion of the spectrum:**



Note: The graphics above are based upon figures in the *International Light Handbook*.

Unlike the waves in a pond, electromagnetic waves propagate (travel) through space (vacuum). The sun is the most significant source of infrared, visible light and ultraviolet radiation reaching the earth. Energy is transmitted in this way. But first, another concept requires discussion.

While electromagnetic radiation conforms to wave theory, the energy is conveyed as discrete quanta, known as **photons**, increase in energy (electron volts or eV) as the wavelength decreases. Each quantum of ultraviolet radiation at 250 nm has twice the energy of visible light at 500 nm. This concept is vital when we investigate the effects of various portions of the UV spectrum on the xp patient. Sometimes tables and graphs will use units of energy (eV or Joule) in place of wavelength. (Visible light is 1.6 to 3.1 eV, ultraviolet is greater than 3.1 eV.)

**Graphical representation** of a spectrum is a powerful way to present data. Of course one should understand the terminology; but, equally important is the scale for the (usually) Y axis. Whether in terms of relative values or specific units, it is important to note if the scale is linear or logarithmic.

In the case of action spectra, where the effect of UV radiation (UVR) at each wavelength is plotted, values that are one ten-thousandth that at the maximum can still be significant. For example, if the plot of some biological phenomena shows the effect at a wavelength in the UVA band is  $10^{-4}$  below that of a wavelength in the UVB region; but we see that the plot of irradiance from the sun is about  $10^{-4}$  greater in the UVA range than in the UVB, then the net effect is potentially equal. If you are not used to logarithmic presentation, take extra care when comparing graphs.

Note: The  $\wedge$  symbol is used here to denote exponentiation (x raised to power Y is  $x^y$ ).

Sunlight consists of the direct rays as well as scattered (sky) radiation. With the sun overhead, at sea level, low ozone content and cloudless UV is 5% of total global radiation and UVA is 95% of that. Presented on a linear scale this might lead one to ignore the 0.25% remaining UVB as inconsequential. It is not. When translated to  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  (microwatts per square centimeter) it is more than enough to be of concern to the normal person. To the xp patient, it is dangerous.

When UV photons from the sun collide with a DNA molecule in someone's skin, there is an increase in the likelihood that he or she will develop skin cancer. When that person has xp, with reduced DNA repair capability, the risk is very much greater.

Another factor not directly addressed thus far is **dosage**. The duration of exposure must be considered. An example, straight from a lighting manufacturer, is the data which leads to the conclusion that fluorescent lighting in the workplace presents no hazard: Put in perspective, the exposure over one eight hour workday is equivalent to just over a minute of mibay solar exposure on a clear July day in Washington, DC. For the normal person, it is a reasonable conclusion. For the xp patient it raises serious concern; particularly when cumulative effects are taken into account. No informed xp patient or parent of a child with xp would allow even a minute of full sun exposure.

Then there is the question of **UVR sources other than the sun**. Any element heated to sufficient temperature produces some radiation in the UV range. Common household incandescent lamps radiate relatively little. Fluorescent lamps, because they generate UV internally to excite the phosphor that produces the visible light, are a greater risk. Quartz-halogen lamps, not protected with an outer glass bulb or plate, radiate potentially harmful UV.

Commercial, municipal, and industrial lighting fixtures are another unknown. Certain of these light sources are likely to use a mercury vapor arc as the source. Without proper filtering and shielding this is a source for UVC that isn't even present in sunlight.

**What are we to do?** The XP Society strategy is to:

1. Recommend maximum protection (inside, with windows tinted or covered and lowest practical incandescent lighting levels). Minimize risk when required to travel during daylight (sunscreens, protective clothing, etc.).
2. We have procured UV instrumentation as funds allow. (A UVA meter, and several UVA+B meters are on hand.) We have measured the widest possible range of environments to provide comparison to known safe home environment. We are using these measurements to provide guidelines to xp families. Further work of this nature would best be accomplished by a qualified research facility, perhaps under a grant when sufficient research funds allow. In the meanwhile, we will share what we do know. See XP Society [policy statement regarding UV Protection](#).

We continue to search for practical (low cost, reliable, easy to use) meters which seem most suitable for individual use. We are concerned about the potential for misuse of UV meters and resultant false sense of security. XP Society policy is to NOT endorse specific products; but we do make available any information that might help patients or their families to make an informed decision. Please see the [XPS UV-links page](#) where you can find the UV related links grouped for ease of access. Included are comments about the meters that we have used, with at least one that is available for less than \$170 (USD) that meets most of our needs. Also, please read the XP Society [policy statement regarding UV Protection](#).

Sources for this article include a broad selection of material found on the Internet. We invite comments of any kind about this article or the subject in general. You can reach the author by following the "Contact Webmaster" link on this page.

*Partial Bibliography:*

1. [Authoritative Scientific Review of Environmental and Health Effects of UV](#)

2. Biological Responses to Ultraviolet A Radiation A symposium sponsored by the American Society for Photobiology; Frederick Urbach, Editor; Valdenmar Publishing Company; ISBN 0-9632105-0-5
3. [Solar ultraviolet radiation effects on biological systems](#); B L Diffey; Review in Physics in Medicine and Biology 36 (3): 299-328.
4. Hazards of Optical Radiation A Guide to Sources, Uses & Safety; A F McKinlay, F Harlen and M J Whitlock; Adam Hilger; ISBN 0-85274-265-7
5. Six Roads From Newton Great Discoveries in Physics, by Edward Speyer, Wiley, ISBN 0-471-30503-0
6. [The Light Measurement Handbook](#), by Alex Ryer (PDF)

The XP Society is the international resource and authority for XP family support and information in making critical decisions in the caregiving of the XP family member.

## Know your light sources

by Patrick Mannix

My first article was an attempt to familiarize the reader with the confusing array of terminology that will be encountered in the quest for information about ultraviolet radiation, its relationship to XP, and its sources.

This article appresses several common man-made sources of UV which you are likely to encounter.

### Quartz Halogen lamps

These are increasingly found in home lighting fixtures. Technically known as Halogen Cycle lamps, you will find various designations - most often with Halogen as part of the name. They range in size (and power) from flashlight bulbs to 1,000 Watt yard security lamps.

Their appeal over the more common incandescent light bulb is the higher output (brighter, whiter light) per unit of power consumed. This higher efficiency is important for conservation of energy resources. There is a downside. Higher filament temperatures mean more UV is produced.

This is further complicated by the necessity for special high temperature glass (quartz). Quartz, because of its purity, allows a greater portion of the UV to pass. For this reason most quartz halogen lamps are housed within a larger (regular) glass bulb or are protected by another glass covering of some sort in the fixture. This reduces the UV significantly. However, if the outer glass is broken or not in place, the risk of exposure to damaging UV is real. Also, there are some desk lamps and under counter fixtures that do not shield the quartz bulb.

For these reasons, **I suggest that it would be prudent to avoid quartz-halogen lighting which is in close proximity to XP patients for extended periods**. This would include table and desk lamps used for study or other activities. The popular floor lamps which use a halogen bulb within a reflector aimed at the ceiling usually have a glass plate shielding the bulb. These probably do not represent a high risk; but in the Mahar household, the decision was to give the lamp away. My point? It is a judgment call. When you can control the environment why not err on the conservative side?

### Metal Halide and Mercury Vapor Lighting

This type of lighting is not often found in the home. It is used in a variety of industrial and commercial applications, from shops to street and stadium lighting.

The following information is typical of that supplied by the manufacturer of metal halide lighting:

- It is important to immediately turn power off if an outer envelope is broken to prevent injury which may be caused by ultraviolet radiation of an unjacketed HID lamp.
- Metal Halide and Mercury lamps should comply with Federal Standard 21 CFR 1040.3, and include the following warning notice:
  - This lamp can cause serious skin burn and eye inflammation from short-wave radiation if the outer envelope of lamp is broken or punctured, and the arc tube continues to operate. Do not use where people will remain for more than a few minutes, unless adequate shielding or other safety precautions are used.

The above warning was written because both metal halide and mercury lamp arc tubes emit enough ultraviolet radiation to cause adverse biological effects. Skin reopening and eye damage are both potential problems if someone is exposed to an operating arc tube which is not surrounded by an outer jacket. The extent of injury to the general population depends upon a number of factors: lamp wattage, exposure time and individual sensitivity. This warning is meant to alert users to the possibility of injury if the outer jacket of the lamps were to be broken. When this occurs, a lamp may continue to operate for an extended period of time (usually not more than 100 hours). During this time, however, injuries to individuals could occur. The risk to the XP patient is immeasurably greater

Installed and maintained correctly these lamps do not pose a risk for most of us. However, lacking sufficient data, and given the potential for unintended exposure to UV, I feel that is prudent for the XP patient to avoid exposure to high levels of lighting from this type of light source.

### Discussion

Why hedge? Because this type of lighting at the top of, say, 100 foot high towers in a stadium reduces the potential risk considerably; particularly if the time of exposure is relatively short. This was the case at the softball game during Camp Sundown during our first year. We surveyed the site to the best of our ability, given the information and meters available at the time. My follow on research led me to the manufacturer of the fixtures used at that ball park, Musco Lighting. I found the company to be very forthcoming and, in fact, the company president telephoned me to offer whatever assistance he and his staff could provide, such as sources for meters and related information. We discussed the steps that Musco takes to minimize UV radiation. These, plus the effect of the inverse square law which describes the reduction of radiation level in proportion to the square of the distance from a point source, serve to greatly reduce the amount of UV. A lamp can be considered a point source. The sun and skylight cannot.

There can be no certainty. There is no absolutely safe level of UV where XP is involved. My purpose, in presenting this information, is not to frighten. It is to inform. There are other potentially harmful sources of UV besides the sun and unshielded fluorescent lamps.

### What about LED lamps?

The LED (Light Emitting Diode) is a solid-state device. The mechanism for producing visible light is different from incandescent lamps, where the light is produced by heating a filament to a white-hot temperature. The LED uses very low power and generally produces light at a single wavelength. The earliest LEDs emitted light only in the infrared portion of the spectrum (opposite UV). Remote control "clickers" are among the best known uses. Then red LEDs came into use (remember early digital displays on the first calculators?). Recent developments have enabled the economic production of larger (thus brighter) LEDs of various colors. In fact a common use is to replace traffic lights, because they are more efficient and last longer (even if more expensive than the 100 watt incandescents they replace). Today we see increasing availability of "white" LEDs. The LEDs I've described thus far are monochromatic, that is they produce light of a single color or wavelength. To produce white light, we need the mix of at least two colors (usually three or more, as in color TV or computer monitor). So white LEDs use various "tricks" to create the appearance of white. One of the techniques is to coat a blue LED with a phosphor that emits yellow light, that combined with blue appears white to our eyes. In any event, if you know the light source include LEDs only, then there will be no UV (A, B, or C) emitted. Your UVA+B meter should read zero. No white LEDs appears the same as the tall-tale blue-white light I often caution as being a sign that an unknown light source might be high in UV. If in doubt, use a meter. +

### UV Measurement

One of our goals is to find (or to have developed for us) a UV meter that can be used by XP families to assess relative ultraviolet levels found in the real world of day-to-day living. We can take all the steps to make our homes relatively safe; but how do we measure other environments (inside automobiles, buses, aircraft, shopping malls, schools, etc.). This is a difficult task, as you can imagine after reading the preceding article, *Regarding UV and the XP patient*.

We have been in contact with experts at major university centers, NASA, the Food and Drug Administration, the National Institutes of Health, and lighting manufacturers. In addition, we have consulted with several manufacturers of UV meters.

We know there can not be an exact, one size fits all, set of values, since XP patients vary amongst themselves in their ability to repair damage done by ultraviolet radiation. Lacking specific values, we have tentatively established criteria that, in conjunction with a suitable measurement device, can provide guidance to allow a family to judge the relative safety of an environment for their child with XP.

Using meters capable of measuring UVA and UVB we conclude that a reasonably safe environment for a person with XP represents UVA+B levels of approximately one microwatt per square centimeter or less. These same meters would indicate 5,000 or greater microwatts per square centimeter in direct noon sunlight in summer. Please understand that these figures, while real, may apply only if the same type and brand of meter is used in a similar environment.

We routinely use a SolarMeter Model 5.7 for these assessments

The XP Society is the international authority for XP family support and information in making intelligent decisions in the caregiving of the XP family member.

### Selecting a UV Meter for XP Patients

There are a variety of instruments on the market that are said to measure or monitor UV (ultraviolet) radiation. For the XP patient, whose DNA can be damaged by very small amounts of UV, a meter not sensitive enough to measure these lower levels of UV will fail to warn of the risk of damage that will accumulate, ultimately leading to skin cancers. The XP Society philosophy is to take no risk when it comes to your child's long term health. Damage can occur without immediate visible results (e.g., a burn). That is why the choice of a suitable meter is so important.

There are a number of meters or monitors that are designed to tell people how long they can "safely" stay in the sun (usually based on skin type). These are designed for people without unique health conditions such as XP. The meters of this type that we have experience with are NOT sensitive enough to be used by persons with xeroderma pigmentosum.

You can roughly gauge if a UV meter is sensitive enough by checking for a reading greater than zero under all the following conditions:

- indoors next to a window, even one that is tinted, during daytime
- within a few feet of an unshielded fluorescent lamp
- outdoors in open shade (no direct sunlight)
- outdoors near dawn or dusk
- outdoors on a completely overcast day

We have determined that a satisfactory UV meter for XP patients should be capable of measuring as low as 10 microwatts per square centimeter (10 uW/cm<sup>2</sup>) -- and, better yet, as low as 1uW/cm<sup>2</sup> for combined UVA+B.

Some meters that might be suitable will be calibrated in different units. Inquire of the manufacturer how their specification compares to microwatts per square centimeter.

The XP Society, as a matter of policy, does not endorse specific products. We do, however, make as much information as possible available so you can make your own informed choice. On our [UV Links Web page](#) we list a number of meter manufacturers. We have only had first-hand experience with three or four of these. You will see one that we use routinely at Camp Sundown (SolarMeter Model 5.7) and two others that we have tried: Solar Light Company model 3D and International Light, Inc. model 1400A. The Littlemore Scientific Engineering Company model 763 that we have is no longer in production.

Please note that none of the meters mentioned is a medical device. While useful when used in conjunction with the advice found herein, good judgment must be applied, keeping in mind that sources of UVC will not register on these meters. Remember, there is no published "safe level" of UV for persons with XP. The empirical methods the XP Society has used to arrive at our recommendations must be applied in the spirit offered. There is some trade-off with quality of life; but given the potential fatal consequences, we have tried to err on the side of being conservative, while still allowing some normalcy in the life of an XP patient. We urge caregivers of minor XP patients to always keep in mind the cumulative effect of UV exposure when making a determination with respect to quality of life issues.

The XP Society is the international authority for XP family support and information in making intelligent decisions in the caregiving of the XP family member.

### Proper use of a UV Meter



Illustrated using a UVB-only meter similar to the SolarMeter Model 5.7. Actually, on a sunny day, as seen in this illustration, the Model 5.7 would over-range, because at any time there is clear sky and the sun is high enough above the horizon the amount of UVA+B will exceed the 1999 microwatts per square centimeter that is the maximum reading available. This, in order that we be able to detect UVA+B as low as 1 microwatt per square centimeter. The principle of use is the same. Simply aim the meter toward the brightest source of light; be it a window, a lamp, or the sky close to sunrise or sunset (or on a very overcast day). The sensor is at the top of the case. You will see the small hole with a Teflon diffuser behind it. After aiming, press the button and observe the reading. We suggest that you be consistent in the relative position (e.g., slightly above eye level for the sky, at a distance of 6 inches to one foot from a lamp or a window.) We find that readings inside the Camp Sundown facility are zero in most cases, perhaps reading 3 when held high near the flood lamps in the pool area. It is not difficult to protect interior living areas to achieve zero. This should be the objective in any area where the XP patient will spend significant time.

The XP Society is the international authority for XP family support and information in making intelligent decisions in the caregiving of the XP family member.

## UV-related questions

### Risk of UV from wood burning fires?

XPS research activity uncovered some references in the literature which raised a question about the safety of wood fires, such as fireplaces and camp fires, with respect to possible ultraviolet radiation. We asked Dr. Kenneth H. Kraemer about this and he forwarded the question to a colleague in the FDA. This is the e-mail reply received Fri., 30 May 1997, from Dr. Robert H. James:

Dr. Kraemer -  
Statement re: UV from fireplaces - R. H. James  
(**NOT** official FDA position)

A fireplace produces an optical radiation output similar to a low temperature 'black body', which has a smooth spectral curve with little or no ultraviolet being present, significant infrared presence, and some visible radiation. For a fire, there will be imposed upon this 'normal' 'black body' type of radiation output some transient effects (hot spots and 'flares') based on variations in the fuel source - some having a narrower spectral band output. The type of fire (and physical size of the fire) can have a dramatic effect on the optical output - different types of wood burn with different intensity - gas fireplaces will produce different outputs than wood. At the beginning of the fire's life, the radiation output will be low - it increases as the fire gets hotter, and coals develop - it decreases once again as the fire dies out. An individual can decrease his exposure by simply moving to a greater distance from the fire. All of these parameters make a description of the optical radiation output from a fire very difficult indeed.

I believe that little or no ultraviolet radiation can be expected from wood fires. The most significant output from wood fires is in the infrared, with some visible radiation also present. I do not know of any measurements of wood fires which have detected any ultraviolet radiation output at reasonable viewing distances from the fire.

I know this is not very detailed, but if you wish to discuss this further, please let me know.  
Bob

Dear Dr. James  
Thank you very much for this information. I will pass your letter on to the people in the Xeroderma Pigmentosum Society who originally asked the question out of concern for their children who are very sensitive to ultraviolet radiation. I am sure they will be grateful for your efforts.

Best wishes,

Ken Kraemer

Kenneth H. Kraemer, M.D.  
Laboratory of Molecular Carcinogenesis  
National Cancer Institute  
Building 37 Room 3E24  
Bethesda, MD 20892  
301-496-9033 FAX: 301-496-8419  
e-mail: [kraemer@mail.nih.gov](mailto:kraemer@mail.nih.gov)

## What is risk of UV radiation from TV and computer screens?

### Cathode Ray Tubes (crt)

Cathode Ray Tube, the type of vacuum tube used in computer monitors and television receivers (color or monochrome).

This question was directed to an expert in this field, Dr. Carlo Infante. He is a member of the Society for Information Display and was gracious enough to give his permission to post his reply dated 8/15/95:

Re. your question about UV radiation from CRTs

I know a little bit about the subject, having worked with those devices for many years. I designed one of the first CRT-based Office Word Processors in the late '70s. It used a 14 in. monochrome CRT and was produced by Xerox.

We were concerned at the time about the entire gamut of radiation, from infrared up to and including X-rays. We specifically worried about UV. Those worries resurface from time to time. Let me try and put you at ease.

In the first place, phosphors used in CRTs convert the electron-beam energy (which ranges from 10 keV to 30 keV) into visible light. The output of these phosphors falls very drastically in the blue. Not only is the eye relatively insensitive to blue, it also loses much of its spatial resolution at the shorter wavelengths. Thus no useful information is carried by having phosphors emit in the blue and UV regions of the spectrum.

Furthermore, for mechanical strength, CRTs employ a fairly thick glass faceplate between the phosphors and the viewer. UV radiation is strongly attenuated by even thin glass (so-called "leaded glass" is used to reduce X-rays).

Finally, in a push to make color CRTs brighter, the "blueness" of the blue phosphors has been reduced by pushing their color point to more of the center of the Color Chart. This further reduces any amount of UV radiation.

This issue has never been a problem in any monitor that I know of. There are some fairly strict rules on the amount of UV radiation that is allowed; but the amount of UV is unmeasurable in CRTs for the reasons above.

I hope this eases your concerns, please feel free to contact me if you have any more questions.

Sincerely,

Dr. Carlo Infante  
CBI Consulting  
9433 N. 87th way  
Scottsdale, AZ 85258  
602-951-0808 Tel  
602-951-6083 Fax

The XP Society is the international authority for XP family support and information in making intelligent decisions in the caregiving of the XP family member.

### Flat Panel Screens

Newer thin or flat panel computer monitors and all laptop/notebook computer screens are Liquid Crystal Type displays (LCDs). Televisions are now available with screens using both LCD and plasma technology. Neither should be confused with the similar-sounding term: "flat screen" which almost always are CRTs (see above) that have a flat screen face.

We have attempted to measure any UV that might be radiated from LCD screens (we have not yet measured plasma screens) and were unable to detect any UVA or UVB using meters capable of measuring as low as 1 microwatt per square centimeter in the UVA and UVB spectrum.

The XP Society is the international authority for XP family support and information in making intelligent decisions in the caregiving of the XP family member.

## Conclusion

Television and computer displays using either CRT or LCD technology do not pose a UV risk for persons with xeroderma pigmentosum.

This does not address photosensitivity. Persons, including those with XP, who experience symptoms when exposed to visible light may have to take measures such as turning down brightness or sitting farther from the screen.

The XP Society is the international authority for XP family support and information in making intelligent decisions in the caregiving of an XP family member.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

## **XERODERMA PIGMENTOSUM**

**PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS  
POUR UNE MALADIE RARE**

Actualisation juillet 2009

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en juillet 2009  
© Haute-Autorité de Santé – 2009

## Sommaire

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

### Mise à jour des PNDS / ALD

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

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

## 1. Avertissement

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

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

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

## 2. Liste des actes et prestations

### 2.1 Actes médicaux et paramédicaux

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

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

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

- Une information, qui porte sur la connaissance de la maladie, les thérapeutiques disponibles, les effets indésirables possibles des traitements reçus par le patient, les signes d'aggravation motivant une consultation spécialisée, la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats.
  - Un apprentissage des gestes techniques.
  - Une éducation physique et/ou une pratique sportive adaptée.
- Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

## 2.2 Biologie

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

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

## 2.3 Actes techniques

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

## 2.4 Traitements

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

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

## 2.5 Dispositifs

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

HAS

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

**Titres et résumé en français :**

**Xeroderma Pigmentosum, actualisation des connaissances sur la maladie et les traitements associés**

L'ADN d'une cellule humaine moyenne subit plusieurs dizaines de milliers de lésions par cellule et par jour. L'existence de systèmes de réparation de ces lésions est indispensable à la survie cellulaire. Plus particulièrement, le mécanisme du NER, pour Nucleotide Excision Repair, est un processus constitué d'un ensemble de protéines qui repèrent les lésions, excisent le brin d'ADN de part et d'autre de la lésion et remplacent la zone manquante par un brin sain néosynthétisé.

Décrite pour la première fois en 1874, le Xeroderma Pigmentosum est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée par une sensibilité accrue aux UV et à la lumière du soleil (brûlures, troubles de la pigmentation, et multiples cancers). Chez ces patients, les gènes qui contrôlent le NER, mécanisme de réparation de l'ADN, sont porteurs de mutations. Ces mutations rendent le processus de réparation dysfonctionnel et sont à l'origine des symptômes de la maladie.

Il n'existe pas encore de traitement curatif permettant de soigner les malades souffrant de Xeroderma Pigmentosum. La prise en charge repose essentiellement sur les mesures préventives (photoprotection, détection précoce et traitement des tumeurs) et les traitements symptomatiques destinés à la prise en charge des lésions. Des traitements spécifiques sont par ailleurs en cours d'investigation, la thérapie génique notamment offre l'espoir de nouvelles thérapeutiques pour les 3000 à 4000 patients atteints à travers le monde.

---

**Titre et résumé en Anglais :**

**Xeroderma Pigmentosum, updating of knowledge about the disease and treatment**

The DNA of a human cell undergoes thousands of lesions per cell and per day. Mechanisms of repair of these DNA lesions are essential for cell survival. More specifically, the mechanism of NER, for Nucleotide Excision Repair, is composed of a set of proteins which detect lesions; excise the DNA strand on both sides of the lesion and replace it by a newly synthesized strand.

First described in 1874, Xeroderma Pigmentosum is a rare autosomal recessive disease characterized by an extreme sensitivity to UV and sunlight (causing burns, pigmentation disorders, and multiple cancers). In these patients, genes that control NER mechanism are mutated. These changes make the repair process dysfunctional and cause symptoms of the disease.

There is still no cure for these patients. Management is primarily based on preventive measures (photoprotection, early detection and treatment of tumors) and symptomatic treatments for different symptoms. Specific treatments are under investigation; these include gene therapy which gives hope of a new therapy for the 3000 to 4000 patients around the world.

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : Xeroderma Pigmentosum ; Maladie rare ; système de réparation de l'ADN ; Nucleotid Excision Repair ; thérapie génique ; Enfants de la Lune**

---

**Directeur de thèse : BETTINA Couderc**