



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

Année 2024

Thèse N° 264

Aspects génétiques du XERODERMA PIGMENTOSUM : Première série du service de génétique au CHU Mohamed VI de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/06/2024

PAR

Mme. Safia EL MEZIANE

Née le 09 février 1998 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Système NER - XPC- XPC - Mutation p.Val548AlafsX25

Mutation p.Arg228Ter - Test moléculaire

JURY

M.	S. AMAL Professeur de Dermatologie	PRESIDENT
Mme.	N. ABOUSSAIR Professeur de génétique	RAPPORTEUR
M.	Y. BENCHAMKHA Professeur de Chirurgie plastique et Réparatrice	} JUGES
Mme.	O. HOCAR Professeur de Dermatologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de
l'humanité.

**Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur
sont dus.**

**Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de
mes malades sera mon premier but.**

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

**Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les
nobles traditions de la profession médicale.**

Les médecins seront mes frères.

**Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et
mon patient.**

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



**LISTE DES
PROFESSEURS**



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Hanane RAISS

Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS

Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophthalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie

17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie

49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie–chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie–réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie–virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophthalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie–réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro–entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato–orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato–orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato–orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato–orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo–phtisiologie

79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOUS Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUEAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie–virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
150	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
153	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie–orthopédie
154	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio–vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio–vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie

164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique E]
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174E]	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale

192	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
205	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
206	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
207	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie
208	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
209	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
210	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
211	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
212	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
213	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
214	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
215	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
216	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
217	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
218	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
219	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
220	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
221	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie

222	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
223	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
225	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
226	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
227	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire

252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophthalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
271	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
272	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
273	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
274	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
275	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
276	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
277	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
278	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
279	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
280	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
281	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
282	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
283	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie

284	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
285	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
286	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
287	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
288	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
289	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
290	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
291	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
292	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
293	BENDAOUZ Layla	Pr Ass	Dermatologie
294	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
295	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
296	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
297	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
299	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
300	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
302	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
303	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
304	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
305	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
306	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
307	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
308	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
309	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
310	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
311	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
312	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
313	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
314	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
315	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie

317	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
318	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
319	CHEBBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
320	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
321	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
322	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
323	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
324	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
325	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
326	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
327	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
328	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
329	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
330	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
331	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
332	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
333	JENDOUDI Omar	Pr Ass	Urologie
334	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
335	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
336	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
337	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
338	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
339	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
340	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
341	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
342	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
343	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
344	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

LISTE ARRETEE LE 09/01/2024



DÉDICACES



À Dar Jeddî,

Cette maison est toute mon enfance, le commencement du commencement. Je revois encore ma grand-mère regardant les passants par sa fenêtre ou encore mon grand-père essayant de régler sa radio. Les souvenirs de cette maison vivent toujours dans mon cœur. Mes grands-parents, Mina et Omar, étaient plus que des grands-parents pour moi ; ils ont été toute mon enfance. Ce sont mes héros et mes amours éternels. Je n'ai jamais cessé de penser à eux ; leur amour est encore vivant. Je me souviens de chaque petit détail dans cette maison. C'était ma cour de récré, mon espace à moi où tout était permis.

Merci de m'avoir laissé dormir avec vous, de garder la lumière de la veilleuse allumée à cause de ma peur du noir. Merci pour tout votre argent de poche, toutes les belles choses que vous achetiez pour moi et gardiez jusqu'aux vacances scolaires pour me les donner. Je n'oublierai jamais les moments où vous me racontiez des histoires avant de dormir, la chaleur de vos câlins et la sécurité que je ressentais près de vous.

Casablanca, pour moi, avait une seule référence, et c'était Dar Jeddî. Chaque fois que j'y pense, je revois ma grand-mère Mina, assise près de la fenêtre, observant les passants avec une douceur infinie. Mon grand-père Omar, avec sa patience inébranlable, essayant de régler sa radio pour écouter les nouvelles. Les éclats de rire dans la cour, les odeurs de cuisine qui embaumaient toute la maison, et les soirées passées à discuter et à jouer.

Aujourd'hui, cette maison est vide, mais il suffit de fermer les yeux pour donner vie à ces lieux. Je me souviens des jeux dans la cour, des après-midis ensoleillés, des moments de joie et d'insouciance. Merci pour ces souvenirs inoubliables, pour m'avoir donné une enfance remplie d'amour et de bonheur.

En écrivant ce texte, j'ai les larmes aux yeux. Je vous aime tellement et jamais je ne vous oublierai, jamais. Je réalise aussi que j'ai grandi, peut-être un peu trop, mais j'ai l'impression de vous avoir toujours à mes côtés. Votre amour continue de m'accompagner chaque jour, et je chéris chaque souvenir que j'ai de vous. Vous avez façonné la personne que je suis devenue, et pour cela, je vous en serai éternellement reconnaissant.

Je vous aime et je suis sûr que vous auriez été fiers de moi. Vous avez été mes piliers, mes repères, et même si vous n'êtes plus là, votre présence reste vive dans mon cœur. Merci de m'avoir donné une enfance si belle et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je vous aime, et je vous aimerai toujours.

À Lalla Fatim et Sidi Abidou,

Je tiens à vous exprimer ma gratitude la plus profonde et sincère pour m'avoir donné la vie. Vous m'avez offert bien plus qu'une existence ; vous m'avez permis de découvrir le monde avec des yeux émerveillés et un cœur plein d'amour et de curiosité. Chaque moment de ma vie, chaque étape de mon développement, a été marqué par votre amour inconditionnel et votre soutien indéfectible.

Votre éducation a été le socle sur lequel j'ai construit ma personnalité. Vous m'avez transmis des valeurs essentielles qui m'accompagnent chaque jour. Votre sagesse, votre bienveillance et votre patience m'ont guidée et m'ont aidée à devenir la personne que je suis aujourd'hui. Vous m'avez appris à voir la beauté dans les petites choses, à apprécier les moments simples de la vie, et à cultiver un esprit ouvert et enthousiaste.

Grâce à vous, j'ai grandi dans un environnement rempli de gaieté et de joie de vivre. Vous avez toujours su créer une atmosphère chaleureuse et accueillante, où je me sentais aimée et soutenue. Votre capacité à transformer chaque journée en une aventure joyeuse et mémorable m'a permis de rester une enfant épanouie, heureuse et pleine de vie.

Vous m'avez donné la liberté de rêver, de poursuivre mes passions, et de croire en mes capacités. En m'encourageant à explorer le monde et à suivre mes aspirations, vous avez fait de moi une personne déterminée et confiante. Votre foi en moi a été un pilier sur lequel je me suis toujours appuyée.

Au-delà de tout, vous avez fait de moi une personne bien. Votre exemple et vos enseignements m'ont montré l'importance de l'intégrité, de la compassion et de l'empathie. Je suis fière de porter en moi les valeurs que vous m'avez inculquées, et je m'efforce chaque jour de vivre en accord avec ces principes.

Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans le soutien émotionnel de maman et le travail sans relâche de papa. Votre dévouement et votre amour m'ont permis de surmonter les défis et de persévérer dans mes efforts. Je vous aime plus que tout, et je vous suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Si je devais choisir mes parents à nouveau, je vous choisiraï sans hésitation, ici sur Terre, au paradis, et sur toutes les planètes. Votre amour et votre guidance sont des trésors inestimables que je chéris profondément. Merci de m'avoir donné la vie, de m'avoir éduquée, et de m'avoir montré la voie vers une existence épanouie et joyeuse.

À Assouma et Tímíno

Bien que nous soyons en éternel désaccord, et malgré toutes nos disputes épiques (oui, celles où le choix du DVD était une question de vie ou de mort), je veux vous remercier d'avoir su cohabiter avec moi. Nos débats passionnés et nos compétitions ridicules pour savoir qui peut rester le plus longtemps sans cligner des yeux ont, d'une manière ou d'une autre, enrichi ma vie.

À ma sœur, merci pour les moments où nous faisons semblant d'être des jumelles pour tromper tout le monde. Tu as été ma partenaire de crime, ma confidente et mon modèle pour savoir exactement comment rouler des yeux de manière dramatique.

À mon frère, merci de m'avoir suivi partout où j'allais et de m'avoir servi de complice dans mes aventures. Je n'oublierai jamais les fois où je te chronométrais en te demandant de courir chercher la télécommande. Ta capacité à transformer n'importe quelle situation en un moment hilarant est un talent que j'admire.

Bref, merci à vous deux d'avoir survécu à moi et d'avoir contribué à faire de notre foyer un véritable champ de bataille d'amour et de rire. Vous êtes les meilleurs compagnons de vie et de chamailleries que j'aurais pu demander.

À mon fiancé Ghali,

Merci d'avoir accompagné mon parcours médical du début à la fin. Tu as été mon binôme en premier lieu, et surtout mon meilleur ami. Ton soutien indéfectible tout au long de ce voyage a été une source inestimable de force et de réconfort. Chaque moment de doute, chaque période de stress, tu étais là, à mes côtés, prêt à écouter et à m'encourager.

Merci d'écouter mes lamentations des heures et des heures sans te plaindre. Ta patience et ta capacité à me comprendre même dans mes moments les plus vulnérables sont des dons précieux que j'apprécie profondément. Tu as été mon rocher, celui sur lequel je pouvais toujours compter, peu importe les circonstances.

Merci pour les kilos en trop que j'ai accumulés grâce à nos nombreuses sorties gourmandes et nos soirées à savourer des plats délicieux. Chaque moment partagé autour de la table a renforcé notre lien et créé des souvenirs précieux.

Merci pour ta bienveillance et ta gentillesse. Ton cœur généreux et ton esprit empathique ont non seulement rendu ma vie plus belle, mais ils m'ont aussi inspirée à être une meilleure personne. Ta douceur et ton soutien m'ont permis de traverser les moments difficiles avec le sourire.

Pas merci pour ta sincérité un peu trop excessive parfois, mais c'est aussi ce qui fait ton charme. Ta franchise, bien qu'un peu brutale par moments, est une qualité que je respecte et que j'apprécie. Elle m'a souvent poussée à voir les choses sous un angle différent et à grandir en tant que personne.

Thank you for your forever support and your unconditional love. Your unwavering belief in me and your endless love have been my guiding lights. I am truly blessed to have you in my life, and I look forward to all the adventures that await us.

À la famille El Meziane

Tante Touria, tante Zhour, tante Ghita, oncle Abdallah, oncle Issam, oncle Simohamed, merci pour votre amour, votre respect et vos encouragements. Votre soutien constant a été une source de force et de motivation pour moi. Je vous suis infiniment reconnaissante.

À la famille Meftah

Mima Khadija, Oncle Jamal et Tata Nadia, Oncle Mostapha et Tata Rabia, Oncle Saïd et Tata Yasmeeen, Oncle Mehdi et Tata Hind, Oncle Abderrahime et Tata Hind, Oncle Salah et Tata Houria, Oncle Ahmad et Tata Meriama, et à toutes mes cousines et tous mes cousins, merci pour votre sens de l'humour, votre bienveillance et votre gentillesse. Vous avez tous contribué à créer des souvenirs inoubliables et une enfance heureuse. Je vous aime tous profondément.

À Tata Jamila et Oncle Naoum,

Merci d'avoir été une deuxième maman et un deuxième papa pour nous. Vous avez toujours été là, veillant sur nous avec amour et dévouement. Votre présence constante et votre soutien inébranlable ont fait de vous bien plus que des oncles et tantes. Pour Saad, Hafsa, Loubna, Karima, Sara, et Sirine, vous êtes des parents de cœur, des piliers de notre famille.

Votre maison a été un havre de paix et de réconfort, un endroit où nous avons toujours trouvé un accueil chaleureux, des conseils avisés, et une oreille attentive. Vous avez su nous offrir un amour inconditionnel, et votre générosité a marqué chacun de nous profondément.

Merci pour votre support indéfectible dans les moments difficiles, pour votre gentillesse qui a su apaiser nos cœurs, pour votre sincérité qui a renforcé notre confiance, et pour votre bienveillance qui a guidé nos pas. Vous avez contribué à faire de nous les personnes que nous sommes aujourd'hui, et pour cela, nous vous en serons éternellement reconnaissants.

Vous êtes, et serez toujours, plus que des simples cousins. Vous êtes nos frères et sœurs, nos confidentes, nos modèles. Votre amour et votre dévouement sont des exemples que nous chérissons et que nous aspirons à suivre.

À Issam, Hind, et Maya,

À mon oncle et ma tante, fous et cool, Issam et Hind, et à ma petite cousine Maya, merci d'avoir rendu chaque instant magique. Votre esprit ludique et votre amour de la vie ont apporté tant de bonheur et de rires dans nos vies. Vous avez su rendre les moments ordinaires extraordinaires.

Votre présence a été un cadeau inestimable, et je suis profondément reconnaissant(e) pour votre amour et votre soutien. Vous êtes bien plus que des membres de la famille, vous êtes des amis chers et irremplaçables.

Merci pour les jeux de société endiablés, où la compétition amicale faisait partie du plaisir, et pour les soirées Solero, rafraîchissantes et douces, où nous nous retrouvions pour discuter, rire, et partager nos rêves et nos histoires. Ces moments ont tissé entre nous un lien indéfectible.

Merci pour tous ces étés où nos fous rires s'entendaient de loin, remplissant l'air de joie et de complicité. Ces moments partagés resteront gravés dans nos cœurs comme des souvenirs précieux de bonheur et de camaraderie. Vous avez transformé chaque été en une aventure inoubliable, et je chéris chaque instant passé ensemble.

À Hind

Tu n'es pas seulement une tante, mais aussi mon amie et ma confidente. Tu es toujours de bons conseils, sincère et mature. Tu es une personne sur qui l'on peut compter, toujours présente et rigolote.

Je te cite deux fois, et bien parce que tu portes tellement de chapeaux dans ma vie. Ta sagesse et ta compréhension m'ont souvent guidé, et ton humour a su alléger les moments difficiles. Tu es un véritable pilier pour moi, et je suis infiniment reconnaissante pour tout ce que tu fais.

Merci d'être toi, pour ton amour, ta bienveillance, et ta joie de vivre qui illuminent nos vies. Tu es irremplaçable et précieuse à mes yeux.

À Hafoussa et Kiki

Vous n'êtes pas seulement des cousines, mais de véritables amies. Sans concurrence ni jalousie, vous êtes toujours de bons conseils et d'une grande sincérité. Cela nous prend des mois pour nous voir, mais dès que nous nous retrouvons, nous passons des nuits blanches à nous faire des confidences. Votre présence et votre amitié sont des trésors inestimables dans ma vie.

Merci pour votre authenticité, votre écoute, et votre amour. Vous êtes des piliers de ma vie, et je suis reconnaissante pour chaque moment partagé avec vous.

À Hninou

À mon amie du lycée, dont l'amitié a démarré le jour où tu as pris ma défense pour garder ma place dans la file devant. Cela fait 11 ans que nous nous connaissons, et cela ne risque pas de s'arrêter. Nous avons emprunté chacune un chemin différent, mais cela n'a jamais freiné notre amitié. Nous avons vécu tellement d'aventures ensemble, entre les ramassages et les déjeuners à Afriquia. Nous sommes toujours là l'une pour l'autre, dans les moments de joie comme dans ceux de tristesse.

Merci pour ta loyauté et ton soutien constant. Ton gros caractère cache un cœur aussi tendre qu'une fleur. Ton amitié a été une ancre solide dans ma vie, et je suis profondément reconnaissant pour tous les souvenirs que nous avons créés ensemble. Que ce soit dans les rires ou les larmes, ta présence a toujours été inestimable pour moi.

J'ai hâte de continuer à partager encore plus de moments avec toi, car notre amitié est un trésor que je chéris de tout cœur.

À Mriwa

Ma sœur de cœur, ma folle, ton cœur est d'une douceur infinie et ton humour inestimable.

À tous nos fous rires et nos commérages, merci de m'avoir écoutée et aidée. Tu es ma "sleeping partner" préférée, et je suis infiniment reconnaissante pour toutes les bonnes choses que tu as gardées pour moi dans ton frigo.

Merci d'avoir toujours été ma confidente, celle qui m'a écoutée et gardé mes secrets, celle qui a toujours été là pour moi, qui a toujours su être gentille et réfléchie. Ta présence dans ma vie est un véritable cadeau. Ton soutien constant, ta compréhension et ta capacité à apporter de la joie dans les moments les plus simples sont inestimables. Ta gentillesse et ta sagesse ont souvent été des phares dans les moments difficiles, et je suis profondément reconnaissante pour tout ce que tu fais. Chaque souvenir que nous avons créé ensemble est précieux, et je chéris chacun d'eux. Merci également à Tata Mona et Ami Fouad de m'accueillir dans leur demeure et de me traiter comme leur propre enfant. Leur générosité

et leur chaleur ont toujours fait de leur maison un refuge accueillant pour moi. Leur bienveillance et leur amour ont enrichi ma vie et je leur suis infiniment reconnaissante.

À Rímou,

*My coffee and gossip partner, à cette super jolie fille au grand cœur, aux jolis ongles et au beau sourire. Nous avons partagé tellement de souvenirs et de chocolats chauds cette année, et chaque moment passé ensemble a été spécial.
Merci pour toutes les tbirgigates partagées, pour ces discussions qui nous ont rapprochées, et pour ces instants de complicité qui ont illuminé mon année
Ton soutien, ta joie de vivre et ta présence constante ont fait de toi une amie précieuse. Que ce soit autour d'un chocolat chaud ou dans nos moments de folie, chaque instant passé avec toi est un pur bonheur.*

À Si Zaki et Mme Oumi,

*À ce duo de choc, Bonnie and Clyde, je tiens à vous dire combien j'apprécie votre compagnie. Votre joie de vivre, votre gentillesse et votre sincérité font de chaque moment passé avec vous un véritable plaisir.
Merci pour tous les souvenirs partagés et pour les bons moments passés ensemble. Vous êtes des personnes extraordinaires, et je suis vraiment reconnaissante de vous avoir dans ma vie.*

À Hajar,

*Nos chemins s'étaient séparés, mais se sont encore recroisés, et j'en suis tellement heureuse. J'ai beaucoup de respect et d'estime pour toi. Si je peux citer deux souvenirs que j'ai en tête en pensant à toi, ce sont "Gilmore Girls" et la danse de la joie.
Tu valorises énormément l'amitié, et ton amitié m'est précieuse. Merci d'être une amie exceptionnelle et de toujours apporter de la joie et du réconfort dans ma vie.*

À Hmíka Mme Fatíma Zohra El Masríouí,

*À ma binôme sérieuse et infatigable, merci pour ton dévouement et ton travail acharné. Tu es une partenaire exceptionnelle et je suis vraiment reconnaissante de t'avoir à mes côtés.
Malgré tout notre sérieux au travail, toi et moi ne pourrions jamais être complètement sérieuses. Nos moments de complicité et de rire rendent chaque projet plus agréable et chaque défi plus facile à surmonter.*

À Manar,

*Si je pense à un souvenir en écrivant ce petit message, c'est le jour du TP de microbiologie où tu es venue vers moi et m'as donné ce médicament quand tu as vu que je n'allais pas bien. Sur cette terre, il y a des gens qu'on aime sans raison et dès la première fois, et ça a toujours été le cas avec toi.
Ton geste de gentillesse ce jour-là m'a profondément touchée, et depuis, tu as toujours occupé une place spéciale dans mon cœur. Ton amitié est un cadeau précieux, et je suis infiniment reconnaissante de t'avoir dans ma vie.*

À mon ami de base Karim,

Bien que tu sois plus jeune que moi, tu as toujours été d'une maturité exemplaire et de bons conseils. Ton écoute et ta sagesse ont souvent éclairé mon chemin, et j'apprécie profondément ta présence dans ma vie.

Merci pour ton amitié sincère et pour tous les moments de partage et de soutien. Tu es un véritable pilier et un ami précieux.

À Vazidou,

Merci pour toutes les bonnes adresses de nourriture, même si elles ne sont jamais aussi bonnes que prévu. Notre plus grand point en commun est définitivement la bouffe. J'ai hâte de finalement lancer notre page Instagram de reviews. Merci aussi pour ta gentillesse et ton soutien, et d'avoir participé à cette thèse en me supprimant une partie que j'ai dû retaper. Ton aide et ta présence ont été précieuses tout au long de ce processus



REMERCIEMENTS



A notre Maître et président de thèse

Professeur Amal Saïd
Professeur de Dermatologie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur Saïd Amal, Président de ce jury, pour avoir accepté de présider cette soutenance. Votre engagement et vos grandes qualités professionnelles et humaines font de vous un professeur irréprochable, doté de valeurs exemplaires. Merci d'œuvrer sans relâche pour offrir une formation de qualité à vos étudiants. Votre bienveillance, votre disponibilité et votre dévouement sont des sources d'inspiration constantes. Vous avez su créer un environnement académique propice à l'apprentissage et à l'excellence, ce qui a grandement contribué à mon parcours académique. Soyez assuré de ma reconnaissance éternelle.

A notre Maître et Rapporteur de thèse
Professeur Nisrine Aboussair
Professeur de Génétique
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

C'est avec une immense joie que je me suis tourné vers vous pour bénéficier de votre encadrement, et j'ai été profondément honoré que vous ayez accepté de me confier ce travail. Merci de m'avoir guidé tout au long de ce projet et de m'avoir accueilli avec tant de gentillesse et de bienveillance à chaque rencontre. Vous avez généreusement consacré beaucoup de votre temps pour mener à bien ce travail, et je suis extrêmement reconnaissant pour les efforts considérables que vous y avez investis. Cher Maître, veuillez recevoir dans ce travail l'expression de mon estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compétence et votre dévouement pour votre profession, seront pour moi une source d'inspiration dans l'exercice de cette noble mission.

A notre Maître et juge de thèse
Professeur Ouafa Hocar
Professeur de Dermatologie
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury.

Votre accueil chaleureux et votre bienveillance nous ont profondément touchés.

Votre sérieux et votre rigueur en tant que professeur, ainsi que votre engagement à offrir une formation de qualité, sont une source d'inspiration.

En tant que médecin, votre dévouement envers le bien-être de vos patients est tout aussi remarquable.

Vos qualités humaines et professionnelles, votre compétence et votre engagement sont des valeurs que nous admirons profondément.

Nous vous remercions sincèrement pour tout ce que vous avez fait.

Veuillez accepter l'expression de notre plus haute estime et de notre respect profond.

A Notre Maître et juge de thèse
Professeur Yassine Benchemkha
Professeur de Chirurgie Plastique et réparatrice
Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury.

Que votre sérieux, votre compétence et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

Nous vous prions de bien vouloir, cher Maître, accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect pour le grand honneur que vous nous faites.



LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN : Acide désoxyribonucléique
ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire
AML : Leucémie myéloïde aiguë
AMO : Assurance Maladie Obligatoire
AMSEL : Association Marocaine pour le Soutien des Enfants de la Lune
AP : Apuriniques / Apyrimidiques
ARN : Acide ribonucléique
ARNm : ARN messenger
BER : Réparation par excision de bases
CBC : Carcinome basocellulaire
CE : Carcinome épidermoïde
CENT2 : Centrine 2
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPD : « Cyclobutane Pyrimidine Dimers » (Dimères de pyrimidine)
CSA : Syndrome Cockayne A
CSB : Syndrome Cockayne B
DDB : Damaged DNA–Binding protein
DEM : Dose érythémale minimale
DPI : Diagnostic génétique préimplantatoire
DPG : Diagnostic préimplantatoire génétique
ERCC : Excision repair cross complementation
GG–NER : Réparation globale du génome par NER
GGR : « Global Genome Repair » (Système de réparation globale du génome)
HGF : hepatocyte growth factor
HR : Recombinaison homologue
IOP : Insuffisance ovarienne prématurée
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
Kb : Kilobase
KDa : kilodalton
MDS : Syndrome myélodysplasique
MGMT : Méthyl–guanine méthyltransférase
MMP1 : Matrix Metalloproteinase

MMR : Mécanisme de réparation des mésappariements
NHEJ : Jonction des extrémités non homologues
NER : Réparation par Excision de nucléotides–Resynthèse des Nucléotides
NFS : Numération de la formule sanguine
ORL : Oto–Rhino–Laryngologie
oxoG : oxoguanine
PCNA : Antigène nucléaire cellulaire en prolifération
PCR : « Polymerase Chain Reaction » (Réaction de polymérisation en chaîne)
PDT : Thérapie photo–dynamique
POLH : ADN polymérase η
POLZ : ADN polymérase ζ
PP : Photo–produits
RFC : Facteur de réplication C
RPA : Facteur de réplication A
ROS : « Reactive oxygen species » (Dérivés réactifs de l’oxygène)
SC : Syndrome de Cockayne
Spf : « Sun protection factor » (Facteur de protection solaire)
TC–NER : NER couplée à la transcription
TCR : « Transcription coupled Repair » (Réparation couplée à la transcription)
TFIIH : Facteur de transcription H de l’ARN polymérase II
TLS : Synthèse Translésionnelle Réparation par contournement des lésions au cours de la réplication
TTD : Trichothiodystrophie
UDS : « Unscheduled DNA Synthesis » (Synthèse d’ADN non programmée)
UV : Ultra–Violets
XP : Xeroderma Pigmentosum
XPA, XPB, ...XPG : Xeroderma Pigmentosum de groupe de complémentation A, B, ... G
XPV : Xeroderma Pigmentosum variant



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	4
II. TYPE DE L'ETUDE	4
III. CRITERES D'INCLUSION	4
IV. CRITERES D'EXCLUSION	5
V. RECUEIL DES DONNEES	5
VI. CONSIDERATIONS ETHIQUES	5
RÉSULTATS	6
I. DONNEES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	7
1. La fréquence selon le médecin référent ou l'association référente	7
2. L'âge moyen des patients au diagnostic	7
3. La fréquence selon le sexe	8
4. La fréquence selon l'origine géographique	8
5. La fréquence selon l'habitat	9
6. La fréquence selon la scolarisation	9
7. La fréquence selon la couverture sanitaire	10
II. DONNEES GENEALOGIQUES	11
1. Arbres généalogiques	11
2. Consanguinité	14
3. Cas similaires dans la famille	14
III. DONNEES CLINIQUES	15
1. Les manifestations dermatologiques	15
2. Les manifestations ophtalmologiques	16
3. Les manifestations neurologiques	16
4. Les manifestations Oto-Rhino-Laryngologiques	16
IV. DONNEES GÉNÉTIQUES	17
1. Données de séquençage du gène XPC	17
2. Données de séquençage du gène XPA	19
3. Récapitulatifs des résultats de génétique	20
V. DONNEES BIOLOGIQUES	20
VI. CONSEIL GENETIQUE	21
V. SUIVI	21
DISCUSSION	22
DISCUSSION BIBLIOGRAPHIQUE	23

I. RAPPEL SUR LES LESIONS D'ADN DUES AUX UV ET LEURS REPARATIONS	23
1. Lésions d'ADN et leurs causes	23
2. Systèmes de réparation des lésions d'ADN induites par les rayons UV	28
3. Mécanismes de tolérance des lésions d'ADN induites par les rayons UV	31
II. RAPPEL SUR LE GENE XPA	32
1. Gène XPA et protéine XPA	32
2. Les différentes interactions de la protéine XPA	33
3. Les différentes mutations dans le gène XPA	34
4. Corrélation phénotype cellulaire des patients XPA	34
III. RAPPEL SUR LE GENE XPC	35
1. Gène XPC et protéine XPC	35
2. Rôle de la protéine XPC dans la réparation d'ADN	35
3. Les différentes mutations du gène XPC	37
4. Phénotype cellulaires des XPC	38
IV. MALADIES LIÉES AUX DÉFICIENCES EN SYSTÈME DE RÉPARATION XERODERMA PIGMENTOSUM	39
V. ETIOPATHOGÉNIE	41
1. Rôles des gènes XP (XPA, XPC,...) dans la réparation de l'ADN et le développement de Xeroderma pigmentosum	41
2. Cancers associés aux mutations des gènes XP (XPA, XPC,...)	51
VI. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE	54
VII. PROFIL CLINIQUE	55
1. Manifestations cutanées	55
2. Manifestations ophtalmologiques	59
3. Manifestations neurologiques	61
4. Autres manifestations	62
VIII. ETUDE HISTOLOGIQUE	63
1. Tumeurs bénignes	63
2. Lésions précancéreuses	64
3. Tumeurs malignes	64
IX. DIAGNOSTIC POSITIF	67
1. Diagnostic clinique	67
2. Diagnostic moléculaire	67
3. Explorations complémentaires	69

X. FORMES CLINIQUES SELON LE GROUPE DE COMPLEMENTATION	73
1. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation A	73
2. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation B	73
3. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation C	74
4. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation D	74
5. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation E	75
6. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation F	75
7. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation G	76
8. Xeroderma pigmentosum variant (XP variant)	76
XI. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	77
XII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	78
1. Diagnostic précoce de la maladie	78
2. Éducation thérapeutique	78
3. Photoprotection	79
4. Vitamine D	80
5. Autres traitements préventifs	81
6. Prise en charge des complications cutanées	82
7. Prise en charge des complications ophtalmologiques	84
8. Prise en charge des complications neurologiques et ORL	85
XIII. LE SUIVI ET ÉVOLUTION	85
1. Suivi d'ordre médical	86
2. Suivi psychologique	88
XIV. PRONOSTIC	88
XV. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC	89
1. Les risques de transmission	89
2. La détection des porteurs hétérozygotes sains	91
3. Le diagnostic prénatal	91
4. Le diagnostic préimplantatoire	92
5. La réduction du nombre de nouveaux cas	92
XVI. ROLE DES ASSOCIATIONS DE MALADES	93
DISCUSSION DES RESULTATS	95
I. DONNEES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	95
1. L'âge moyen des patients au diagnostic	95
2. La fréquence selon le sexe	97
3. La fréquence selon l'origine géographique	98
4. La fréquence selon le lieu de résidence (rural/urbain)	98
5. La fréquence selon la scolarisation	99

6. La fréquence selon la couverture sanitaire	99
II. DONNEES GENEALOGIQUES	99
1. La consanguinité	99
2. Les cas similaires dans la famille	101
III. DONNEES CLINIQUES	102
1. Les manifestations dermatologiques	102
2. Les manifestations ophtalmologiques	105
3. Les manifestations neurologiques	106
4. Les manifestations ORL	107
IV. DONNEES GÉNÉTIQUES	107
1. Données de séquençage du gène XPC	107
2. Données de séquençage du gène XPA	109
V. DONNEES BIOLOGIQUES	109
VI. SUIVI	110
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	111
ANNEXES	114
RESUMES	121
BIBLIOGRAPHIE	125



INTRODUCTION



Le Xeroderma Pigmentosum (XP) est une maladie dermatologique héréditaire rare à transmission autosomique récessive, causée par un défaut dans le processus de réparation par excision de nucléotides. Les mutations responsables du Xeroderma Pigmentosum touchent les huit gènes intervenant dans la reconnaissance et la réparation des dommages de l'ADN causés par les radiations ultraviolettes (UV). En fonction du gène spécifique affecté, on distingue alors sept sous-groupes ou groupes de complémentation du Xeroderma Pigmentosum, de XPA à XPG, qui présentent des déficiences au niveau de la voie de réparation d'ADN, appelée réparation par excision de nucléotides (NER) [1]. Le huitième groupe XP ou variant XP présente une déficience dans la réparation par contournement des lésions au cours de la réplication (TLS synthesis) [1].

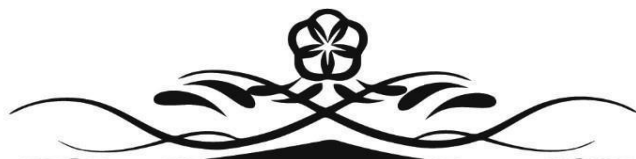
Le Xeroderma Pigmentosum se révèle présent sur tous les continents et au sein de toutes les ethnies touchant à part égale les hommes et les femmes [1]. La répartition géographique contribue à la constatation des variations d'incidence relevant alors différentes hypothèses sur la survenue de cette pathologie. Sa prévalence est estimée à une personne par million aux États-Unis, entre 1,6 et 4,1 personnes par million de nouveau-nés en Europe, entre 12,4 et 20 personnes par million dans la plupart des pays arabes, et à 45,5 personnes par million au Japon, atteignant même jusqu'à 100 personnes par million en Tunisie [2-5]. Ces différences d'incidence de XP sont dues en grande partie à la consanguinité [4, 5].

Le Xeroderma Pigmentosum (XP) se manifeste souvent dès les premières semaines de vie avec des brûlures après exposition solaire, tandis que chez 40 % des patients, les symptômes apparaissent durant l'enfance avec de nombreuses lentigines sur le visage et le cou [6]. Sans protection solaire stricte, la peau développe des zones d'hyper et d'hypopigmentation, avec un risque très élevé de cancer de la peau et de mélanome avant 20 ans [6]. Les yeux sont aussi touchés, causant photophobie et conjonctivite, et une exposition prolongée au soleil peut entraîner des kératites sévères et des néoplasmes [7].

Les patients peuvent également développer des cancers de la cavité buccale et présenter des anomalies neurologiques telles que surdité, ataxie, aréflexie, microcéphalie, retard mental et altération de la vue, dus à une dégénérescence neuronale progressive [6]. Le diagnostic du XP est évoqué à la suite des constatations cliniques et de l'histoire familiale. La confirmation du diagnostic repose sur la réalisation de plusieurs examens se basant principalement sur l'étude génétique qui permet non seulement un diagnostic positif mais reste aussi un outil important pour le diagnostic précoce et au conseil génétique [8].

L'évitement de l'exposition solaire, associé à la chimioprévention du cancer de la peau et au traitement chirurgical des lésions cutanées, oculaires et buccales précancéreuses et cancéreuses au fur et à mesure de leur apparition, constituent la pierre angulaire du traitement traditionnel du Xeroderma Pigmentosum [9]. Le taux de survie des patients atteints de Xeroderma Pigmentosum reste inférieur à celui de la population générale, et le décès survient principalement à partir de la deuxième décennie de vie. Ceux qui présentent un cancer de la peau et une dégénérescence neurologique affichent des taux de survie encore plus faibles et sont rapportés comme la cause de décès la plus courante parmi les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum [6].

Ce travail vise à explorer les différents aspects cliniques et génétiques du Xeroderma Pigmentosum mais aussi mettre en avant la complexité de la génétique de cette pathologie, ainsi que partager l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI dans la prise en charge diagnostique du Xeroderma Pigmentosum.



PATIENTS ET METHODES



OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :

L'objectif principal de notre étude consiste à rapporter l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech en matière de diagnostic moléculaire et de conseil génétique de la Xeroderma Pigmentosum mais aussi de pouvoir estimer la fréquence des 2 mutations récurrentes l'une au niveau du gène XPC et l'autre au niveau du gène XPA dans notre étude.

Les objectifs spécifiques sont :

- La détermination de la fréquence de deux mutations communes des gènes XPA et XPC chez les patients atteints du Xeroderma Pigmentosum de la région de Marrakech Tensift El Haouz et la région de Souss.
- La recherche des diverses manifestations cliniques et biologiques liées au Xeroderma Pigmentosum.

I. TYPE DE L'ÉTUDE :

Notre étude a été réalisée au service de génétique du centre de recherche clinique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech. Il s'agit d'une étude rétrospective, qui a intéressé une série de patients atteints du Xeroderma Pigmentosum sur une durée de 2 ans. Les patients inclus dans cette étude ont été adressés par les services de dermatologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, des cabinets de dermatologie du secteur privé de la ville de Marrakech du service de chirurgie plastique ainsi que les associations.

II. CRITÈRES D'INCLUSION :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients :

- Ayant consulté pour des manifestations cliniques du Xeroderma Pigmentosum.
- Ayant été analysé pour la présence de la délétion commune c.1643_1644delTG au niveau du gène XPC ou la mutation c.682C>T du gène XPA.

III. CRITÈRES D'EXCLUSION :

Nous avons exclu de notre étude les patients atteints du Xeroderma Pigmentosum dont l'analyse génétique n'a pas été réalisée.

IV. RECUEIL DES DONNÉES :

Le recueil des données a été effectué par analyse des dossiers médicaux disponibles aux archives du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech au moyen d'une fiche d'exploitation (Annexe 1) ayant rassemblée et regroupée les informations utiles à la réalisation de notre étude, les patients en totalité ont bénéficié :

- D'une anamnèse bien détaillée.
- De l'établissement d'un arbre généalogique ; il s'agit d'une représentation graphique, qui résume en un seul schéma un grand nombre d'informations sur la composition d'une famille et l'état de santé de ses membres. L'arbre généalogique est capital pour l'analyse génétique. Bien établi, il permet d'interpréter rapidement le mode de transmission d'un trait phénotypique ou d'un état pathologique.
- D'un examen clinique complet.
- D'une analyse moléculaire de la région d'ADN génomique contenant potentiellement les mutations communes causant la maladie Xeroderma Pigmentosum. Cette étude a concerné la recherche de la délétion commune des deux nucléotides T et G touchant l'exon 9 du gène XPC : c.1643_1644delTG, p.Val548Alafs et de la mutation c.682C>T (p.Arg228Ter) au niveau du codon 682 de l'exon 6 du gène XPA.
- D'une prise en charge multidisciplinaire

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Excel et les résultats sont présentés sous forme de chiffres et de pourcentages.

V. CONSIDERATIONS ÉTHIQUES :

La confidentialité et l'anonymat des données des patients ont été respectée au cours des différentes étapes de cette étude.



RÉSULTATS



I. DONNÉES EPIDEMIOLOGIQUES :

Notre étude a été menée sur un échantillon de 16 patients, atteints de Xeroderma Pigmentosum, appartenant à 14 familles non apparentées ; il est à noter que 2 familles avaient deux enfants atteints.

1. La fréquence selon le médecin référent ou l'association référente:

Parmi les 16 patients atteints de Xeroderma Pigmentosum référés au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech, 56,25% ont été adressés par des dermatologues, 18,75% par l'association de soutien des enfants de la lune (AMSEL), 18,75% par le service de chirurgie plastique puis 6,25% par le service de neurologie du CHU MOHAMED VI (Tableau I).

Tableau I : La fréquence selon le médecin référent ou l'association référente.

Lieu de référence	Dermatologie	Association de soutien des enfants de la lune	Chirurgie plastique	Neurologie	Total
Nombre de cas	9	3	3	1	16
Pourcentage	56,25%	18,75%	18,75%	6,25%	100%

2. L'âge moyen des patients au diagnostic de Xeroderma pigmentosum :

La moyenne d'âge au diagnostic de Xeroderma Pigmentosum chez nos patients était de 4 ans et demi avec des extrêmes allant de 1 an jusqu'à 27 ans (Figure 1). Plus que le tiers des patients (37,50%) ont été diagnostiqués pour Xeroderma Pigmentosum avant l'âge de 4 ans.

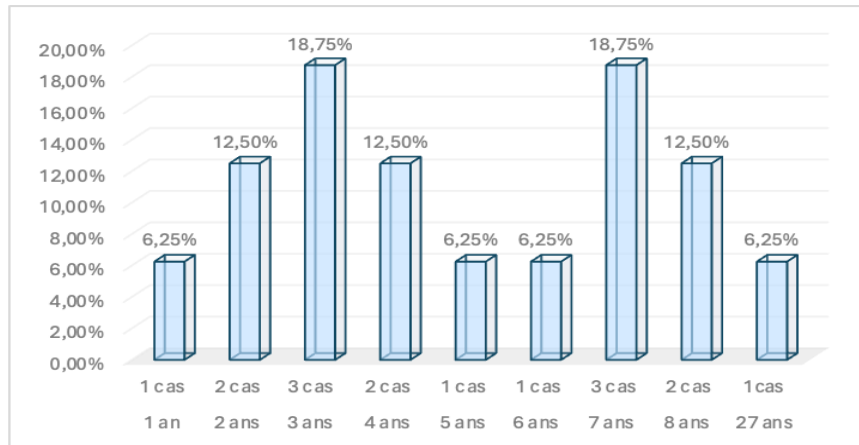


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge au diagnostic de Xeroderma Pigmentosum

3. La fréquence selon le sexe:

Parmi les 16 patients atteints de Xeroderma Pigmentosum référés au service de génétique du CHU de Mohamed VI, 10 patients (62,5%) étaient de sexe masculin et 6 patientes (37,5%) de sexe féminin (Figure 2), soit un Sex-ratio (masculin/féminin) de 1,67.

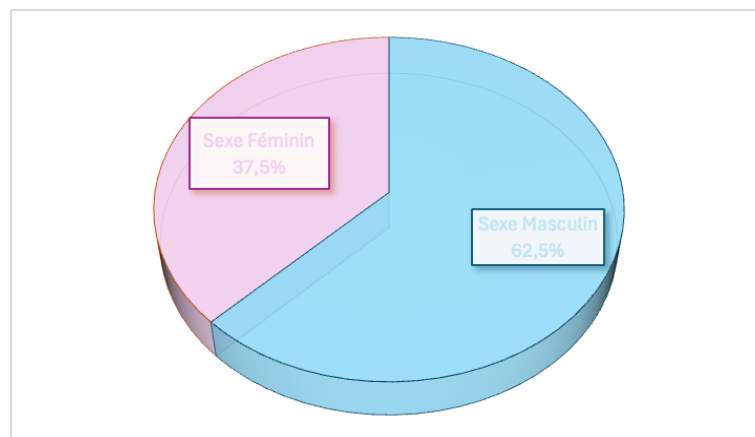


Figure 2 : Répartition des patients en fonction du sexe

4. La fréquence selon l'origine géographique :

La majorité des patients de notre série résidaient Marrakech et environs (56,25%), suivie de Agadir et environs (31%) puis en dernière place on trouvera Béni Mellal et environs (12,5%) (Figure 3).

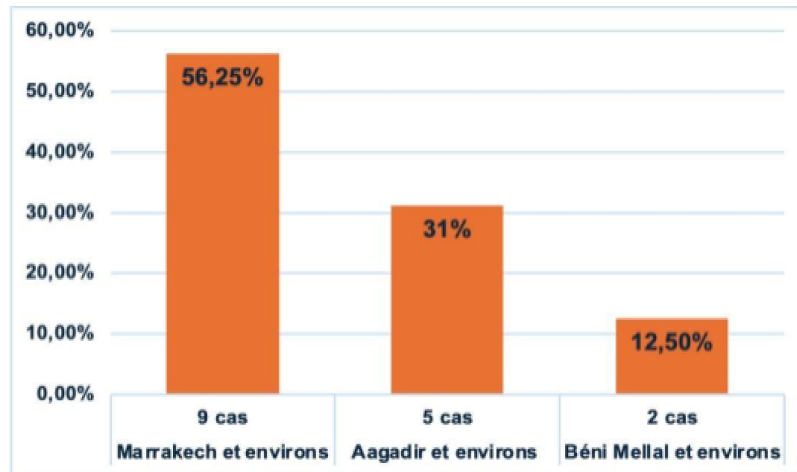


Figure 3: Répartition des patients selon l'origine géographique.

5. La fréquence selon l'habitat :

Parmi nos 16 patients atteints de Xeroderma Pigmentosum, 9 patients (56 %) habitaient dans un milieu urbain et 7 patients (44 %) habitaient dans un milieu rural (Figure 4).

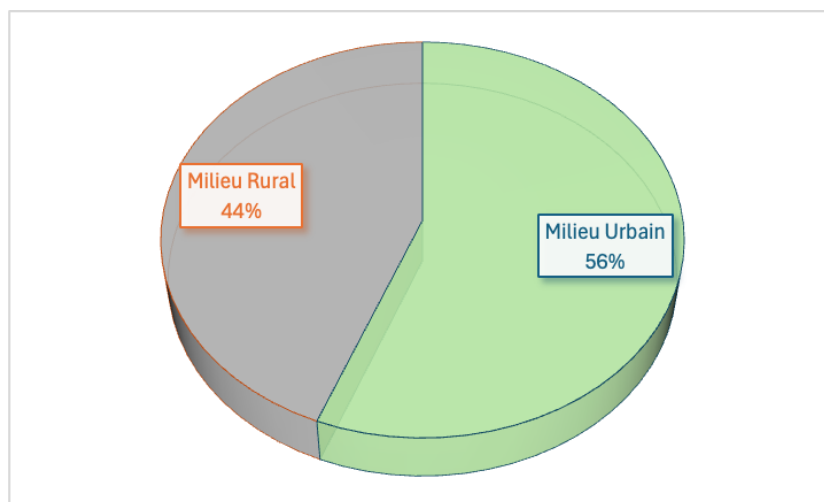


Figure 4 : Répartition des patients selon l'habitat.

6. La fréquence selon la scolarisation :

Les deux-tiers de nos patients atteints de Xeroderma Pigmentosum (10 cas) étaient scolarisés (62%), contre 6 cas non scolarisés (38 %) (Figure 5).

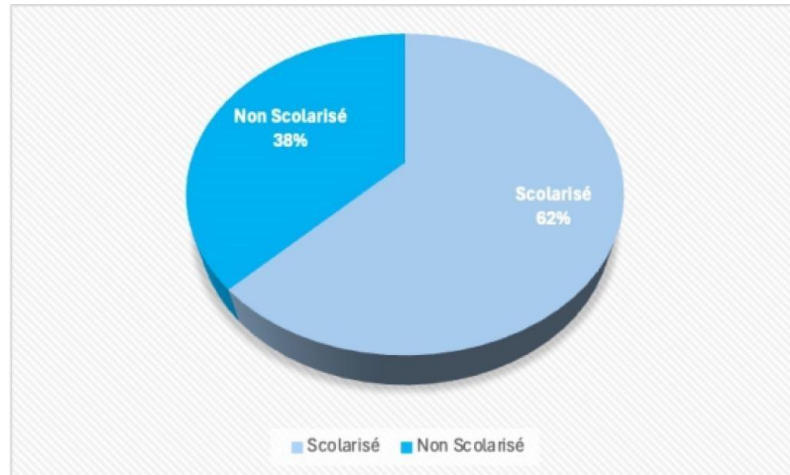


Figure 5: Répartition des patients en fonction de la scolarisation

7. La fréquence selon la couverture sanitaire :

En ce qui concerne la couverture sociale de nos patients atteints de Xeroderma Pigmentosum, 75% d'entre eux avaient une mutuelle contre 25% qui étaient sans couverture sanitaire (Figure 6).

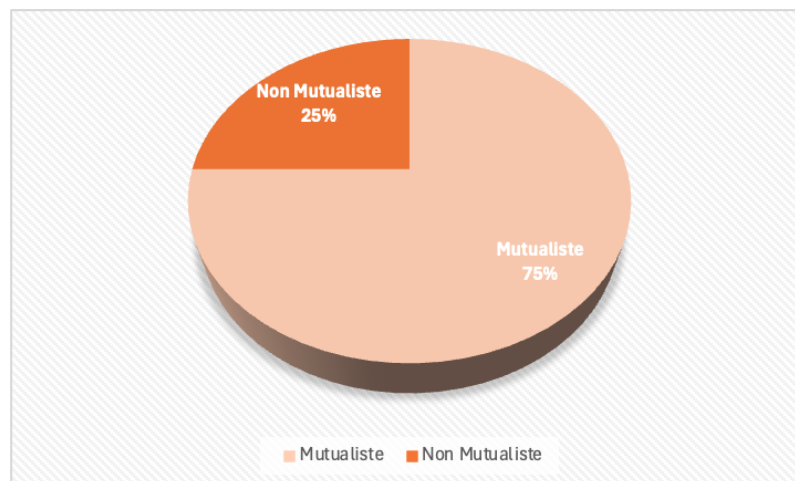


Figure 6 : Répartition des patients selon la couverture sanitaire

II. DONNEES GENEALOGIQUES :

1. Arbres généalogiques :

Les arbres généalogiques, outils visuels en génétique médicale, illustrent les relations familiales et la transmission des traits héréditaires sur plusieurs générations. Ils permettent d'identifier les modes de transmission des maladies génétiques, de détecter la consanguinité et d'évaluer les risques familiaux, facilitant ainsi le diagnostic, le conseil génétique et la prise de décision clinique. Dans cet objectif, nous avons rassemblé 14 arbres généalogiques chez un total de 16 malades (Figures 7-20).

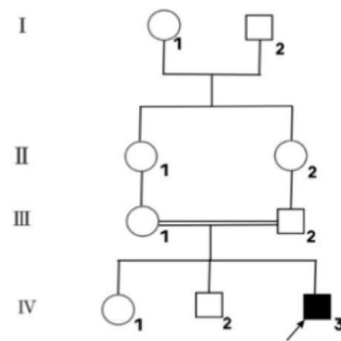
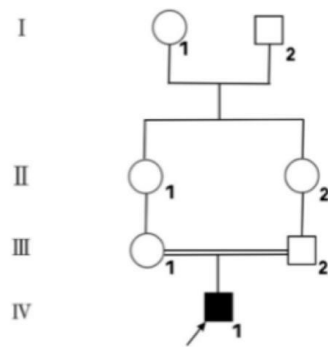


Figure 7: Arbre généalogique de la famille n°1

Figure 8: Arbre généalogique de la famille n 2

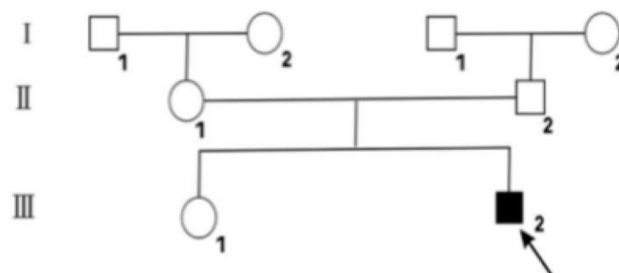


Figure 9 : Arbre généalogique de la famille n 3

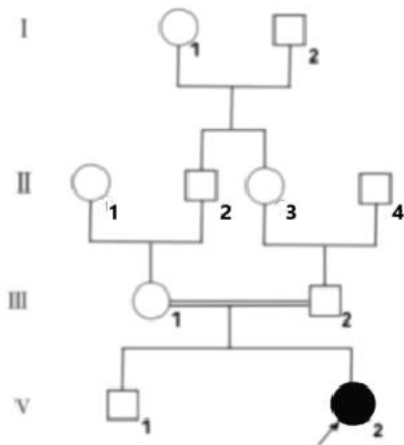


Figure 10: Arbre généalogique de la famille 4

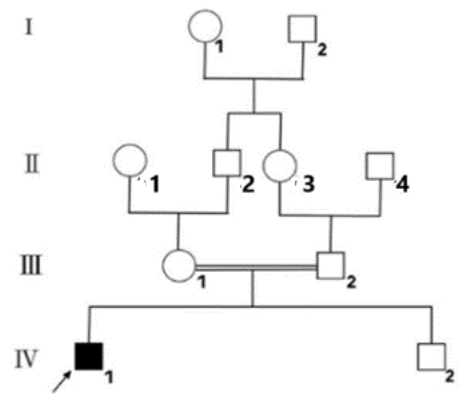


Figure 11: Arbre généalogique de la famille 5

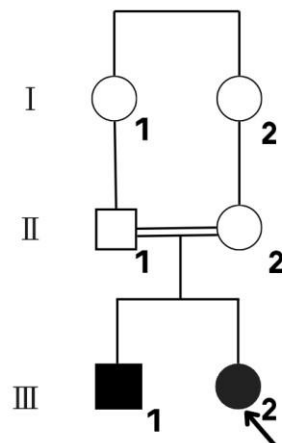


Figure 12: arbre généalogique de la famille n 6

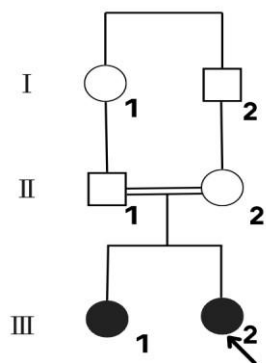


Figure 13: Arbre généalogique de la famille 7

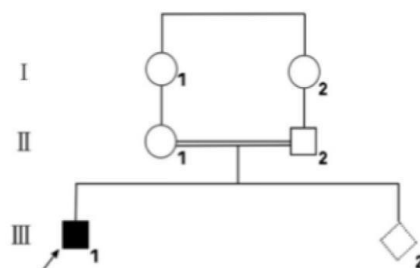


Figure 14: Arbre généalogique de la famille 8

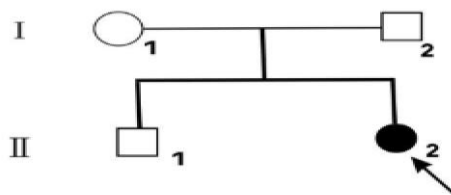


Figure 15: Arbre généalogique de la famille n 9

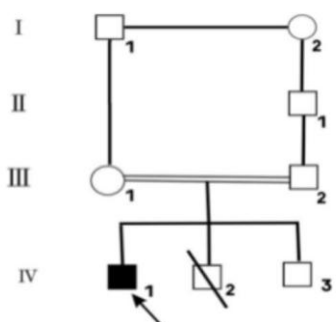


Figure 16 : Arbre généalogique de la famille 10

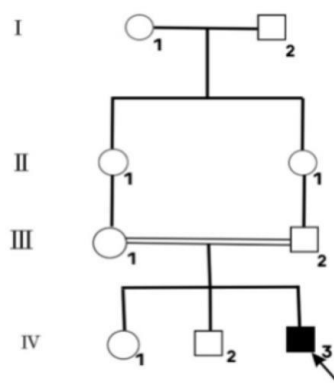


Figure 17: Arbre généalogique de la famille 11

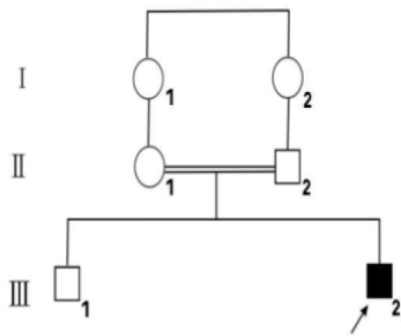


Figure 18 : Arbre généalogique de la famille 12

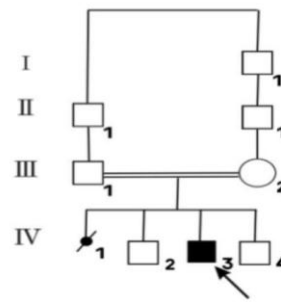


Figure 19: Arbre généalogique de la famille 13

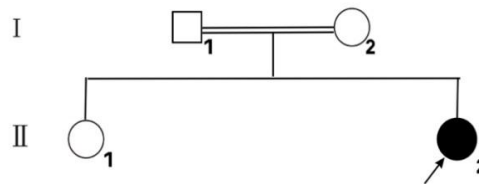


Figure 20: arbre généalogique de la famille n 14

2. La consanguinité :

La majorité des patients de notre cohorte étaient issus d'un mariage consanguin; un total de 14 patients soient 87 % contre 2 patients seulement issus d'un mariage non consanguin (13 %) (Figure 21).

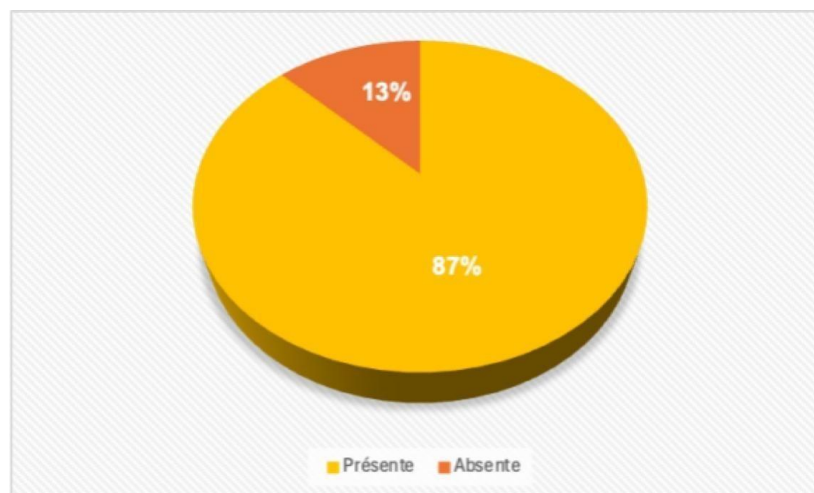


Figure 21 : Répartition des patients en fonction de la notion de consanguinité

3. Les cas similaires dans la famille :

Un total de 13 patients atteints de Xeroderma Pigmentosum n'avait pas de cas similaires dans la famille (81 %) et seulement 3 patients avaient un cas similaire ou plus dans la famille (19 %) (Figure 22).

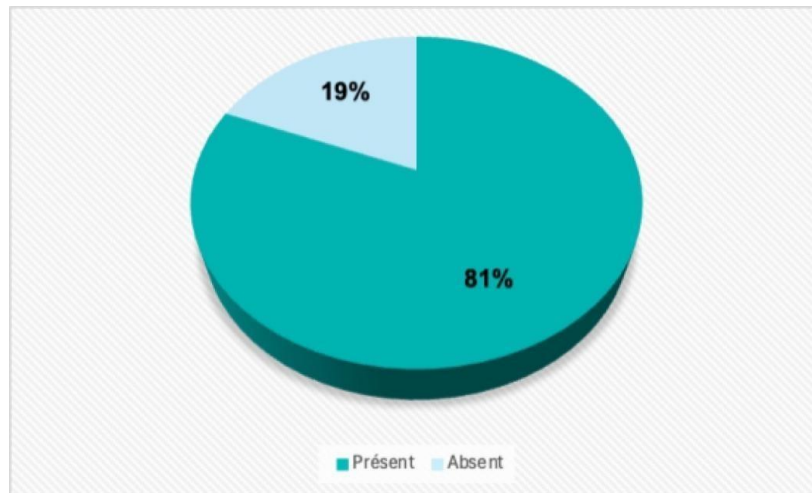


Figure 22 : Répartition des patients selon les cas similaires dans la famille.

III. DONNEES CLINIQUES:

1. Les manifestations dermatologiques :

La photosensibilité était la manifestation dermatologique la plus fréquente ; retrouvée chez 15 patients atteints de Xeroderma Pigmentosum soit 93,8% de notre série, suivie de lésions d'hypo et hyperpigmentation à un taux s'élevant à 81,3% des cas, puis en troisième place on retrouvera la xérodémie et les éphélides chez 11 patients (68,8%) ainsi qu'une multitude de signes cutanéomuqueux décrits distinctement dans la figure ci-dessous (Figure 23).

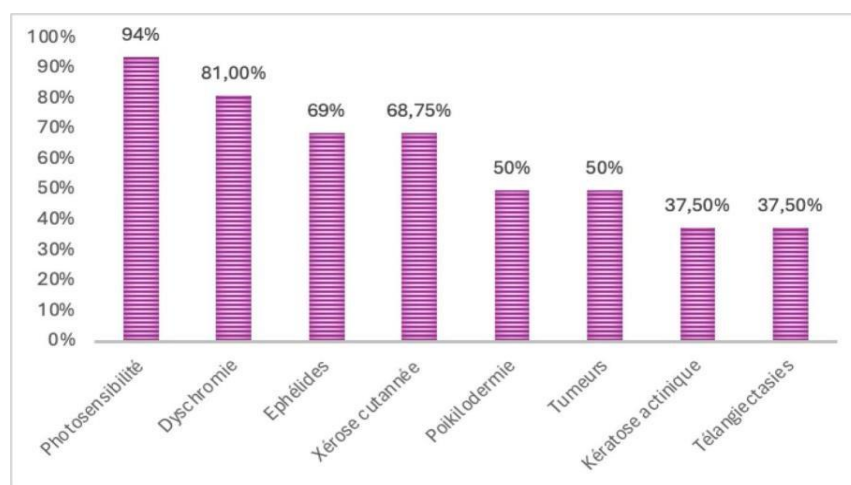


Figure 23: Fréquence des manifestations dermatologiques

En ce qui concerne les tumeurs cutanées, 50% des patients de notre série (8 cas) ont développé une tumeur cutanée maligne dont 100% de ces tumeurs étaient un carcinome épidermoïde associés dans 62,5% des cas à un carcinome basocellulaire (Figure 24). Aucun cas apparent de mélanome n'a été observée dans cette série.

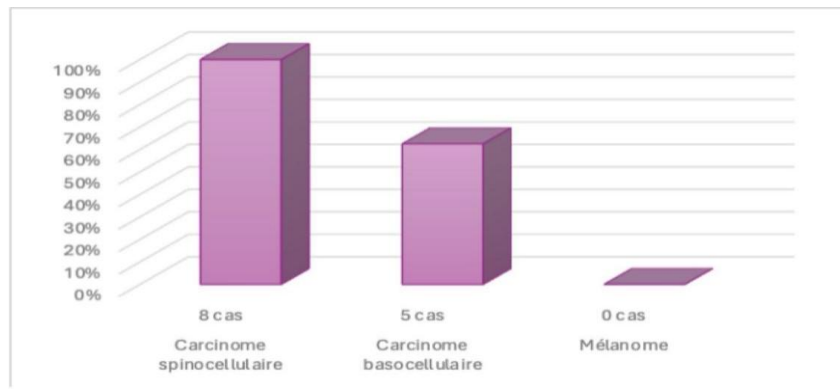


Figure 24 : Fréquence des tumeurs cutanées malignes.

2. Les manifestations ophtalmologiques :

Les anomalies ophtalmologiques les plus fréquentes dans notre série de Xeroderma Pigmentosum était la photophobie développée chez 13 patients soit un taux de 81,25% ainsi que la conjonctivite chez 10 patients soit 63% des cas de notre série de Xeroderma Pigmentosum (Figure 25).

Il est aussi important de citer que 3 patients atteints de Xeroderma Pigmentosum (18,75%) avaient développé des tumeurs conjonctivales sans informations précises sur le type histologique.

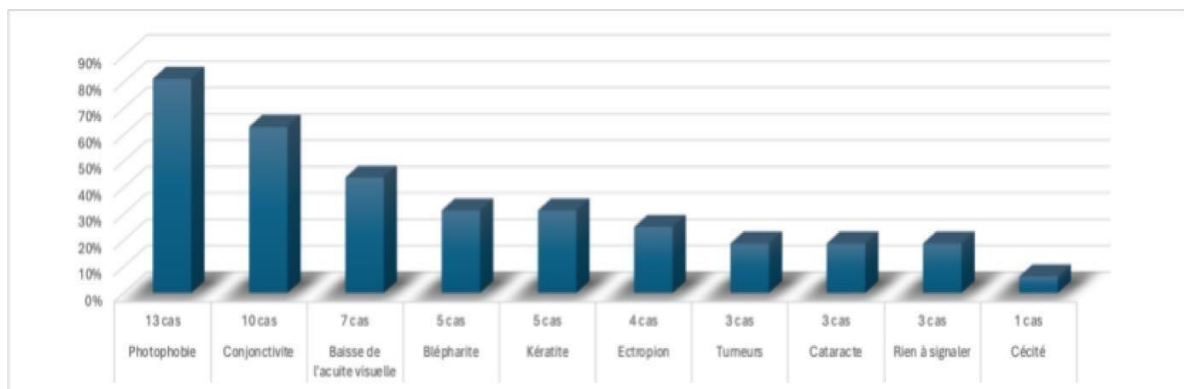


Figure 25 : Fréquence des manifestations ophtalmologiques chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum.

3. Les manifestations neurologiques :

Dans notre série de Xeroderma Pigmentosum, un seul patient a développé une atteinte neurologique incluant une ataxie secondaire à un déficit de vitamine E.

4. Les manifestations Oto–Rhino–Laryngologiques :

L'atteinte ORL et plus spécifiquement une surdité de perception était présente chez 3 patients (18,8%) de notre série

IV. DONNEES GENETIQUES :

Notre analyse génétique des patients atteints de Xeroderma Pigmentosum a concerné l'analyse moléculaire des séquences de l'exon 9 du gène XPC et de l'exon 6 du gène XPA. Le choix de ces régions de génome est dû au fait que la mutation la plus fréquente en Afrique du Nord est la délétion des deux nucléotides TG au niveau de l'exon 9 du gène XPC (:c.1643_1644delTG, p.Val548Alafs), suivie de la mutation Non-sens c.682C>T (p.Arg228Ter) au niveau du codon 682 de l'exon 6 du gène XPA.

1. Données de séquençage du gène XPC:

Dans l'objectif de rechercher l'origine génique de Xeroderma Pigmentosum dans notre série, l'exon 9 du gène XPC a été amplifié par PCR à partir de l'ADN génomique des patients et de leurs parents puis séquencé par la méthode « Sanger » au service de génétique du CHU Mohamed VI. Les chromatogrammes produits par le séquenceur à capillaire ont été analysés afin de déterminer l'occurrence de mutation au niveau de l'exon 9 du gène XPC d'une part et sa présence à l'état homozygote ou hétérozygote. Chez les 16 patients atteints de Xeroderma Pigmentosum référés au service de génétique du CHU Mohamed VI, 14 cas (87,5%) ont présenté la délétion commune des deux nucléotides T et G touchant l'exon 9 du gène XPC: c.1643_1644delTG, p.Val548Alafs et ce à l'état homozygote (Figure 27), par contre la mutation était absente chez 2 patients (12,5%) (Figure 26). Les parents des patients présentent la mutation c.1643_1644delTG à l'état hétérozygote (Figure 28).

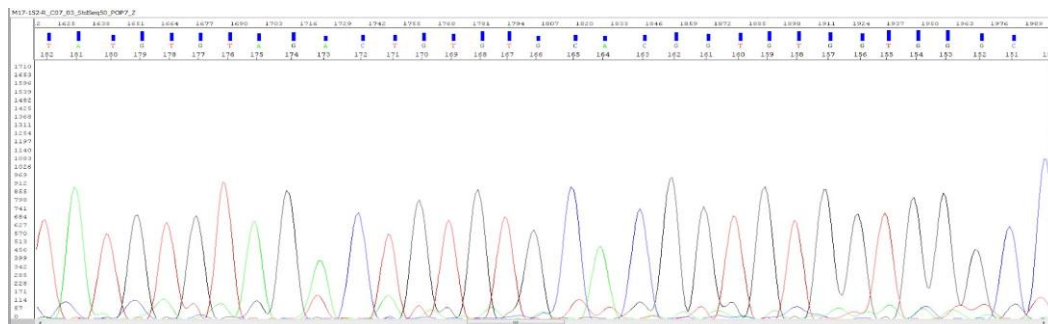


Figure 26 : Séquence normale de l'exon 9 du gène XPC

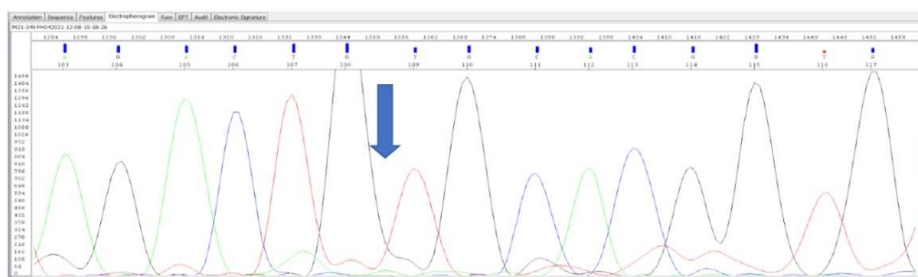


Figure 27 : Le variant pathogène c.1643_1644delTG (p.Val548AlafsTer25) à l'état homozygote .

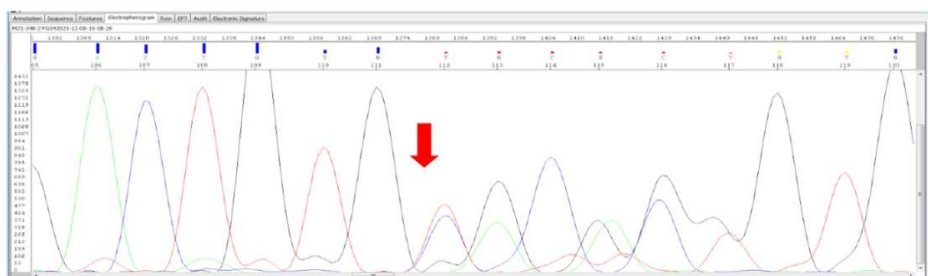


Figure 28 : Le variant pathogène c.1643_1644delTG (p.Val548AlafsTer25) à l'état hétérozygote.

2. Données de séquençage du gène XPA:

Les 2 patients n'ayant pas la mutation c.1643_1644delTG, p.Val548Alafs du gène XPC ont bénéficié d'une analyse moléculaire de l'exon 6 du gène XPA. Les résultats de séquençage du produit d'amplification par PCR de l'exon 6 du gène XPA montrent la présence de la mutation c.682C>T (p.Arg228Ter) au niveau du codon 682 de l'exon 6 du gène XPA et ce à l'état homozygote chez un patient (Figure 30) par contre la mutation était absente chez l'autre patient (Figure 29).

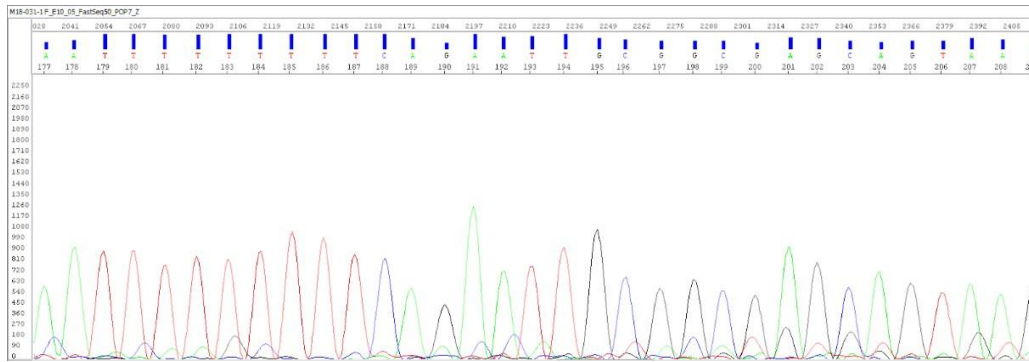


Figure 29 : Séquence normale de l'exon 6 du gène XPA

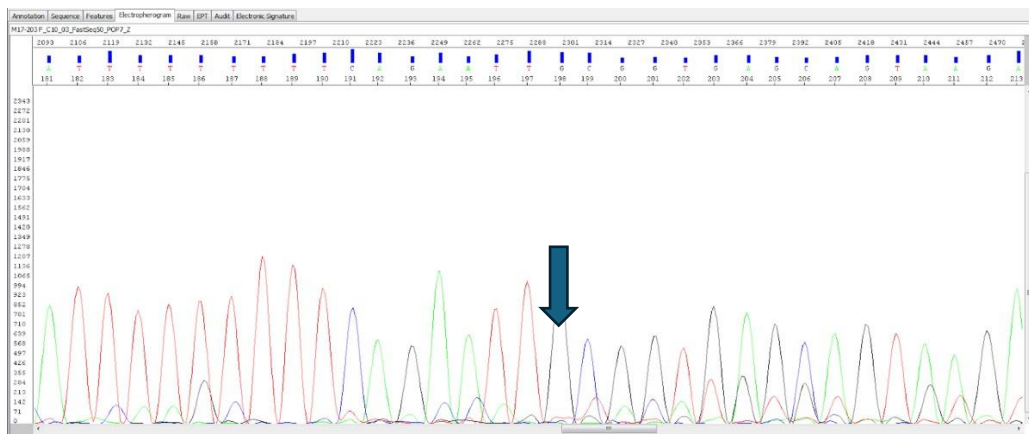


Figure 30 : c.682C>T à l'état homozygote au niveau de l'exon 6 du gène XPA

3. Récapitulatif des résultats de génétique :

Dans notre série, 14 patients (87,5%) étaient du groupe génétique XPC et 1 patient (6,25%) étaient du groupe génétique XPA (Figure 31). Un cas de notre série ne présente pas de mutations au niveau des régions séquencées du gène XPC et XPA.

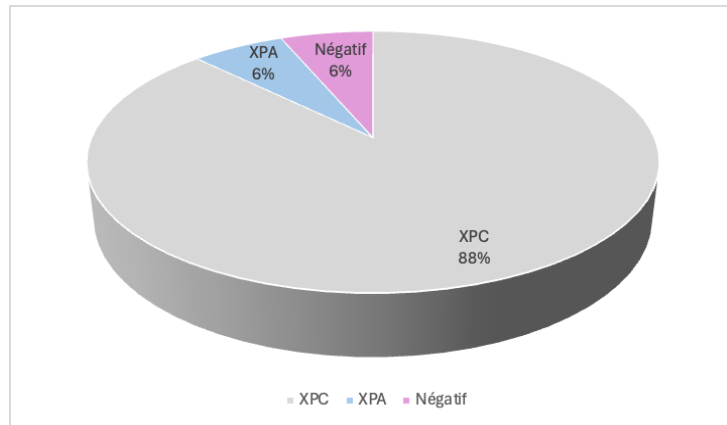


Figure 31 : Répartition des patients en fonction des résultats de la Biologie Moléculaire.
(Négatif : absence de mutation au niveau de l'exon 9 du gènes XPC et de l'exon 6 du gène XPA).

V. DONNEES BIOLOGIQUES :

Les NFS ont été réalisées sur 75% des patients atteints de Xeroderma Pigmentosum. Les résultats de NFS montrent qu'au moins 9 patients (56,25%) avaient une anémie hypochrome microcytaire (Figure 32).

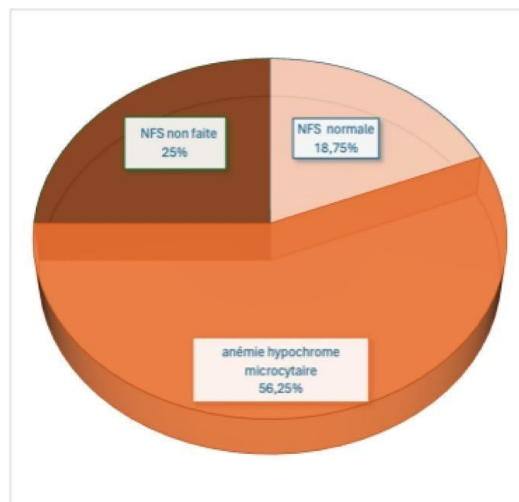


Figure 32 : Répartition des patients en fonction des résultats de l'hémogramme.

VI. CONSEIL GENETIQUE:

L'ensemble des patients référés au service de génétique du CHU Mohamed VI de Marrakech ont bénéficié d'un conseil génétique adéquat.

VII. SUIVI :

La plupart des patients (68,75%) sont toujours suivis dans les services de dermatologie, neurologie, ophtalmologie, chirurgie plastique et réparation et oto-rhino-laryngologie contre 3 patients perdus de vue soit 18,75% et 2 patients décédés (12,5%) (Figure 13).

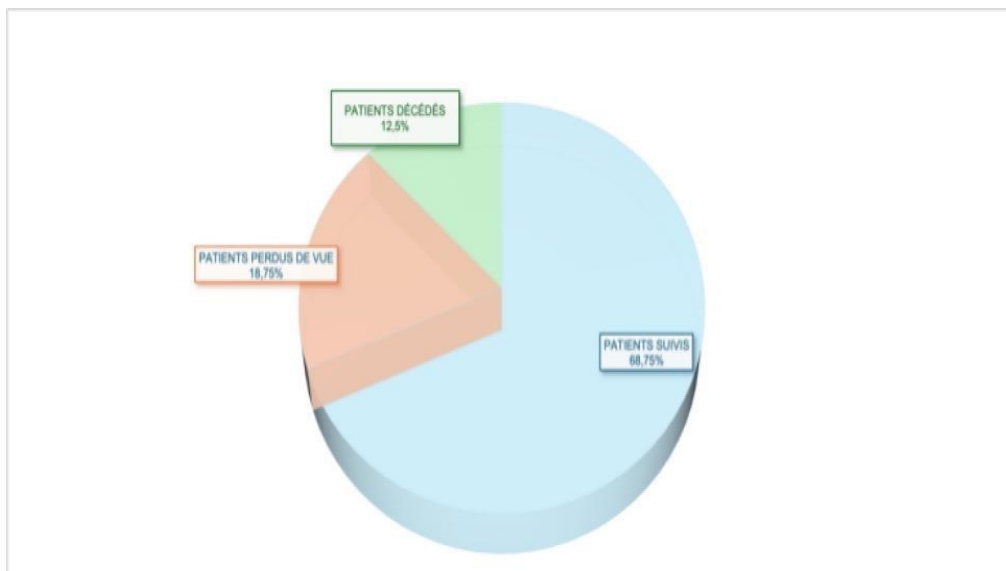


Figure 33: Répartition des patients en fonction du suivi.



DISCUSSION



PREMIERE PARTIE : DISCUSSION BIBLIOGRAPHIQUE

I. RAPPEL SUR LES LESIONS D'ADN DUES AUX UV ET LEURS REPARATIONS :

L'ADN génomique est perpétuellement vulnérable aux dommages causés à la fois par les métabolites cellulaires (produits endogènes) et par divers agents environnementaux, tels que le rayonnement ultraviolet (UV) et les produits chimiques [10]. Cela se traduit par plus de 50 000 dommages par cellule par jour [11–12]. Pour contrer les effets délétères de ces lésions d'ADN sur la santé, les cellules déploient un arsenal diversifié de mécanismes de réparation de l'ADN, y compris la recombinaison de l'ADN, la réparation par excision de bases (BER), la réparation des mésappariements (MMR), la réparation par excision de nucléotides (NER) et la synthèse translésionnelle (TLS) [13–15].

1. Lésions d'ADN et leurs causes:

Une pléthore de lésions peut assaillir une cellule, induisant potentiellement des dommages à l'ADN. Cet état périlleux découle d'une myriade de sources, chacune posant des menaces sérieuses et des complications à l'intégrité de l'ADN si elles ne sont pas traitées [10]. L'ADN peut être endommagé par diverses voies. Les facteurs endogènes découlant du métabolisme cellulaire et les facteurs exogènes contribuent tous les deux à la gamme de dommages à l'ADN [13, 14].

a. Lésions d'ADN d'origine endogène

Dans le domaine de la génétique humaine, le phénomène des lésions d'ADN d'origine endogène émerge comme un point central, délimitant l'équilibre fragile entre l'homéostasie cellulaire et la stabilité génomique. À la base, les dommages endogènes apparaissent comme initiateurs principaux de mutations cellulaires, en raison de leur nocivité intrinsèque [15–16]. Cette forme insidieuse d'attaque à l'information génétique trouve son origine dans les interactions dynamiques entre les molécules d'ADN et les sous-produits métaboliques cellulaires, se manifestant à travers diverses voies métaboliques incluant les réactions

hydrolytiques, l'exposition aux espèces réactives de l'oxygène (ROS), et les erreurs survenant lors du processus complexe de la réplication d'ADN [17].

Au sein de la trame complexe de la réplication de l'ADN réside un point chaud potentiel pour l'instabilité génétique responsable des erreurs de réplication de l'ADN. Les mésappariements de bases survenant au cours de la réplication du matériel génétique peuvent instiguer des altérations de séquence, posant une menace à la stabilité du génome. Cependant, les ADN polymérases de réplication sont équipées de mécanismes de correction efficaces d'erreurs visant à préserver la fidélité de la synthèse de l'ADN. Pourtant, les bases restent susceptibles à des modifications chimiques, en particulier celles induites par les espèces réactives de l'oxygène générées lors de la respiration cellulaire [18, 19].

Les dérivés de réactif de l'oxygène, générés lors du processus de la respiration cellulaire et typifiés par le superoxyde, servent pour des fonctions cellulaires vitales, mais dans des conditions de stress, leur production peut échapper à tout contrôle. Cette augmentation de niveaux de ROS cause une réactivité non spécifique avec les bases azotées, favorisant la formation de complexes aberrants au niveau de l'ADN, tels que le 8-oxoguanine (8-oxoG) [19, 20].

L'ADN peut être directement altéré par des modifications chimiques spontanées. Des facteurs, tels qu'une température accrue ou des réactions hydrolytiques spécifiques, ont le pouvoir de perturber la liaison moléculaire labile entre la base et le désoxyribose, ouvrant la voie à la formation de sites abasiques AP (sites apuriniques / apyrimidiques) – un marqueur des dommages à l'ADN [21]. Ces sites AP ne sont pas laissés à l'abandon, car la machinerie complexe des enzymes de réparation par excision de base (BER) reconnaît et répare efficacement ces lésions, protégeant ainsi l'intégrité génomique [22]. En l'absence de réparation convenable avant la réplication ou la transcription, les ADN polymérases peuvent insérer de manière hasardeuse de l'adénine en face de la lésion, ignorant la base originale – une solution périlleuse avec un potentiel mutagène.

Les réactions hydrolytiques ciblant les amines de l'ADN contribuent également aux complexités des dommages endogènes à l'ADN. Dans des conditions normales, l'hydrolyse des cytosines solubles produit de l'uracile essentiel pour la synthèse de l'ARN [23, 24]. Dans les circonstances anormales, les mutations des enzymes hydrolytiques peuvent modifier leur spécificité, conduisant à la reconnaissance des cytosines et de son homologue modifié (5méthylcytosines) dans l'ADN. Puisqu'il ne devrait pas y avoir d'uracile sur l'ADN, les UracilDNA glycosylases éliminent efficacement l'uracile de l'ADN, formant des sites apuriques qui sont ensuite réparés par des enzymes du système BER [22, 25]. Cependant, la désamination de la 5-méthylcytosine conduit à la formation de thymine et le mésappariement T-G, déclenchant le mécanisme de réparation des mésappariements de bases, qui va réparer T-G en C-G (correction) ou A-T (mutation). D'autre part, l'hydrolyse des bases puriques est moins fréquente mais sa survenue conduit à la mutation. L'hydrolyse de l'adénine en hypoxanthine cause la formation d'une liaison xanthine-cytosine mutagène. La réparation de telles lésions est limitée en raison de la faible abondance de l'enzyme Hypoxanthine-DNA Glycosylases [26, 27].

De plus, les bases de l'ADN peuvent subir des dommages par l'ajout de résidus, tels que l'alkylation, qui impliquent le transfert de groupes carbonés, généralement des groupes méthyle. Bien que ces modifications soient essentielles pour la régulation de l'expression des gènes et la fonction cellulaire, des modifications aberrantes peuvent entraver la réplication de l'ADN et l'expression des gènes [28].

Ainsi, ces révélations mettent en évidence l'interrelation profonde entre les modifications chimiques de l'ADN, leurs réparations et l'occurrence de mutation, soulignant la nécessité de comprendre et de mitiger les multiples conséquences des dommages endogènes à l'ADN sur la stabilité du génome et la fonction cellulaire.

b. Dommages d'ADN d'origine exogène

Les dommages d'ADN dus à des agents exogènes apparaissent comme une force effrayante, capable de perturber la stabilité du génome. Malgré la machinerie complexe de la réplication de l'ADN et des mécanismes de réparation, les facteurs environnementaux peuvent causer des dommages à l'ADN à l'échelle cellulaire.

Une pléthore d'agents chimio-thérapeutiques, conçus pour tuer ou arrêter la prolifération des cellules malignes, représentent des exemples d'agents exogènes ciblant l'ADN [29–31]. Les agents alkylants tels que les moutardes azotées exercent leurs effets cytotoxiques en transférant des groupes alkyles sur les bases de l'ADN [32, 33], provoquant des altérations structurelles qui entravent la réplication et aboutissent à la mort cellulaire. Au-delà des groupes alkyles, des entités de poids moléculaire plus élevé peuvent également être transférées à l'ADN. Par exemple, le transfert des groupes chloro-éthyles sur les guanines génèrent, entre autres, des O-6-chloroéthyl-guanines (O6Cl-éthylG). Ces entités présentent une réactivité accrue par rapport aux groupes méthyles, induisant des réarrangements propices à la formation de liaisons croisées inter-brins, où des liaisons covalentes entre des brins d'ADN opposés [34, 35]. Le cisplatine agit de manière similaire, bien qu'il ne contienne pas de groupes alkyles, mais est capable d'induire de telles liaisons croisées [36]. De plus, les groupes chloro-éthyles et le cisplatine montrent une forte cytotoxicité en formant des liaisons croisées intra- et inter-brins, perturbant ainsi de manière complexe la structure de la double hélice d'ADN et contrecarrant les processus de réplication et l'accomplissement normal du cycle cellulaire.

Au-delà du domaine des agents chimio-thérapeutiques se trouve une diversité de molécules capables de s'intégrer dans les brins d'ADN, exacerbant davantage la stabilité du génome. Certaines molécules hydrophobes s'intercalent entre les bases de la double hélice, perturbant ainsi la machinerie de réplication et compromettant la fonction cellulaire. Certes, certaines molécules chimiques basées sur des structures similaires aux bases de l'ADN, telles que

le bromure d'éthidium, historiquement utilisées comme agent chimio-thérapeutique, inhibent significativement le mouvement de l'ADN polymérase pendant la réplication [37].

D'autre part, les effets néfastes des radiations ionisantes et ultraviolettes (UV) ne peuvent être sous-estimés dans la saga des dommages à l'ADN d'origine exogène. Les radiations ionisantes, représentées par les rayons X et gamma, exercent leur influence cytotoxique en cassant directement l'ADN ou en générant des radicaux hydroxyles à partir des molécules d'eau avoisinantes à l'ADN. Ces dernières sont rapidement reconnues et réparées par le mécanisme de réparation par excision de nucléotides [38].

Pourtant, au milieu de ces lésions de génome, le répertoire cellulaire reste équipé d'un arsenal de mécanismes de réparation, comprenant la réparation par excision de base et la réparation par excision de nucléotides, prêts à les rectifier.

c. Lésions d'ADN dues aux rayons Ultraviolets

Les rayons UV émergent comme agent redoutable, doté de capacités mutagènes puissantes qui affectent profondément la santé humaine. Ils sont capables de causer des dommages à l'ADN et d'altérer la fonction cellulaire. Néanmoins, il est crucial de noter que tous les rayons UV ne posent pas de menace ; certaines sous-classes confèrent même des bienfaits pour la santé, en aidant à la production de vitamine D. Le soleil est une source principale des rayons UV, la majorité étant absorbée par la couche d'ozone, mais une partie atteint la surface de la Terre.

Parmi les rayons UV, les rayons UVA se distinguent par leur capacité à franchir la barrière d'ozone, à pénétrer la peau et à être absorbés par les cellules [39]. Tant que l'exposition aux UVA reste faible, on considèrerait qu'ils n'ont aucun impact direct sur l'ADN et qu'ils présentent de dangers minimes à la santé humaine. Cependant, Smith et al. [40] ont montré que les rayons UVA présentent un impact indirect sur l'ADN via des mécanismes de photosensibilisation. De plus, les UVA peuvent induire la production des espèces réactives de l'oxygène au sein des cellules [41].

Les rayons UVB, avec des longueurs d'onde plus courtes, sont principalement absorbés par la couche d'ozone. Néanmoins, ils sont principalement responsables des coups de soleil et de la majorité des symptômes liés aux dommages induits par les rayons UV [42, 43].

Enfin, les rayons UVC, bien que largement bloqués par la couche d'ozone et donc absents de la lumière naturelle du soleil, restent un sujet d'étude scientifique en raison de leur potentiel puissant à causer des dommages d'ADN.

Les rayons UV, bien que leur énergie soit faible, peuvent infliger des lésions d'ADN en catalysant la formation de liaisons covalentes entre deux bases adjacentes ou en induisant des dimères de pyrimidine (CPD) et des photo-produits 6-4 (6-4 PP), qui déforment la structure double hélice et entravent la réplication et la transcription de l'ADN [44].

Ces mutations induites par les UV requièrent la présence de mécanismes de réparation efficaces pour contrer les dommages cellulaires et prévenir la mort cellulaire. Cette interaction entre le rayonnement UV et la stabilité de l'ADN met en lumière les mécanismes complexes sous-jacents à la mutagenèse induite par les UV, soulignant la nécessité d'une surveillance vigilante et de mécanismes de réparation pour protéger la stabilité génomique et la santé humaine contre les effets nocifs de l'exposition aux UV.

2. Systèmes de réparation des lésions d'ADN induites par les rayons UV

a. Réparation des lésions d'ADN

La réponse aux lésions d'ADN englobe plusieurs systèmes de réparation visant à détecter et à réparer les lésions de l'ADN. Une fois le dommage détecté, une cascade de signaux est activée pour initier le processus de réparation, tout en minimisant les dommages collatéraux via une induction d'arrêt du cycle cellulaire [14].

Le répertoire des systèmes de réparation de l'ADN reflète la diversité des dommages rencontrés par les cellules, chaque système étant finement réglé pour traiter des types spécifiques de dommages à l'ADN. En effet, les enzymes telle que la méthyl-guanine méthyltransférase (MGMT)

inversent directement les dommages de type méthylation en cassant la liaison entre la base de l'ADN et le groupe méthyle [45]. La réparation par excision de bases (BER) est utilisée pour les dommages occasionnels, tandis que la réparation par excision de nucléotides (NER) s'attaque aux distorsions structurelles de l'ADN causées par des facteurs tels que les lésions dues UV. De plus, les mécanismes de réparation des mésappariements (MMR) corrigent les incorporations incorrectes de bases [46, 47]. D'autre part, face aux dommages plus importants tels que les cassures double brin, les mécanismes tels que la recombinaison homologue (HR) et la jonction des extrémités non homologues (NHEJ) sont activés, illustrant la résilience cellulaire face aux dommages du génome [48–50].

Afin de préserver l'information génétique, les cellules déploient une multitude de stratégies allant de la réversion directe des lésions par des enzymes telle la MGMT à l'harmonisation des processus de réparation complexes tels que le BER, le NER, le MMR, la HR et la NHEJ. Cependant, dans le cas où les mécanismes de réparation s'avèrent inefficaces ou incomplets, les cellules recourent à des mesures drastiques, telles que l'activation de la mort cellulaire afin d'empêcher la transmission de mutations aux cellules filles [51, 52].

Au sein de cette vigilance cellulaire, des mécanismes de tolérance permettent parfois aux cellules de contourner les lésions mineures, facilitant la poursuite de la réplication sans réparation immédiate. Ces interactions complexes soulignent d'une part la complexité des processus de réparation des lésions d'ADN et d'autre part l'importance primordiale du maintien de l'intégrité du génome, afin de réduire le taux de mutations et d'assurer le fonctionnement des cellules.

b. Réparation des dommages induits par les rayons UV

La réparation par excision de nucléotides (NER) est le mécanisme principal de réparation des dommages causés par le rayonnement UV [44, 53]. Elle est subdivisée en deux voies différentes selon la méthode de reconnaissance des lésions : la NER couplée à la transcription (TC–NER) et la réparation globale du génome par NER (GG–NER).

La TC-NER fonctionne dans le contexte de la transcription active, où l'ARN polymérase II rencontrant une base endommagée interrompt la transcription en raison de la distorsion de l'hélice de l'ADN [54, 55]. Cet événement va faire intervenir des protéines effectrices, telles que CSA et CSB (Cockayne Syndrome A et B), qui vont faciliter à leur tour l'assemblage de la machinerie de réparation d'une manière spécifique sur le site endommagé [56]. Par exemple, CSA est capable de recruter plusieurs facteurs, tels XAB2, USP7 et UVSSA, sur les sites endommagés. La protéine XAB2 et la protéine UVSSA peuvent se lier aussi bien à l'ARN polymérase qu'au CSA et CSB, et ainsi agir comme protéines d'assemblage capables de favoriser la fixation d'autres protéines [57]. USP7 est une déubiquitinase qui peut interagir avec p53 : suppresseur important des tumeurs [57]. Cette déubiquitination va permettre la stabilisation de p53 et favoriser la réparation de l'ADN et l'arrêt cellulaire. Également, USP7 peut déubiquitiner XPC, ce qui empêchera la dégradation de XPC et favorisera la réparation [58].

La voie GG-NER utilise un système de scan de génome par le complexe XPC-Rad23b afin de détecter toute distorsion d'ADN. Une fois une lésion d'ADN détectée, le complexe recrute UV-DDB-Cul4A, qui va faciliter la dissociation entre Rad23b et XPC grâce à l'activité Ubiquitine-ligase de Cul4A et ainsi révéler les lésions aux complexes de réparation NER [59].

Après la détection des lésions par les deux voies NER, une série d'étapes de réparation est déclenchée, y compris l'ouverture de la double hélice, l'excision de fragments d'ADN endommagés, la synthèse de nouveaux brins d'ADN, et la ligation. Tout d'abord, XPA et RPA se lient à ces complexes de reconnaissance de lésions et agissent comme une vérification finale de la présence de lésions. Ensuite, le facteur de transcription TFIIH, en particulier les hélicases XPB et XPD, ouvre l'ADN double brin autour de la lésion, puis les endonucléases XPG et XPF-ERCC1 excisent le segment d'ADN endommagé. Enfin, les ADN polymérases δ et ϵ synthétisent un nouveau brin d'ADN, suivi d'une ligation par l'ADN ligase I [60].

L'importance fonctionnelle des voies de NER ne peut pas être surestimée, car les déficiences en protéines de NER ont été liées à une sensibilité aux UV et à un risque accru de cancer.

3. Mécanismes de Tolérance des lésions d'ADN induites par les rayons UV

Les mécanismes de tolérance des lésions d'ADN jouent un rôle crucial en tant que plan de secours pour les cellules, permettant ainsi la survie en présence d'un nombre faible de lésions d'ADN par génome. Malgré l'existence de mécanismes de réparation, toutes les lésions d'ADN ne sont pas réparées à temps. Ainsi, les mécanismes de tolérance interviennent, en employant des stratégies complexes impliquant des polymérases spécialisées telles que l'ADN polymérase η (POLH) et ζ (POLZ) [61, 62]. Ces ADN polymérases opèrent dans les deux voies principales de réparation par contournement de lésions d'ADN : Synthèse Translésionnelle (TLS) et Changement de Brin (TS). Ces derniers ont la capacité de reconnaître les bases endommagées et d'insérer des nucléotides spécifiques afin d'atténuer le risque d'instabilité génomique, cependant ils présentent un risque d'introduction de mutations [63, 64].

L'ADN polymérase η émerge comme élément principal dans la réparation des lésions induites par les UV, en reconnaissant efficacement les structures anormales, tels les dimères de pyrimidine CPD, et en introduisant des bases complémentaires pour les contourner. Une fois la lésion contournée, l'ADN polymérase de réplication reprend le relais de synthèse d'ADN en assurant ainsi la continuité de la réplication fidèle d'ADN [64].

Le déficit en ADN polymérase η est principalement associé à l'altération de TLS. Cependant, il a été montré que l'ADN polymérase η est impliquée directement dans la voie de réparation NER [65], notamment pendant la phase S, soulignant ainsi l'interaction complexe entre les deux mécanismes de réparation, TLS et NER, dans la préservation de l'intégrité génomique.

Les efforts de recherche visant à élucider les subtilités des mécanismes de réparation et de tolérance des lésions d'ADN vont permettre d'améliorer nos connaissances sur les différentes étapes de ces processus et leurs interactions, puis de développer des traitements ciblés et personnalisés.

II. RAPPEL SUR LE GENE XPA :

1. Gène XPA et protéine XPA :

Le gène humain XPA est situé sur le chromosome 9 (9q34.1) et est organisé en six exons répartis sur 25 kb d'ADN génomique. Le premier exon est essentiel pour la localisation nucléaire de la protéine XPA alors que les cinq autres exons sont tous nécessaires pour la fonction de réparation de l'ADN [67].

L'exon 3 code pour un doigt de zinc Cys2-Cys2 qui détermine le repliement protéique global. La mutation de l'un des quatre résidus cystéine de ce motif en sérine entraîne la perte de la structure secondaire, générant une conformation protéique très différente qui ne supporte pas la réparation de l'ADN [66, 67].

La protéine XPA est une protéine à doigt de zinc de 31 kDa comprenant 273 acides aminés, jouant un rôle crucial dans la maintenance de l'intégrité du génome en participant à la réparation de l'ADN. Son interaction avec l'ADN se produit principalement au niveau de la région centrale, qui est codée par les exons 3,4,5. Le rôle du doigt de zinc et du domaine d'interaction avec ERCC1 est particulièrement crucial pour assurer l'activité processive de XPA lors de la réparation de l'ADN. Ces éléments structurels permettent à XPA de reconnaître et de traiter efficacement les lésions de l'ADN, préservant ainsi l'intégrité du génome [67-69]. En ce qui concerne sa localisation cellulaire, XPA est principalement présente dans le cytoplasme, mais elle se déplace vers le noyau en réponse aux dommages à l'ADN induits par divers agents génotoxiques.

Ainsi, XPA représente un acteur central dans les mécanismes de réparation de l'ADN, tant au niveau de sa reconnaissance des lésions que de son recrutement vers les sites de dommages, soulignant son importance dans le maintien de la stabilité génomique et la prévention de la carcinogénèse.

2. Les différentes interactions de la protéine XPA :

La protéine XPA, malgré sa relative faible affinité pour l'ADN par rapport à d'autres facteurs de réparation de l'ADN comme XPC ou DDB2, présente des caractéristiques remarquables qui la distinguent dans les processus de réparation de l'ADN. Par exemple, elle montre une préférence marquée pour l'ADN double brin par rapport au simple brin. Cette préférence pour l'ADN double brin peut refléter son rôle dans la reconnaissance et la liaison à des structures d'ADN plus complexes, telles que les sites de dommages ou les sites de formation de complexes protéiques. Plusieurs expériences ont mis en évidence la capacité de XPA à se fixer de manière préférentielle sur de l'ADN endommagé par rapport à l'ADN intact [67, 70, 71]. Ces résultats suggèrent que XPA pourrait jouer un rôle crucial dans la détection et le recrutement des machineries de réparation de l'ADN vers les sites de lésions.

En outre, XPA interagit avec plusieurs autres protéines impliquées dans la réparation de l'ADN, telles que RPA, TFIIH et ERCC1 (Figure 35), ce qui suggère un rôle clé dans le contrôle de l'assemblage précis du complexe de pré-incision [72]. Cette capacité à interagir avec divers partenaires protéiques renforce l'importance de XPA dans la coordination des différentes étapes de la réparation de l'ADN et la préservation de l'intégrité du génome.

En résumé, bien que XPA puisse présenter une affinité relativement modeste pour l'ADN, ses propriétés biochimiques uniques et son réseau d'interactions protéiques en font une pièce essentielle du puzzle de la réparation de l'ADN, jouant un rôle crucial dans la détection, le recrutement et l'assemblage des complexes de réparation de l'ADN.

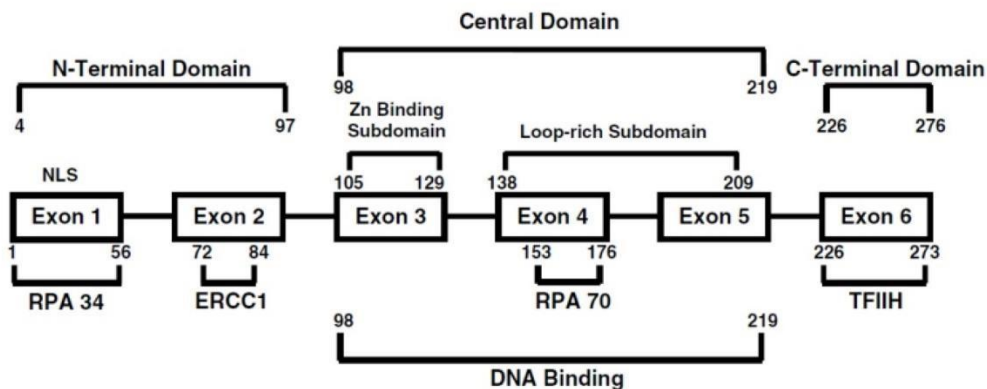


Figure 35 : Différents domaines de la protéine XPA et les différentes interactions de XPA avec les autres protéines de la NER [68]

3. Les différentes mutations dans le gène XPA :

Le gène XPA est sujet à diverses mutations, donnant lieu à une hétérogénéité tant génotypique que phénotypique chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum de type A (XPA), tout comme dans les autres groupes de complémentation. Les patients les plus sévèrement touchés présentent généralement des mutations homozygotes dans la région du gène qui permet la fixation de XPA sur l'ADN, située dans le domaine central comprenant les exons 3,4,5 [72, 73]. Dans certaines populations, telles que les patients japonais, les mutations observées sont souvent des délétions et des mutations au niveau de l'intron III, altérant ainsi le processus d'épissage alternatif de l'ARNm et aboutissant à la production d'une protéine XPA tronquée et non fonctionnelle [74]. Cependant, il existe des cas où les mutations se trouvent en dehors de la région de fixation à l'ADN. Par exemple, chez les patients maghrébins, les mutations sont souvent localisées dans l'exon 6. Dans d'autres cas, les patients XP-A présentent des mutations entraînant une production réduite de protéine XPA normale lors de l'épissage alternatif, ce qui conduit à des formes moins sévères de la maladie [75-77]. Ces observations mettent en lumière la diversité des altérations génétiques pouvant affecter le gène XPA et soulignent l'importance de comprendre la corrélation entre les mutations spécifiques et la sévérité du phénotype chez les patients atteints de XP-A.

4. Corrélation phénotype / génotype des patients XPA :

Une analyse approfondie des mutations sur les lignées cellulaires XPA issues de 19 patients américains et européens a révélé des liaisons significatives entre les variations génétiques et les manifestations cliniques observées [78]. Les cas les plus graves, souvent associés à des complications neurologiques sévères, étaient fréquemment associés à des altérations dans les exons III, IV et V du gène XPA, entraînant une perte totale de la fonction de la protéine. À l'inverse, les patients présentant des symptômes neurologiques moins sévères étaient généralement porteurs de mutations permettant une expression partielle de la protéine XPA. Ces mutations comprenaient des insertions de nucléotides ou des altérations ponctuelles dans l'exon VI du gène [79]. Ces découvertes ont mis en lumière l'importance cruciale des caractéristiques génétiques spécifiques dans la manifestation clinique de la maladie chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum de type A. Comprendre ces corrélations entre génotype et phénotype est essentiel pour améliorer le diagnostic précoce, le suivi clinique et le développement de thérapies personnalisées.

III. RAPPEL SUR LE GENE XPC :

1. Gène XPC et protéine XPC :

Le gène XPC humain se situe sur le chromosome 3p25.1. Il est composé de 16 exons et de 15 introns (Figure 36) pour une taille de 33 kb [80]. Il code pour une protéine de 125 kDa possédant un domaine de fixation sur l'ADN ainsi que de nombreux domaines d'interactions protéiques [81]. La séquence N-terminale comprend les domaines de liaison aux protéines XPA, et la séquence C-terminale comprend les régions de liaison à l'ADN (BHD1-3) ainsi qu'aux protéines telles DDB2/XPE et XPB [81].

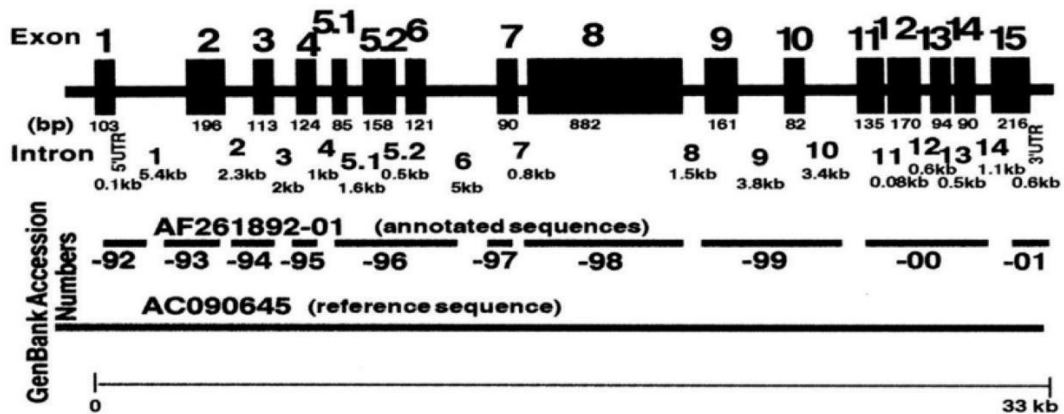


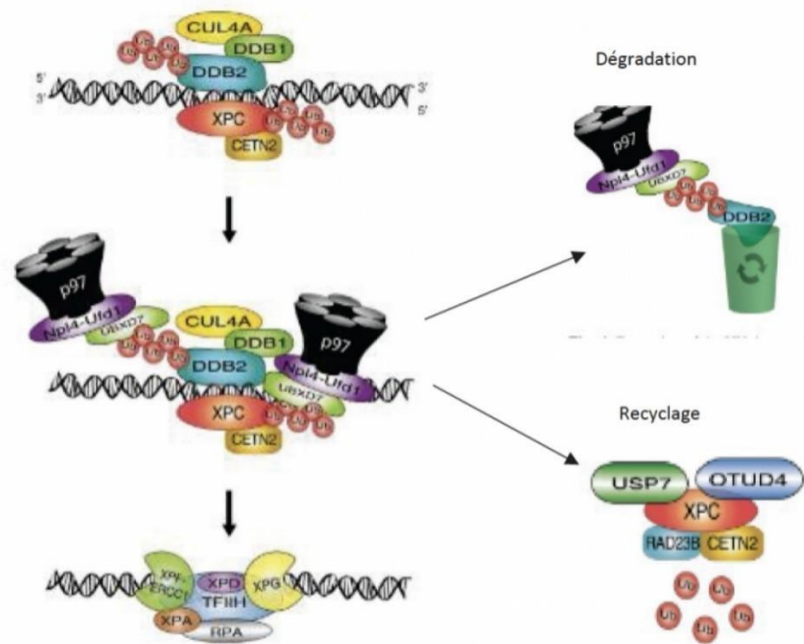
Figure 36 : Structure du gène XPC humain et les accessions de séquences XPC au niveau de la banque des séquences Genbank [80]

2. Rôle de la protéine XPC dans la réparation de l'ADN:

Le rôle historique de XPC est de surveiller la qualité de l'ADN via le mécanisme de réparation par excision dans les séquences non actives du génome (GG-NER). XPC possède une capacité versatile de détection des lésions de l'ADN, reconnaissant indirectement les lésions bloquantes par identification des bases d'ADN non appariées.

Dans le GG-NER, XPC forme un complexe avec RAD23B et Centrine2 (CENT2), stabilisant son interaction avec l'ADN et inhibant sa dégradation par le protéasome [82-84].

XPC montre une forte affinité pour les lésions les plus déformantes comme les 6-4PP, nécessitant parfois l'aide du complexe hétérodimérique UV-DDB (DDB1/DDB2) pour recruter XPC. L'ubiquitination de DDB2 et XPC est contrôlée par CUL4A et p97 « Segregase », permettant leur dissociation de l'ADN. DDB2 ubiquitinée est dégradée, alors que l'ubiquitination de XPC est réversible, favorisant son recyclage et assurant un turnover rapide (Figure 37) [81, 83].



Adapté de Puumalainen, Ruthemann et al. 2016

Figure 37 : Mécanisme d'élimination des complexes de reconnaissance des lésions UV induites [85]

XPC joue un rôle crucial dans la surveillance et la réparation de l'ADN à travers plusieurs voies. Initialement connue pour sa fonction dans la réparation par excision de nucléotides (GG-NER), XPC détecte les lésions de l'ADN en reconnaissant les bases non appariées grâce à ses domaines BHD1-3. Associé à RAD23B et Centrin2, XPC stabilise son interaction avec l'ADN, protégeant ainsi contre la dégradation par le protéasome. Cette interaction est essentielle pour la réparation des lésions déformantes comme les 6-4PP, facilitée par le complexe UV-DDB pour les lésions CPD [86-88].

XPC ne se limite pas à la GG-NER, mais participe également à la réparation des lésions oxydatives, telles que les 8-oxoG, par le mécanisme de la base excision repair (BER) (Figure 38). Bien que XPC n'influence pas directement la cinétique de réparation des lésions oxydatives, il module l'activité de l'OGG1 et interagit avec l'endonucléase APE1 pour initier la réparation des 8-oxoG. De

plus, XPC interagit avec d'autres glycosylases de l'ADN, comme TDG, MPG et SMUG1, impliquées dans la BER, facilitant ainsi la réparation des bases modifiées [89–92].

Ce large spectre d'implication dans les mécanismes de réparation de l'ADN suggère que XPC joue un rôle crucial comme un détecteur global des lésions de l'ADN.

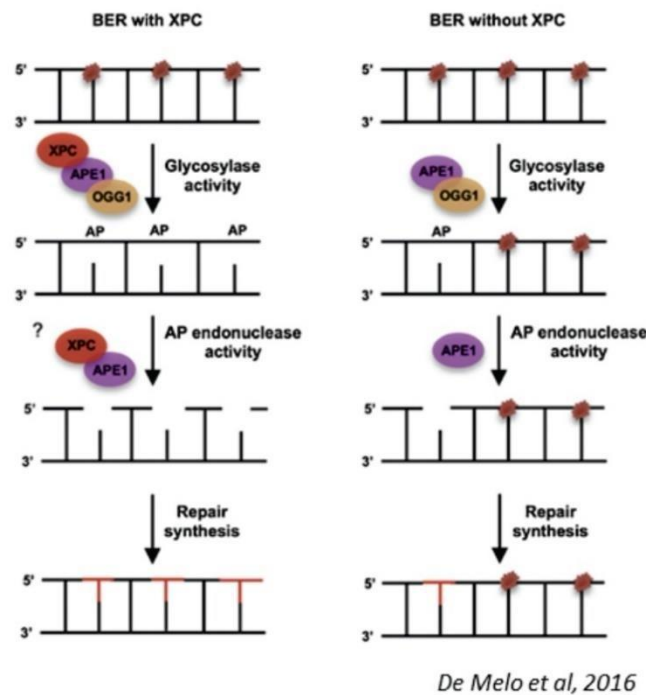


Figure 38 : Hypothèse d'interaction de XPC, OGG1, APE1 au cours de la BER [92]

3. Les différentes mutations du gène XPC

Il est maintenant admis que la protéine XPC joue plusieurs rôles à l'échelle cellulaire dont la réparation de l'ADN. De nombreux polymorphismes SNP (Single Nucleotide Polymorphism) ont été liés à des prédispositions pour certains cancers, notamment le cancer du poumon, du sein, de la vessie, de la prostate, et ont même été liés à une augmentation de cas de schizophrénie [93–99]. Chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum de type C (XP-C), environ 46 mutations différentes ont été identifiées, souvent associées à des arrêts prématurés de la traduction, ce qui conduit à une perte fonctionnelle de la protéine XPC [100–102].

Une mutation spécifique, c1643_1644delTG sur le neuvième exon du gène, est particulièrement fréquente chez les patients d'origine Nord-Africaine, où elle est présente chez environ 74% des patients [103].

4. Phénotype Cellulaire des XPC:

Les fibroblastes du groupe XPC issus de zones non exposées aux UV présentent un phénotype similaire aux cellules sénescents avec un niveau élevé de ROS, une forme allongée avec des « dendrites », et un phénotype pro-invasif. Ils favorisent l'invasion des kératinocytes sains et cancéreux dans une lignée de carcinomes spinocellulaire ainsi que dans des cultures de peaux reconstruites 3D. Ce phénotype est associé à une surexpression de HGF (hepatocyte growth factor) et de MMP1 (Matrix Metalloproteinase 1), impliqués dans le remodelage de la matrice extracellulaire [104, 105].

Les fibroblastes des patients XPC provoquent également une contraction plus importante du pseudo-derme. Dans ces expériences, les kératinocytes des patients XPC présentent un défaut d'expression des marqueurs de différenciation comme la Filaggrine et la Loricrine, une augmentation des marqueurs basaux intégrine beta1, alpha 6, ainsi qu'une augmentation des marqueurs prolifératifs tels que Ki67, en absence de stress UV [106].

En outre, pour obtenir des peaux reconstruites stratifiées utilisant des kératinocytes XP-C, le nombre de kératinocytes nécessaire doit être multiplié par 3 à 5 par rapport aux kératinocytes sains.

IV. MALADIES HUMAINES LIEES A UNE DEFICIENCE EN SYSTEME DE REPARATION NER

La machinerie complexe de la réparation par excision des nucléotides (NER) et de contournement de réplication jouent un rôle crucial dans la défense contre les effets délétères des lésions d'ADN induites par les UV. Cependant, une déficience dans n'importe quelle étape de ce processus de réparation peut entraîner des conséquences graves, comme en témoigne son association avec trois maladies rares : le Xeroderma Pigmentosum, le syndrome de Cockayne et la Trichothiodystrophie [107].

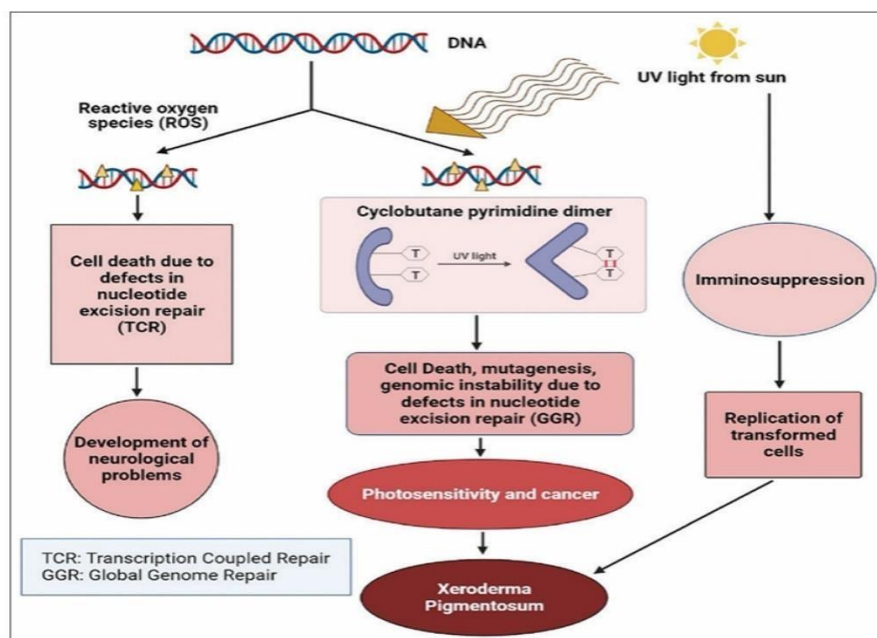


Figure 40: Lésions d'ADN induites par les UV et mécanismes de réparation [108].

Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie autosomique récessive, caractérisée par une sensibilité extrême au soleil et un risque presque 1000 fois plus élevé de développer des cancers de la peau. Le XP est principalement dû à des mutations dans les gènes codant pour 7 protéines NER (XP-A à XP-G) et la polymérase η (variant XP ou XP-V), qui est impliquée dans la tolérance aux dommages induits par les UV [1, 62]. Comme les patients présentant des déficiences en polymérase

η ne présentent pas tout à fait les mêmes symptômes que les autres patients XP, ils sont appelés XP-variant (XPV). De plus, l'existence de XPV souligne l'importance du lien entre l'ADN polymérase η et la voie NER [65]. Bien qu'il n'existe actuellement aucun traitement pour le XP, les efforts se concentrent principalement sur la réduction de l'exposition aux UV pour atténuer les effets délétères de cette maladie qui touche environ entre 1 et 100 personnes par million d'habitant. De plus, les complications neurologiques observées chez certains patients XP soulignent l'interaction complexe entre la réparation NER et le développement neuronal, en particulier le développement du retard mental [3].

Le syndrome de Cockayne (CS), également une maladie à transmission autosomique récessive, partage des symptômes avec le XP, notamment la sensibilité au soleil et les problèmes neurologiques ; cependant les patients CS ne présentent pas de prédisposition accrue aux cancers de la peau [109]. La maladie est causée par des mutations dans les gènes CSA et CSB, deux protéines impliquées dans la voie de reconnaissance du système de réparation TC-NER [110]. La plupart des patients CS ne survit pas au-delà de 20 ans, et malheureusement, il n'existe actuellement aucun traitement spécifique disponible.

La trichothiodystrophie (TTD), également se transmet de manière autosomique récessive, peut être classée en deux catégories, les formes photosensibles et non photosensibles [111]. Les patients TTD photosensibles présentent souvent des mutations dans les gènes des sous-unités de TFIIH (XPB, XPD et TTDA), qui affectent les processus de réplication et de réparation de l'ADN. La base moléculaire du développement de TTD implique une disponibilité réduite de TFIIH, au lieu d'une perte d'activité [112]. Ce résultat suggère que TFIIH pourrait constituer une cible thérapeutique potentielle pour des interventions futures. Les patients TTD présentent des symptômes neurodégénératifs similaires à ceux de CS.

Dans l'ensemble, la compréhension des bases moléculaires et génétiques de ces maladies permettra de les distinguer de manière précise par des approches moléculaires.

V. ETIOPATHOGÉNIE

1. Rôles des gènes XP (XPA, XPB, XPC,...XPV) dans la réparation d'ADN et le développement de Xeroderma pigmentosum

La maladie XP est due à des mutations au niveau de huit groupes de complémentation génétique, dont sept (XPA à XPG) sont attribués à des mécanismes NER défectueux, tandis que la variante XP (XPV) implique une déficience d'une ADN polymérase spécialisée (pol η), cruciale pour les processus TLS [113]. Les patients atteints de XP présentent un spectre de symptômes en fonction du groupe de complémentation, autrement dit de la déficience en protéine XP spécifique (Tableau 2). Ce spectre comprend divers troubles neurologiques dégénératifs et des défauts au niveau du développement. Cependant, tous les patients XP partagent des traits communs tels qu'une photosensibilité extrême et un risque élevé d'apparition du cancer de la peau [146]. Dans cette partie, on va décrire l'implication des différents gènes XP dans la réparation de l'ADN et le développement de la maladie XP.

Tableau 2 : Signes cliniques de Xeroderma Pigmentosum basés sur les groupes de complémentation (modifié de [114])

S : Score sévère et grave ,M : Score modéré, L : Score faible, V : Variable,
+ : manifestation symptomatique, - : Absence de symptômes

Groupe	Score de gravité	Photosensibilité (Coup de soleil)	Xérose	Pigmentation anormale	Risque du cancer de la peau	Anomalies neurologiques	Troubles oculaires
XP-A	M/S	+/-	+	+	+	+	+
XP-B	M	+	+	+	+	+	+
XP-C	M/S	+	+	+	+	-	+
XP-D	M	+	+	+	+	+	+
XP-E	M	+	+	+	+/-	-	+
XP-F	V	+	+	+	+	-	+
XP-G	M/S	+	+	+	+	+	+
XP-V	V	+/-	+	+/-	-	-	+

Tableau 3: Rôles des différents gènes XP dans les mécanismes de réparation des lésions d'ADN (modifié de [1, 114])

Gène	Locus	Complexe protéique	Mécanisme de réparation	Fonction	Fréquence (%)
XPA	9q22.33	XPA	GGR et TCR	Assemblage du complexe de pré-coupeure	30
XPB/ERCC3	2q14.3	Complexe TFIIH	GGR et TCR	ADN hélicase 3' → 5' Vérification des dommages réelles d'ADN	0,5
XPC	3p25.1	XPC + 2 protéines	GGR	Détection et Fixation des dommages d'ADN	27
XPD/ERCC2	19q13.32 ^a	XPB-XPB + 8 protéines	Transcription	ADN hélicase 5' → 3' Assemblage Phosphorylation	15
XPE/DDB2	11p11.2	UV-DDB 1-2	GGR	Détection des dommages d'ADN Activité ligase d'ubiquitine	1
XPF/ERCC4	16p13.12	ERCC1-XPF	GGR et TCR	Activité 5'-Endonuclease	2
XPG/ERCC5	13q33.1	XPG	GGR and TCR	Assemblage du complexe de pré-coupeure Association avec 3'-endonuclease de TFIIH	1
XPV/POLH	6p21.1	DNA Polymérase η	TLS	Contournement de la Réplication sur les sites CPD	23,5

Détection des lésions d'ADN par le gène XPC

Le gène XPC code pour une protéine basique essentielle pour la détection des lésions d'ADN dans le système de réparation globale du génome (GGR), au sein de la voie de réparation par excision des nucléotides (NER). La protéine XPC forme avec d'autres protéines un complexe hétérotrimérique qui présente une grande affinité aux lésions d'ADN ayant des structures ramifiées avec distorsion hélicoïdale [115]. Cette propriété du complexe montre sa remarquable spécificité dans l'identification des lésions au sein du génome. De plus, la polyvalence de XPC va au-delà de son rôle dans la détection des dommages évidents d'ADN.

Des études ont révélé sa capacité à se lier à l'ADN même en l'absence de lésions, en particulier à des structures telles que des bulles et des configurations simple brin en face de lésions. Cette propriété inhérente souligne l'interaction complexe entre XPC et diverses conformations d'ADN, d'où l'efficacité de la voie NER. Comme XPC montre une préférence pour les lésions avec une distorsion importante de la double hélice, il apparaît que le système GGR privilégie la réparation des lésions d'ADN les plus délétères. Le groupe de complémentation XP-C représente une fréquence de 27% par rapport aux autres groupes (Tableau 3) [114]. La mutation du gène XPC est la cause prédominante de XP en Europe et en Afrique du Nord [2]. Les individus du groupe XPC présentent généralement des manifestations cutanées classiques de XP telles que la photosensibilité et le début précoce des tumeurs de la peau, mais sans anomalies neurologiques ou du développement (Tableau 2) [6, 114]. La déficience en XPC a été identifiée comme l'un des facteurs contribuant aux hémopathies malignes dans les populations [116]. Bien qu'initialement dissimulées par l'attention portée aux cancers cutanés suite au diagnostic de Xeroderma Pigmentosum, les recherches récentes confirment en outre un risque élevé d'hémopathie maligne et de sarcomes chez les individus du groupe XPC [117]. Plus précisément, les individus XPC présentent un risque élevé de développement de leucémie et d'autres hémopathies malignes, ainsi qu'aux effets génotoxiques accrus à la suite des traitements anticancéreux [117, 118]. Une étude sur une cohorte de 161 patients XPC révèle que 13 individus ont développé soit un syndrome myélodysplasique (MDS), soit une leucémie myéloïde

aiguë (AML) avec un âge médian de diagnostic à 22 ans. Cela souligne l'impact de la déficience en XPC sur l'hématologie des patients XP [118].

a. Rôle du gène XPE dans le processus de reconnaissance des lésions d'ADN

Le gène XPE code pour la protéine DDB2 (UV-Damaged DNA-Binding protein) du complexe protéique UV-DDB qui joue un rôle essentiel dans le système de réparation GGR (Global Genome Repair) au sein de la voie de réparation par excision de nucléotides (NER) [119]. L'UV-DDB/XPE présente une affinité remarquable pour diverses lésions d'ADN, avec une spécificité notable envers les photo-lésions induites par les UV telles que les dimères de pyrimidine CPD (Cyclobutane Pyrimidine Dimers) [120, 121]. Cette sélectivité est déterminante car les CPD sont peu reconnus par XPC. En effet, les cellules fibroblastiques des patients XP-E (mutant pour XPE) sont incapables de réparer les CPD, tandis qu'elles éliminent efficacement d'autres lésions telles que les photo-produits 6-4PP (6-4 Photoproducts) [119, 122]. Ces données montrent l'importance du complexe UV-DDB dans la diminution des effets délétères des lésions d'ADN induites par les UV. Cependant, l'UV-DDB ne remplace pas les fonctions de XPC. En effet, les fibroblastes XP-C (mutant pour XPC) présentent une activité GGR déficiente quel que soit le type de lésion, même en présence d'un complexe UV-DDB fonctionnel [123].

L'interaction physique entre le complexe UV-DDB et la protéine XPC facilite non seulement le recrutement de XPC sur les sites endommagés par les UV, mais elle améliore également l'efficacité de la GGR [124, 125]. De plus, l'UV-DDB s'associe à d'autres protéines pour modifier XPC et XPE. Ainsi activées, les protéines XPC et XPE vont jouer un rôle important dans l'initiation de la réparation NER.

b. Voie alternative de reconnaissance des dommages à l'ADN

Le système de Réparation Couplée à la Transcription (Transcription-Coupled Repair ou TCR) émerge comme un mécanisme conçu pour réparer les lésions détectées pendant la transcription. L'efficacité de la TCR réside dans sa capacité à détecter les lésions d'ADN comme des obstacles à l'élongation d'ARN par l'ARN polymérase II, et à les réparer afin de continuer la transcription.

Contrairement au système GGR, TCR fonctionne indépendamment de XPC et d'UV-DDB/XPE. En effet, les mutations des gènes XPC et XPE rendent le GGR dysfonctionnel, cependant le TCR confère une résilience des cellules XPC et XPE aux effets délétères de certaines lésions d'ADN [54].

Les patients atteints du syndrome de Cockayne (CS) appartenant aux groupes de complémentation génétique CSA et CSB sont déficients en TCR, mais pas en GGR. Ces patients CS-A et CS-B manifestent généralement une photosensibilité cutanée mais, contrairement aux patients XP, ils ne présentent pas une susceptibilité accrue au cancer de la peau [126].

c. Rôles des hélicases XPB et XPD dans la délimitation et la vérification potentielle des lésions d'ADN.

Le système de réparation NER est coordonné par une série de protéines, parmi lesquelles les hélicases XPB et XPD se distinguent par leurs rôles indispensables dans la délimitation et la vérification potentielle des lésions d'ADN. Alors que les protéines XPC et XPE (DDB2) sont spécifiquement impliquées dans la voie GGR, les autres groupes XP associés à NER (XPA, B, D, F et G) présentent des déficiences à la fois dans les voies GGR et TCR, suggérant un mécanisme commun pour les étapes en aval des deux voies. Après la détection initiale des dommages d'ADN, spécifique à chacune des deux voies, l'ADN double brin doit subir un déroulement au niveau de la lésion par des hélicases.

Les hélicases XPB et XPD présentent des activités hélicases distinctes, XPB montre une activité hélicase de 3' vers 5', et XPD ouvre l'ADN dans le sens 5' vers 3' [13]. Elles jouent un rôle primordial dans le déroulement de l'ADN double brin au niveau de la lésion. Également, XPB et XPD sont des composantes du facteur de transcription II H (TFIIH). Dans la voie GGR, TFIIH s'associe directement à XPC via XPB et p62, tandis que dans les sites TCR, il interagit avec l'ARN polymérase II, CSA et CSB [127, 128]. De plus, certaines mutations chez les patients XPD empêchent l'interaction entre XPD et la protéine p44 de TFIIH, ce qui réduit significativement l'activité hélicase de XPD. Ces interactions soulignent la nature collaborative entre les systèmes de réparation GGR et TCR.

D'autre part, le rôle de XPB et XPD va au-delà du simple déroulement de l'ADN double brin. Après la liaison de XPC aux lésions d'ADN, les protéines XPB et XPD sont impliquées probablement dans la vérification de la présence réelle d'une lésion d'ADN, assurant ainsi la fidélité du processus de réparation. Alors que XPC peut se lier à diverses structures d'ADN telles que des bulles, les systèmes NER ne peuvent pas couper l'ADN à moins que des dommages réels d'ADN ne soient présents. Cela souligne la nécessité de vérifier les dommages d'ADN après la fixation de XPC. Les hélicases XPB et XPD émergent comme des acteurs potentiels dans ce processus ; ils peuvent se déplacer sur les brins d'ADN, rechercher les lésions et distinguer entre les brins endommagés et non endommagés.

En résumé, les hélicases XPB et XPD sont indispensables dans la voie NER, en contribuant à la fois à la délimitation et à la vérification potentielles des lésions d'ADN. Une exploration plus poussée de leurs mécanismes complexes promet des perspectives plus approfondies sur les processus fondamentaux de la réparation de l'ADN et sur leur implication dans le développement de Xeroderma pigmentosum.

e. Rôle de XPA et XPG dans l'assemblage du complexe pré-coupe des lésions d'ADN.

Après l'ouverture de l'ADN endommagé par les hélicases XPB et XPD du complexe TFIIH, des protéines supplémentaires sont assemblées pour former un complexe contenant de l'ADN ouvert, appelé le « complexe de pré-coupe » des lésions d'ADN. La protéine XPG, endonucléase spécifique de structure, est impliquée dans le complexe de pré-coupe pour façonner la conformation ouverte de l'ADN. De plus, grâce à son activité flap 1 endonucléase, XPG catalyse la coupe de l'ADN au cours d'une étape ultérieure de NER [129, 130].

L'interaction forte entre XPG et le complexe TFIIH souligne davantage son importance dans l'assemblage du complexe pré-coupe. Les mutations de XPG perturbent la stabilité du complexe TFIIH, en conduisant à la dissociation de XPD, et ainsi entraver le processus de réparation.

D'autre part, la protéine XPA coordonne de manière complexe le recrutement des composants essentiels aux sites de lésions et est également indispensable dans l'assemblage du complexe de pré-coupe. Le domaine à doigt de zinc de XPA joue un double rôle : reconnaissance spécifique de l'ADN endommagé via son activité de fixation sur l'ADN et interaction avec la protéine de réplication RPA [131–132]. XPA et RPA présentent toutes les deux une certaine spécificité dans la liaison à l'ADN endommagé ; leur interaction augmente significativement cette affinité et facilite ainsi l'assemblage du complexe pré-coupe.

Le recrutement de la protéine XPA aux sites de lésions d'ADN se produit après celui du complexe TFIIH, soulignant la nature séquentielle de l'assemblage du complexe précoupe de lésion d'ADN. De plus, XPA présente une liaison spécifique à certains substrats d'ADN courbés, suggérant son rôle dans la reconnaissance des conformations d'ADN intermédiaires qui peuvent survenir pendant l'activité hélicase de XPB et XPD [71, 134]. Les interactions protéine-protéine entre XPA, RPA et d'autres composants essentiels soutiennent leur recrutement coordonné et leur assemblage dans le complexe pré-coupe des lésions, assurant ainsi la fidélité et l'efficacité des processus de réparation de l'ADN.

f. Rôle de XPF et XPG dans la double coupure de la lésion d'ADN

Après l'assemblage du complexe de pré-coupe des lésions d'ADN, le complexe ERCC1 XPF est recruté via l'interaction entre ERCC1 et XPA. Ce complexe contient deux endonucléases spécialisées, le complexe ERCC1/XPF et XPG, qui vont introduire deux coupures dans le brin endommagé, libérant un oligonucléotide contenant les bases endommagées. Une caractéristique importante du processus de double coupure est les polarités distinctes auxquelles agissent les endonucléases. Par exemple, ERCC1–XPF coupe l'ADN au niveau de l'extrémité 5' d'une structure en bulle, tandis que XPG agit à l'extrémité 3', soulignant la précision et la spécificité inhérentes au NER. De plus, la variabilité des sites de coupures, selon la nature des lésions rencontrées, souligne l'adaptabilité de la machinerie de réparation. Cependant, au sein de cette variabilité, la longueur constante de l'oligonucléotide excisé (24–32 nucléotides) souligne la régulation fine du processus

de réparation. En outre, la distinction du brin endommagé est cruciale pour éviter la coupure erronée du brin non endommagé, mettant en évidence l'intérêt de la protection de l'information génétique au cours de la réparation par la voie NER.

Le recrutement d'ERCC1-XPF dans le complexe de pré-coupure repose sur son interaction avec XPA. Ceci met en évidence l'interaction complexe entre les différentes composantes moléculaires impliquées dans NER. De plus, l'implication potentielle des hélicases XPB et XPD et éventuellement de XPA-RPA dans la vérification des lésions d'ADN ajoute une autre complexité au processus de réparation. Ces facteurs peuvent jouer des rôles essentiels dans l'orientation correcte de l'assemblage du complexe de pré-coupure de lésions, assurant la fidélité de la NER.

g. Implication de RPA et XPG dans la synthèse de l'ADN

L'élimination des oligonucléotides endommagés est suivie par l'étape de synthèse d'ADN, au cours de laquelle les gaps simple brin sont réparés par l'ADN polymérase. Ce processus de synthèse d'ADN repose sur l'action concertée de l'antigène nucléaire cellulaire en prolifération (PCNA), du facteur de réplication C (RFC) et des ADN polymérases δ ou ϵ , suivi de ligation des brins par l'ADN ligase I. Au cours de cette étape de réparation, la protéine RPA se lie avec une grande affinité aux matrices simple brin et active les ADN polymérases. En outre, RPA est non seulement essentiel pour la double coupure des lésions d'ADN, mais joue également une fonction protectrice, en se liant au brin non endommagé et le protégeant, et en facilitant potentiellement le recrutement de PCNA et RFC après la double coupure. D'autre part, les interactions entre XPG et PCNA suggèrent un rôle potentiel dans la coordination des étapes de double coupure et de la synthèse d'ADN au cours de la réparation.

h. Rôle du gène du variant XP dans la synthèse translésionnelle d'ADN (TLS)

Parmi les huit groupes de complémentation, XP-V se distingue comme exceptionnel dans le système de réparation de l'ADN. Les fibroblastes des patients XP-V sont capables de réaliser la réparation NER, cependant elles montrent une certaine déficience dans la réplication de l'ADN suite à l'exposition aux rayons UV. Cette particularité a ouvert la voie à l'identification du produit du gène XPV comme étant l'ADN polymérase η et à découvrir sa capacité à contourner les dimères de pyrimidine CPD [62, 135]. De plus, ces données ont conduit à la découverte d'autres ADN polymérases avec une activité TLS.

Lors de la réplication et de la réparation de l'ADN, les ADN polymérases impliquées dans la réplication s'arrêtent aux sites endommagés sur les brins matrices, en particulier lors de l'exposition aux UV, ce qui nécessite leur remplacement par les ADN polymérases TLS. Cependant, l'efficacité et la fidélité des ADN polymérases TLS, y compris ADN polymérase η , varient en fonction du type de lésion rencontrée. En effet, l'ADN polymérase η peut synthétiser efficacement et avec précision l'ADN en présence des dimères CPD, mais peut difficilement contourner les photo-produits 6-4PPs, tandis que les autres ADN polymérases TLS ne peuvent pas contourner les dimères CPD et produisent des incorporations erronées en face des lésions [136-138]. Par conséquent, chez les patients XP-V, les matrices CPD sont contournées difficilement par les ADN polymérases TLS, ce qui entraîne une fréquence élevée d'incorporation erronée de nucléotides [136, 139].

En résumé, les protéines codées par les différents gènes XP (de XPA à XPG) sont impliquées sur quasiment toutes les étapes de réparation NER des lésions d'ADN ou dans l'étape centrale de la voie de contournement de réplication TLS (Figure 41) [140-142].

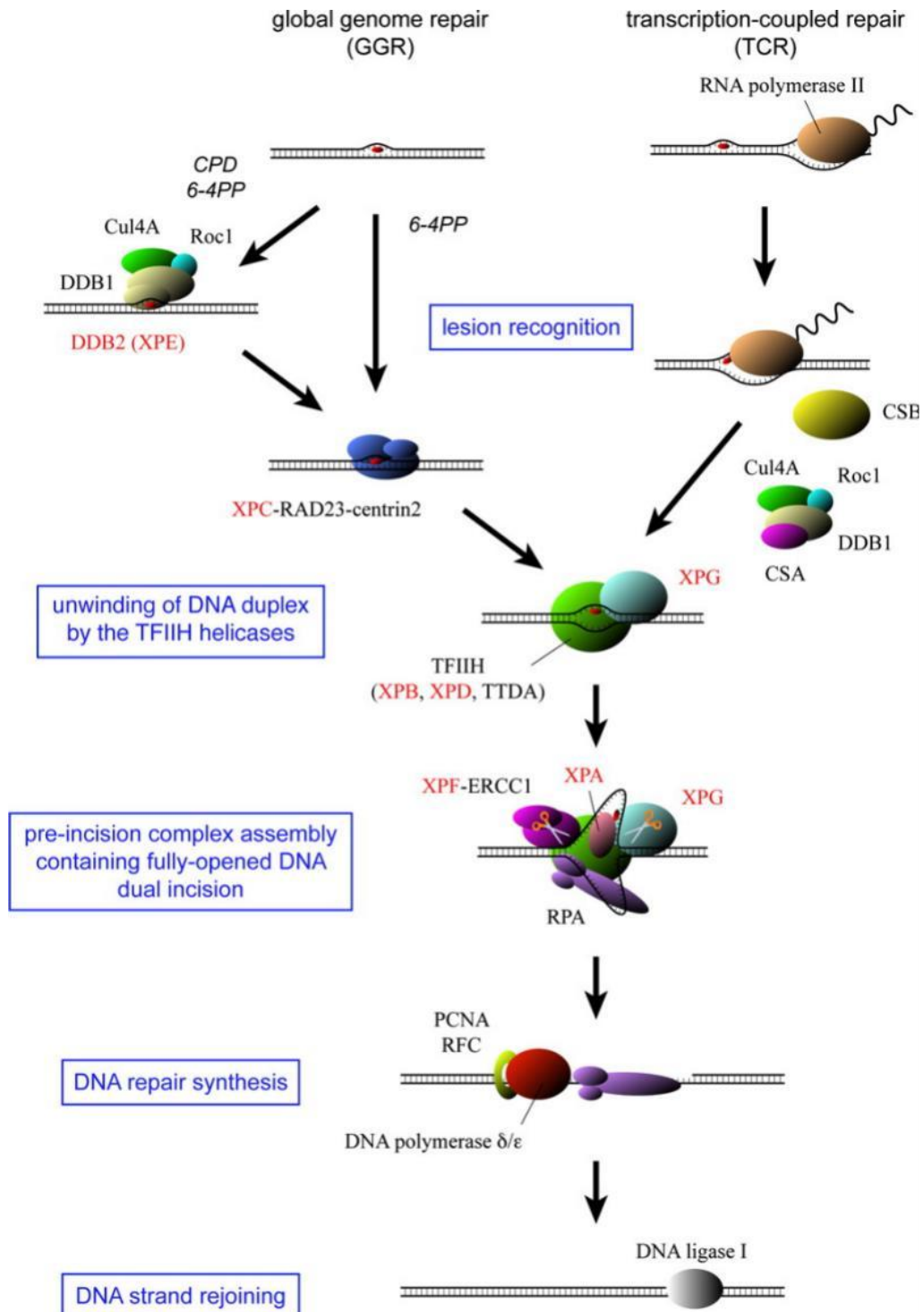


Figure 41 : Rôle des différents gènes XP (de XPA à XPG) dans la réparation d'ADN par la voie d'excision de nucléotides NER [140]. Les gènes XP sont marqués en rouge.

2. Cancers associés aux mutations des gènes XP (XPA, XPC, ...)

Les patients XP ont un risque significativement élevé de cancers de la peau non mélanique et de mélanomes. En effet, le taux d'incidence de cancer de la peau non mélanique peut être 10 000 fois plus élevé chez les patients XP par rapport aux populations non-XP [143]. De plus, ces cancers ont tendance à se manifester à un âge très jeune, avec un âge médian de diagnostic à 9 ans pour les cancers de la peau non mélanique et 22 ans pour les mélanomes [6].

Bien que les cancers de la peau et les maladies neurologiques progressives soient les causes de décès les plus courantes chez les patients XP, les cancers internes sont également fréquemment observés. Une étude de cohorte prospective de 39 ans a rapporté les cancers internes comme cause de décès chez 17% des patients XP, soulignant ainsi le rôle significatif de NER dans les cancers autres que celui de la peau [6, 135].

Parmi les protéines codées par les gènes XP, la protéine XPC intervient dans un ensemble de processus cellulaires : réparation de l'ADN, réponse aux lésions d'ADN et régulation transcriptionnelle, cependant toute déficience quantitative ou qualitative de cette protéine pourrait avoir des conséquences délétères et pourrait causer le développement du cancer (Figure 42). Au-delà de son rôle important dans la réparation GGR, XPC agit comme un capteur global des lésions d'ADN. En effet, XPC identifie efficacement toutes les altérations structurales d'ADN, et même les lésions incertaines [144]. L'interaction de XPC avec l'ADN déclenche des altérations conformationnelles distinctes selon la nature de la lésion rencontrée. Ainsi, la fixation de XPC sur les altérations structurelles importantes d'ADN, telles que les lésions induites par les UV, va activer les étapes ultérieures du système NER, cependant la fixation de XPC sur les altérations à distorsions minimales va initier les autres systèmes de réparation, tel le système BER [145]. Ce dernier est le système primaire de réparation des petites modifications de base, qui n'altère pas la structure de la double hélice.

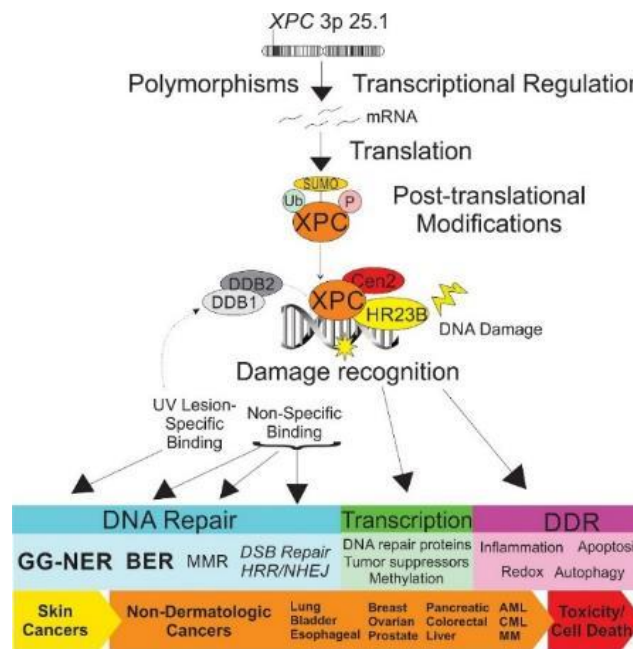


Figure 42 : Rôle de la protéine XPC dans la reconnaissance des lésions structurales de l'ADN et l'activation des différents systèmes de réparation [117]

Plusieurs mutations du gène XPC (figure 43) ont été associées à divers cancers, en particulier le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer de l'ovaire, le cancer de la vessie, le cancer du pancréas, le cancer de l'œsophage, le cancer colorectal, le cancer du sein et le carcinome hépatocellulaire [117, 146]. L'ensemble de ces travaux sur la relation entre les mutations et polymorphismes du gène XPC et les cancers sont résumés dans la revue de Nasrallah et al. (2022) [117].

Les altérations des voies de réparation de l'ADN, y compris le système NER, pourraient jouer un rôle dans le développement du cancer du poumon. Des cas de carcinomes du poumon ont été constatés chez quelques patients XP-C [146]. D'autre part, une diminution des niveaux d'ARNm de XPC a été identifiée dans des échantillons d'adénocarcinome pulmonaire et de carcinome épidermoïde du poumon. De plus, divers polymorphismes de type Single Nucleotide Polymorphism (SNP) du XPC ont été associés au développement du cancer du poumon, potentiellement influencés par des facteurs tels que le tabagisme.

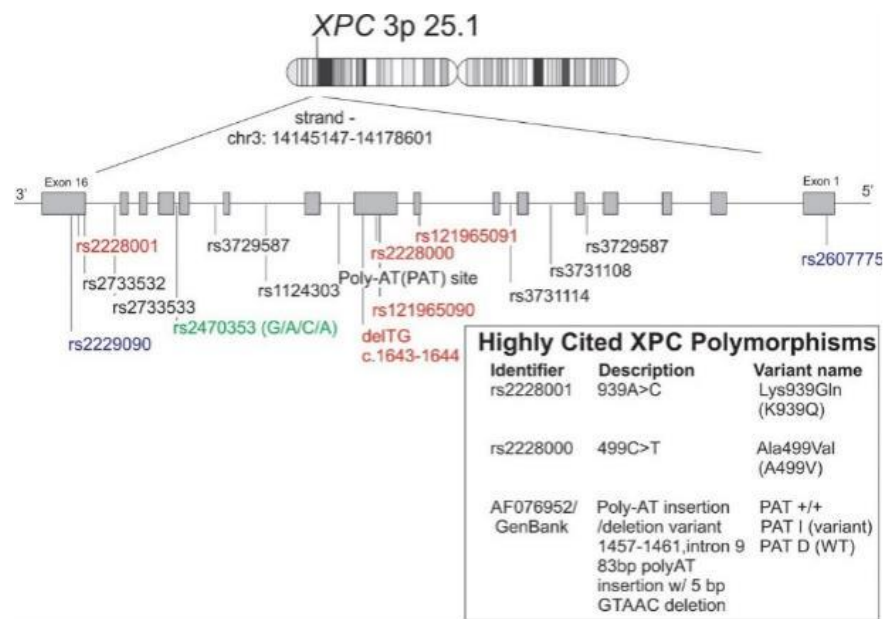


Figure 43: Carte des Polymorphismes et Mutations du Gène XPC sur le Chromosome 3p 25.1 [117]

Les polymorphismes du *XPC* jouent également un rôle dans d'autres cancers. Ils sont corrélés à un risque accru de cancer de la prostate et peuvent servir d'outil pour identifier les personnes à haut risque [147]. Également, les polymorphismes du *XPC* ainsi que les SNP d'autres protéines de la voie de réparation NER influencent le risque de développement du cancer de l'ovaire [148]. De plus, les mutations du gène *XPC* ont des implications dans le cancer du pancréas, le cancer de l'œsophage, le cancer de la vessie et le carcinome hépatocellulaire. Par exemple, certains polymorphismes du *XPC* augmentent le risque de cancer du pancréas, notamment chez les fumeurs avec les variantes rs2470353 et rs2607775 [149]. Dans le cancer de l'œsophage, des génotypes spécifiques du *XPC* (génotypes K939Q C/C) sont associés à une mortalité plus élevée après le traitement antitumoral [150]. Également, l'exposition aux carcinogènes, telle que la cigarette, est fortement associée au cancer de la vessie [151, 152]. Comme dans d'autres cancers, les polymorphismes du *XPC* sont liés à une susceptibilité à faible pénétrance avec le cancer de la vessie [153–155].

D'autre part, *XPC* joue un rôle significatif en tant que biomarqueur pour la réponse thérapeutique dans plusieurs types de cancers. Une faible expression de l'ARNm de *XPC* dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules est corrélée à un stade avancé et à des taux de rechute plus élevés après traitement. Cependant, dans le cancer colorectal, une expression élevée de l'ARNm *XPC* indique une survie plus longue chez les patients traités [156]. Certains polymorphismes de *XPC*, tels que les génotypes GC/CC de rs2229090, prédisent de meilleures réponses à la chimiothérapie à base de platine, en comparaison avec les génotypes GG et AA [157].

Dans l'ensemble, les données décrites dans cette partie soulignent les rôles diversifiés des mutations et des polymorphismes du gène *XPC* dans différents cancers, ce qui démontre l'implication de la déficience en protéine *XPC* dans le développement des cancers chez les patients XP. D'autre part, les polymorphismes et l'expression du gène *XPC* peuvent être utilisés comme biomarqueurs pour l'évaluation du risque, le pronostic et la réponse au traitement anticancéreux.

VI. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie héréditaire transmise selon un mode autosomique récessif, touchant autant les garçons que les filles. Cette maladie cosmopolite a été décrite dans toutes les populations. XP est une génodermatose rare avec une incidence estimée à une personne par million aux États-Unis [3], entre 1,6 et 4,1 personnes par million de nouveau-nés en Europe [4], à 1 sur 80 504 au Maroc, entre 12,4 et 20 personnes par million dans la plupart des pays arabes [158–161], et à 45,5 personnes par million au Japon [162], atteignant même jusqu'à 100 personnes par million en Tunisie [163]. Ces différences d'incidence de XP sont dues en grande partie à la consanguinité et aux familles nombreuses, comme au Moyen-Orient et au Maghreb.

La prévalence des différents groupes génétiques de XP varie selon les régions géographiques. Le groupe XPC est le plus fréquent mondialement, représentant 43 % des cas. Dans les pays méditerranéens, le groupe C est le plus souvent rapporté, tandis que les groupes A et F sont plus courants au Japon [162, 164–172].

VII. PROFIL CLINIQUE :

Le tableau clinique du XP reste un tableau très caractéristique malgré l'hétérogénéité génétique, les facteurs environnementaux multiples et l'âge. Et cela du fait que l'atteinte intéressera surtout et principalement les organes suivants : la peau, l'œil et le cerveau. Il faut savoir qu'un enfant à la naissance sera tout à fait normal mais l'exposition répétée au soleil sera à l'origine des différentes manifestations. Le diagnostic au stade initial reste assez compliqué et pourra être confondu avec un coup de soleil ou une dermatite atopique. C'est au stade des complications que le tableau sera assez évident et si on rajoute à cela l'atteinte de certains membres de la famille de la même pathologie ainsi que la consanguinité ; la maladie sera alors évoquée et très fortement suspectée [8, 173-174].

1. Manifestations cutanées :

L'atteinte cutanée est très variée mais va principalement intéresser les zones exposées aux UV, allant de simples érythèmes aux cancers cutanés. Et cela évoluera en général selon 3 stades réalisant la chronologie suivante :

a. L'érythème persistant :

Il s'agit d'une inflammation cutanée qui se manifeste sur les parties du corps exposées au soleil dès les premières expositions [8]. Son intensité varie en fonction de la durée d'exposition et des prédispositions génétiques. Bien qu'il ressemble à un coup de soleil, il se distingue par son apparition tardive et sa persistance dans le temps. En plus de cela, il s'accompagne d'une xérose ou un assèchement excessif de la peau et des muqueuses, d'une chéilite et d'une photosensibilité [8, 174, 175].

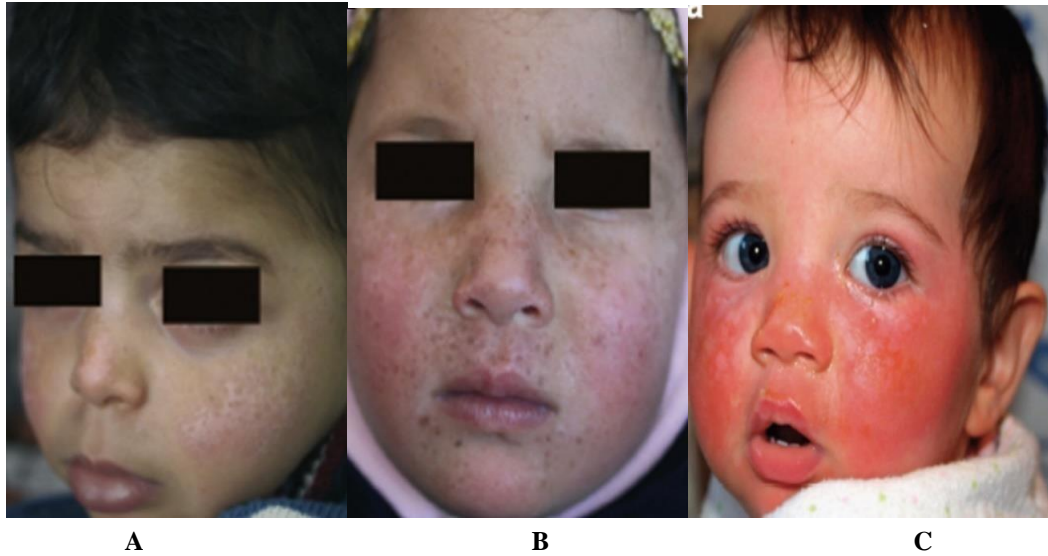


Figure 44 : Stade de l'érythème persistant s'accompagnant de xérose cutanéomuqueuse, de macules achromiques et de photophobie [6, 176].

- A. Xeroderma pigmentosum de groupe A (XPA) [176].
- B. Xeroderma pigmentosum de groupe C (XPC) [176].
- C. Patient XP420BE du groupe de complémentation XP-D à l'âge de 9 mois, présentant un érythème bulleux sévère de la région malaire après une exposition minimale au soleil. Notez que son front et ses yeux, protégés par un chapeau, sont épargnés [6]



- A. Figure 45 : Patient XP19BE âgé de 35 ans avec une dégénérescence neurologique. Il présente de nombreuses macules hyperpigmentées sur les zones exposées au soleil de son visage et de son cou. Une surdité neurosensorielle progressive nécessite l'utilisation d'un appareil auditif [6, 177]

b. Les dyschromies :

Les altérations pigmentaires se développent progressivement, devenant apparentes dès l'âge d'un an. Elles se présentent sous forme de petites taches pigmentées en forme de lentilles, avec des limites peu définies, souvent décrites comme ressemblant à des lentigines ou des éphélides. Cependant, ces lésions varient dans le temps et ne correspondent pas toujours à des lentigos ou éphélides véritables sur le plan histologique. Elles sont généralement associées à des taches pigmentées hypochromiques ou achromiques qui peuvent précéder l'apparition des taches pigmentées [178]. Ces lésions peuvent être présentes de manière isolée sur des zones non exposées au soleil. Lorsqu'elles sont multiples, elles peuvent confluer pour former des zones dépigmentées atrophiques ou scléreuses [176]. Ces derniers seront à l'origine de l'aspect en parchemin au niveau péri-orifical, causant une atrésie des lèvres, des paupières et des narines par la suite [179]. Sur le plan histologique, il s'agit d'une mortalité de kératinocytes aboutissant aux « Sun Burn Cells»

c. Les tumeurs cutanéomuqueuses :

L'émergence de tumeurs cutanéomuqueuses est inévitable et constitue la principale source de gravité de la maladie. Ces tumeurs comprennent diverses croissances bénignes à type de botriomycomes, kératoacanthomes et xanthogranulome juvénile, mais aussi des lésions précancéreuses telles que des kératoses actiniques, ainsi que des tumeurs malignes, qui se distinguent par leur fréquence élevée et leur apparition précoce, parfois dès le plus jeune âge. Plus rarement, il serait possible de faire face à des fibrosarcomes, des fibroxanthomes atypiques [175, 180, 181].

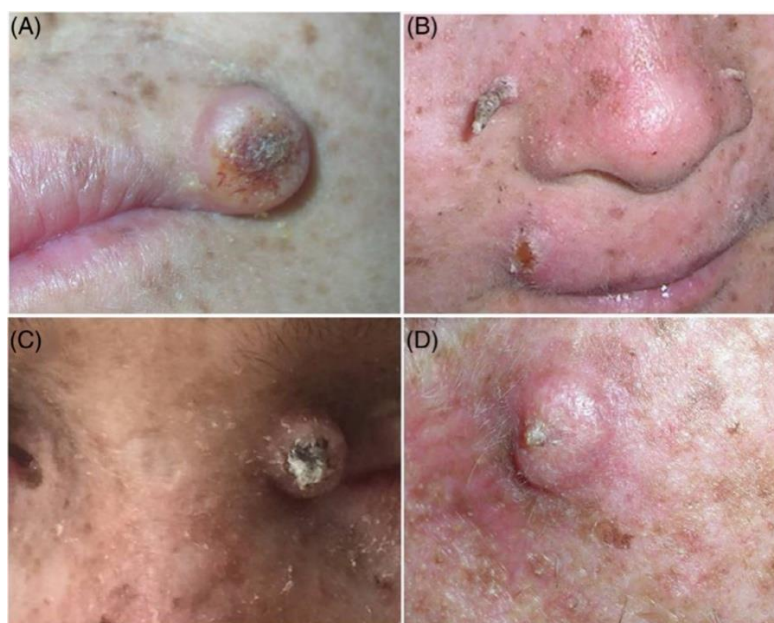


FIGURE 46: Kératoacanthomes de la série turque [182].

A-C : Kératoacanthomes faciaux multiples présentant des nodules en forme de dôme avec un noyau central hyperkératosique et des papules avec des extensions coniques kératosiques similaires à une corne cutanée chez le même patient à différents moments. D : Un nodule de couleur chair avec un bouchon hyperkératosique central sur le visage d'un patient adulte.



Figure 47 : Stade de tumeurs cutanéomuqueuses [181].

Carcinome à cellules squameuses B. Kératoses actiniques

2. Manifestations ophtalmologiques :

L'atteinte oculaire est très souvent présente et corrélée à l'atteinte cutanée. Elle est bilatérale et intéresse le segment antérieur (paupières, cornée et conjonctive) du fait de son emplacement qui le met directement face aux UV, le segment postérieur quant à lui se trouve protégé grâce à l'interposition du segment antérieur face aux rayons UV [183–185].

L'atteinte cutanée et oculaire partagent la même pathogénie, les signes sont alors progressifs et dus à cette exposition excessive et répétée au soleil ; les prédisposant encore une fois au risque accru de survenue des cancers cutanés essentiellement au niveau conjonctival et palpébral [185, 186]. La photophobie est presque toujours présente ; il s'agit en effet du signe le plus constant et précoce due à la xérose oculaire, permettant de nombreuses fois un diagnostic précoce des sujets à risque avant même l'atteinte cutanée. Cette dernière confère au malade une attitude d'évitement ; la tête abaissée, les yeux entrouverts et larmoyants craignant la lumière du jour et recherchant l'obscurité ; avec le temps, la cornée va s'opacifier ; on aura alors une nette diminution de la photophobie voire sa disparition [3, 8, 185].

Au niveau des paupières seront constatés les signes cutanés précédemment décrits, ainsi que d'autres lésions telles que la blépharite ou l'ectropion [187, 188].

Les conjonctives sont très altérées, hyperémiées, télangiectasiques, parsemées de taches pigmentées et peuvent, à la longue, s'épidermiser [8, 188, 189]. La cornée va s'opacifier à la suite des phénomènes inflammatoires et le long processus de cicatrisation [190, 191]. L'atteinte de l'Iris reste rare [182, 192].

Les manifestations oculaires peuvent s'observer dès la première décennie de vie et sont normalement rencontrées chez la population générale où les facteurs de risque majeurs sont l'âge et la photo-exposition ; ainsi, le XP représente une accélération du vieillissement oculaire photo-induit [193, 194].



Figure 48: Atteinte oculaire au cours du xeroderma pigmentosum dans la série britannique [195]

- A. Patient atteint de xeroderma pigmentosum XPD montrant un déplacement inférieur (rétraction) de la paupière inférieure droite et un ectropion médial de la paupière inférieure gauche.
- B. Patient atteint de XPV montrant une lagophtalmie cicatricielle gauche significative lors de la fermeture douce des yeux.
- C. Photographie du segment antérieur d'un patient atteint de XPC montrant des vaisseaux conjonctivaux en tire-bouchon et des cicatrices limbiques précoces.
- D. Photographie du segment antérieur d'un patient atteint de XPA montrant un carcinome épidermoïde invasif limbique médial.
- E. Photographie du segment antérieur d'un patient atteint de XPC montrant une néoplasie intraépithéliale conjonctivale limbique de grade 3.
- F. Exotropie chez un patient atteint de XPA. G, Exotropie chez un patient atteint de XP-D.

Manifestations neurologiques:

Environ 20% des individus atteints du syndrome de xeroderma pigmentosum (XP) présentent des anomalies neurologiques. Ces anomalies résultent probablement de la dégénérescence neuronale, qui est vraisemblablement causée par l'accumulation de dommages oxydatifs. Une partie de ces dommages est normalement réparée par le mécanisme de réparation de l'ADN appelé NER [196]. Cependant, lorsque ce mécanisme de réparation est insuffisant, il en résulte la mort des neurones par apoptose. Le syndrome le plus grave associé à ces manifestations cliniques est le syndrome de De Sanctis-Cacchione. Ce syndrome se caractérise par une microcéphalie, une détérioration mentale progressive, un nanisme et des anomalies du développement sexuel [197].

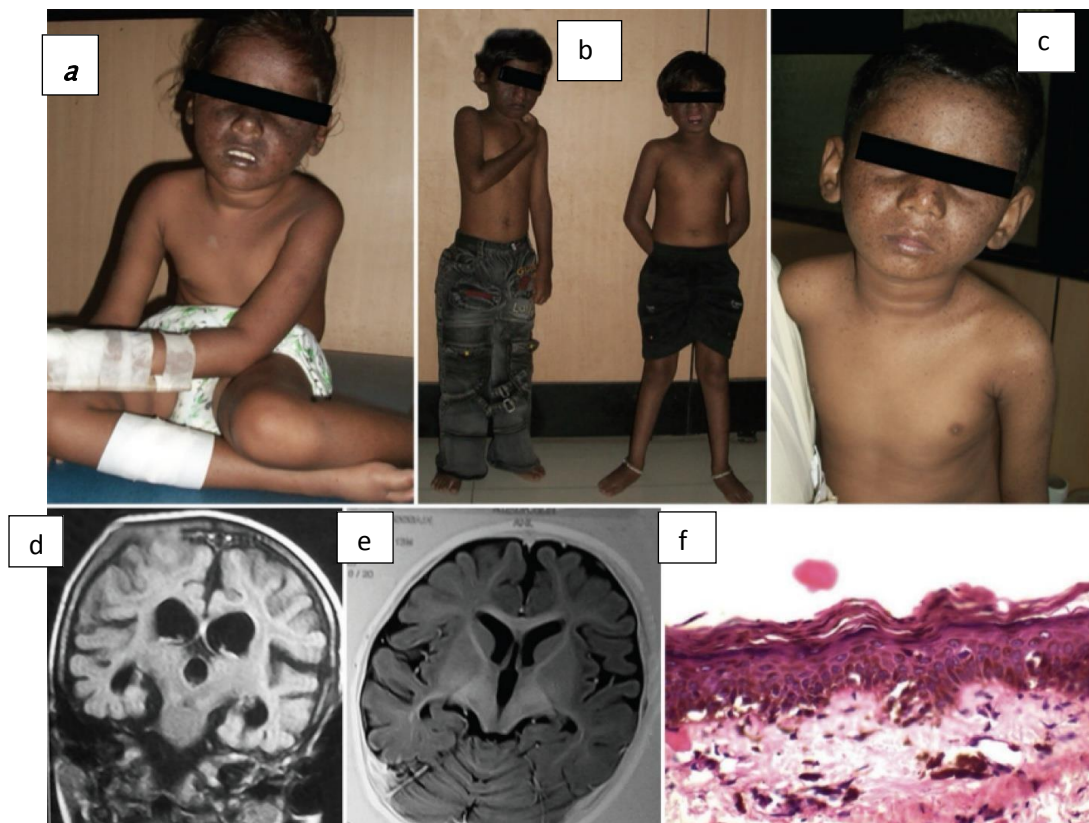


Figure 49 : Patients atteints de xeroderma pigmentosum de la série indienne [198], (a-c) :cas ID 1, cas ID 3 (jumeaux) et cas ID 4, respectivement. (d) IRM cérébrale du cas ID 4 montrant une atrophie cérébrale et cérébelleuse. (e) Biopsie cutanée : épiderme montrant une acanthose avec hyperpigmentation de la couche basale et présence d'incontinence mélanique (coloration H&E) $\times 400$.

Autres manifestations :

Diverses manifestations cliniques ont été signalées en relation avec le Xeroderma Pigmentosum (XP), telles que le retard de croissance, l'ectopie testiculaire ou la cryptorchidie, des anomalies dentaires, le strabisme, le nystagmus, la cataracte, l'hypogonadisme, l'ichtyose, les dysthyroïdies, le diabète, et d'autres encore. En ce qui concerne les aspects endocriniens liés à l'XP, plusieurs exemples méritent d'être soulignés :

- Une carence en vitamine D est fréquente chez les patients atteints d'XP. La protection solaire stricte entraîne souvent cette carence. Cette carence peut entraîner des conséquences sur la santé osseuse, conduisant à des problèmes tels que le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez les adultes. Certains suggèrent même que la carence en vitamine D pendant la croissance pourrait être associée à une taille moyenne plus petite que la population générale [199, 200].
- Il semble également que les défenses immunitaires des patients atteints de xeroderma pigmentosum (XP) soient compromises. Cela se traduit par une diminution de l'activité des cellules tueuses naturelles, responsables de l'immunité innée, ainsi qu'une réduction de la production d'interféron dans les lymphocytes. Environ 20% des patients XP présentent des signes d'immunodéficience, selon plusieurs études [201]. Les patients XPC présentent fréquemment des nodules thyroïdiens, augmentant le risque de cancers thyroïdiens. Ainsi, une surveillance régulière de la thyroïde par échographie est recommandée dès l'âge de 10 ans [8, 184, 185].
- Sur le plan gynécologique, les femmes atteintes de XP semblent présenter un risque accru de développer une insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Toutefois, le mécanisme causal n'est toujours pas élucidé [12, 202].

VIII. ETUDE HISTOLOGIQUE

La survenue des tumeurs, et plus précisément les tumeurs malignes demeure la hantise et le tourment de la maladie. Elle changera non seulement la prise en charge mais aussi le pronostic qu'elle assombriera. Le diagnostic précoce grâce à l'étude moléculaire à la suite des antécédents familiaux ainsi que les moyens préventifs grâce à une photoprotection efficace demeurent le moyen le plus efficace pour éviter la survenue des cancers cutanés. Dans le cas contraire, il y aura une accumulation de dommages de l'ADN non réparés qui causeront l'apparition de diverses tumeurs et ce à un âge très précoce (8 ans en moyenne) soit 50 ans plus tôt que la population générale [3, 185]. Le diagnostic chez ces patients sera évoqué cliniquement cependant seul l'examen anatomopathologique rapportera la confirmation du diagnostic, le type histologique et le stade tumoral ce qui permettra de poser la prise adéquate au cas par cas [8].

1. Tumeurs bénignes :

Les tumeurs bénignes les plus fréquentes sont [8, 182]:

- Les kératoacanthomes : caractérisés par leur évolution rapide, siégeant surtout au niveau centro-facial ou encore des mains. Ils demeurent le principal diagnostic différentiel des cancers spinocellulaires.
- Le botriomycome : à la suite des microtraumatismes sur une peau sèche et fragile, favorisant la survenue d'ulcérations traînantes, le bourgeon charnu qui n'est autre qu'une petite élévation charnue, de coloration rouge non épidermée, saignant facilement. La base d'implantation se fait à travers une petite brèche ronde, séparée de l'épiderme par un sillon très caractéristique. Plus rarement, on pourra aussi voir l'apparition d'autres tumeurs bénignes comme les hémangiomes ou les xanthogranulomes juvéniles.

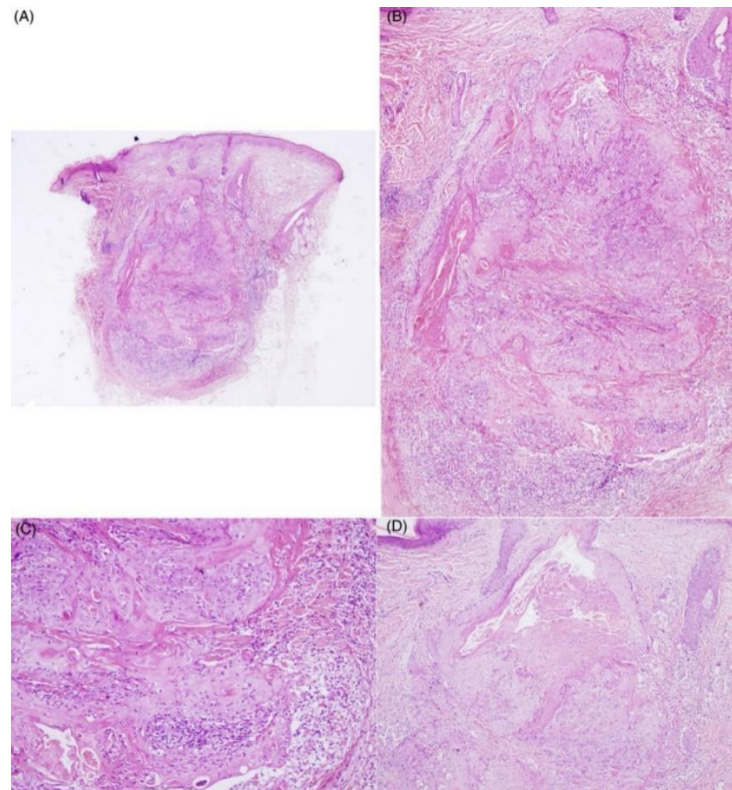


FIGURE 50 : kératoacanthomes, A–D image histologique de kératoacanthomes de la série turque [182].

2. Lésions précancéreuses :

Les lésions de kératoses actiniques exposent le patient à la survenue des cancers épidermoïdes (CE) tout en étant l'un des diagnostics différentiels de ce dernier, cependant toutes les kératoses actiniques n'évolueront pas en CE. Il s'agit cliniquement de lésions rugueuses et hyperkératosiques au niveau des zones photo-exposées [182, 203].

3. Tumeurs malignes :

a. Les cancers basocellulaires :

Il s'agit de la tumeur la plus fréquente chez les patients atteints de XP. Son site préférentiel est le visage, en particulier le nez et en épargnant les muqueuses. À l'histologie, on voit une prolifération de cellules basaloïdes naissant de l'épiderme ou des follicules pileux formant des cordons ou travées avec en périphérie un aspect

palissadique des noyaux. La présentation clinique classique reste celle d'une lésion brillante dite perlée sur laquelle on distingue des télangiectasies. Mais il existe encore trois autres types de CBC différents cliniquement et aussi histologiquement :

- Carcinome basocellulaire nodulaire : histologiquement, il existe dans le derme un ou plusieurs massifs ou lobules larges ou travées bien circonscrites constituées de cellules basaloïdes.
- Carcinome basocellulaire sclérodermiforme : histologiquement, il existe des cordons cellulaires, voire des cellules isolées sans agencement palissadique au sein d'un stroma très scléreux pouvant atteindre tout le derme, voire l'hypoderme.
- Carcinome basocellulaire superficiel : histologiquement, le nid tumoral intradermique est appendu à l'épiderme et/ou aux follicules pileux. Ces lésions sont souvent mal limitées et multicentriques.

L'ulcération est possible aux différents stades d'évolution de la tumeur et elle constitue un élément histologique défavorable à l'évolution de cette dernière. Quoique, l'évolution des CBC est en général locale et les métastases ganglionnaires se verront très rarement et aux stades extrêmement évolués [204].

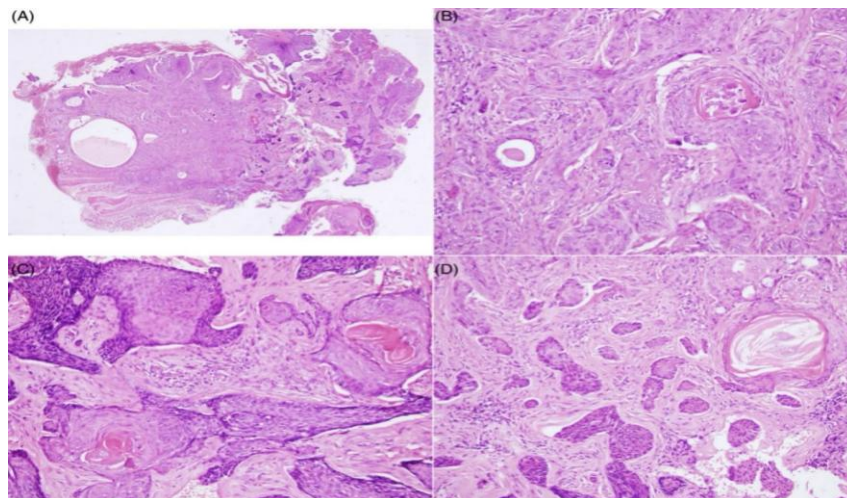


FIGURE 51 : Multiples pièces histologiques de carcinomes basocellulaires de la série turque [182]

b. Les cancers épidermoïdes :

Précédés généralement par les lésions précancéreuses, il s'agit d'une tumeur beaucoup plus agressive que la précédente du fait de son extension loco-régionale causant des métastases ganglionnaires ce qui complique la prise en charge et assombrit le pronostic. La localisation fréquente de ces lésions précancéreuses est la lèvre mais parfois le bout de la langue se voit aussi atteint, ce qui rend son examen obligatoire lors de l'examen clinique quel que soit sa localisation. Il s'agit cliniquement d'une lésion nodulaire croûteuse, infiltrée, parfois végétante. Et histologiquement, il s'agit d'une prolifération de cellules de grande taille organisées en lobules ou en travées plus ou moins anastomosées, souvent mal limitées, de disposition anarchique. Une différenciation kératinisante sous forme de globes cornés est fréquente. Il existe de nombreuses mitoses et des atypies cytonucléaires. La tumeur envahit plus ou moins profondément le derme, voire l'hypoderme au sein d'un stroma inflammatoire [205].

c. Les mélanomes :

Les mélanomes détiennent la seconde place après les carcinomes et sont très fréquents chez les patients souffrant de la maladie XP. Leur survenue est un peu plus tardive que les autres (17 ans – 19 ans) [1, 2]. Leur physiopathologie n'est pas complètement élucidée, mais l'exposition intermittente aux UV et les brûlures solaires semblent être impliquées dans leur développement [206]. Le mélanome de Dubreuil est la forme la plus fréquente et concerne les régions photo-exposées de croissance horizontale particulièrement prolongée dans le temps, expliquant le pronostic plus ou moins favorable, mais des formes d'évolution rapide sont possibles [184]. Le mélanome peut aussi se révéler d'emblée sous sa forme métastatique mais qui ne semble pas affecter la survie globale chez un nombre de malades [8]. Son pronostic est indéterminé et nombreuses sont les lésions qui disparaîtront spontanément sans explications évidentes [207, 208]. La protection solaire reste le moyen le plus efficace pour éviter leur survenue, mais aussi l'inspection clinique régulière à l'aide d'un dermoscope qui permettra un contrôle total sur les lésions et leur évolution [209].

IX. DIAGNOSTIC POSITIF :

1. Diagnostic clinique :

Le diagnostic du Xeroderma Pigmentosum peut être difficile à poser initialement en dehors d'un contexte familial évocateur. Les premiers symptômes peuvent être confondus avec un simple coup de soleil, une photosensibilisation ou même une dermatite atopique. Cependant, la récurrence des rougeurs dans les régions exposées au soleil, leur persistance et leur intensité anormalement élevée par rapport à l'exposition normale devraient éveiller les soupçons et conduire à envisager une hypersensibilité anormale à la lumière solaire [1, 8, 173]. Quand la dyschromie est évidente, associée à la photophobie, le diagnostic clinique de XP devient aisé [8, 210]. La présence d'un antécédent familial de XP et d'un contexte de consanguinité devra faire l'objet d'une enquête de la maladie, même en l'absence des signes cliniques, par une analyse de l'arbre généalogique, ce qui permettra une meilleure gestion de la maladie [8, 173, 2011].

2. Diagnostic moléculaire :

Trois types d'analyses génétiques peuvent être utilisées lors du diagnostic moléculaire du Xeroderma Pigmentosum (XP) : l'analyse ciblée d'un gène unique, l'analyse d'un panel de gènes pertinents, ou des analyses plus larges de l'ADN et du génome [113, 212, 213]. La recherche de variants ciblés, pour lesquels un effet fondateur a été décrit, peut simplifier l'analyse génétique de première intention. Ainsi, le choix du gène analysé est guidé par les signes cliniques et la fréquence relative des XP dans la population d'origine du patient. Par exemple, les variants des gènes XPC, XPA et XPV-POLH sont prévalents dans les pays du Maghreb, ceux du gène XPC aux Comores, et ceux du gène XPD-ERCC2 au Proche-Orient [171, 214].

Pour un même gène, la mutation fondatrice peut varier d'une région à l'autre : par exemple, pour le gène XPA, trois mutations différentes existent selon que le patient soit originaire du Japon, de l'Inde ou du Maghreb. Les techniques de séquençage à haut débit permettent l'analyse

simultanée de plusieurs gènes. L'analyse d'un panel de gènes pertinents incluant DDB2, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, POLH, XPA, et XPC peut être discutée. Cependant, ce panel peut varier d'un laboratoire à un autre [215, 216].

Dans certains laboratoires, il est possible d'analyser l'ensemble de l'ADN codant (analyse d'exome) voire du génome entier. Cela est réalisé en dernier recours lorsque les analyses précédentes (analyse ciblé d'un gène ou analyse d'un panel de gènes) ne sont pas contributives. L'étude moléculaire et génétique permet non seulement la confirmation du diagnostic, mais aussi la détermination du gène en cause. La mutation du gène impliqué dans l'un des sept groupes de complémentation (XP-A à XP-G) ou de la forme variante XP-V donne un tableau clinique différent en fonction du gène muté [8, 216].

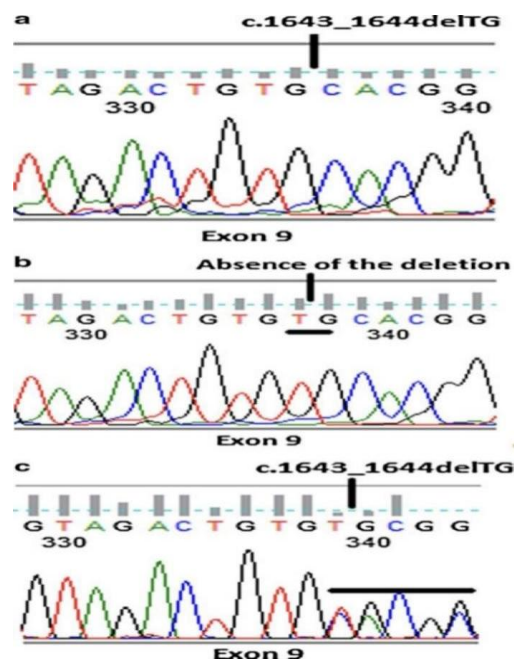
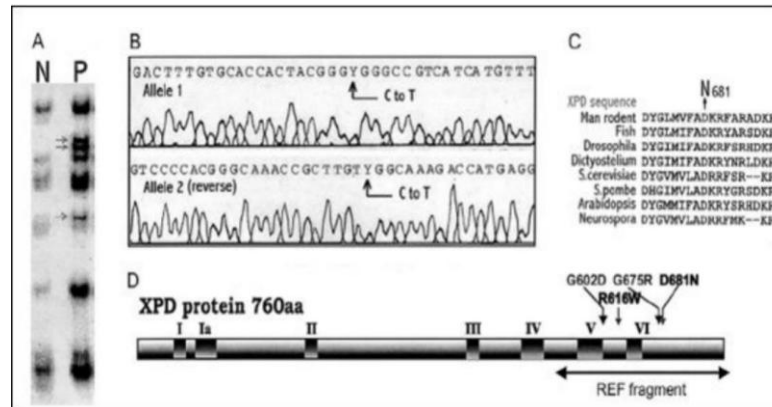


Figure 52 : Électrophorégrammes montrant les résultats de séquençage de l'exon 9 du gène XPC [172]

a : Mutation c.1643-1644delTG à l'état homozygote, b : Séquence normale

c : Mutation c.1643-1644delTG à l'état hétérozygote



3. Explorations complémentaires :

Aux stades tardifs, il serait très facile d'évoquer le diagnostic grâce aux diverses manifestations cliniques. De ce fait, les examens complémentaires seront d'autant plus utiles aux stades précoces afin d'éliminer les autres pathologies photosensibilisantes.

a. Les examens non spécifiques :

Les examens complémentaires de XP [218–222] regrouperont un ensemble d'examens utiles à vérifier l'état général du patient mais aussi à éliminer les diagnostics différentiels. Ces examens incluent :

- Un ionogramme sanguin ou urinaire : Pour évaluer les niveaux d'électrolytes et détecter des déséquilibres.
- Une VS ou CRP : Pour vérifier la présence d'une inflammation ou d'une infection.
- Les Anticorps nucléaires : Pour dépister des maladies auto-immunes.
- Le dosage de la TSH, des hormones thyroïdiennes, de la vitamine B12 : Pour évaluer la fonction thyroïdienne et détecter des carences pouvant expliquer un retard d'acquisition ou un déclin des capacités intellectuelles.
- Une imagerie (TDM, IRM) du cerveau : Pour éliminer d'autres pathologies neurologiques.
- Une biopsie cutanée et musculaire : Pour analyser les tissus et détecter des anomalies cellulaires.

b. Les examens de confirmation :

i. Les tests photobiologiques :

Ces tests reposeront sur l'irradiation de la peau par 3 fois la dose minimale érythémateuse (DEM) afin de constater les conséquences de l'exposition solaire sur la peau.

Le phototest utilisant une dose de 3 fois la DEM (dose érythémale minimale) peut révéler une réaction inflammatoire significative après 30 à 60 jours. Un examen histologique 72 heures après une exposition aux UV montrant des cellules de coup de soleil est indicatif de XP. L'analyse spectrale de la lumière monochromatique révèle un pic érythémal à 293 et 297 nm. Une DEM normale, combinée à une réaction inflammatoire plus marquée après 72 heures d'exposition aux UV, peut indiquer un diagnostic précoce de la XP. Cependant, des résultats normaux n'excluent pas nécessairement le diagnostic, rendant le phototest parfois peu fiable et non systématique [223, 224].

ii. La survie cellulaire :

L'irradiation des fibroblastes avec des doses croissantes d'UV permet de déterminer la dose létale, qui est la dose responsable de la mort de 50 % des cellules en culture. Cette dose est d'autant plus faible que la forme clinique de XP est grave. Pour le XP variant, l'incubation des cellules avec de la caféine réduit la valeur de la dose létale. Ce critère peut être utilisé pour le diagnostic biologique de cette forme [193, 225].

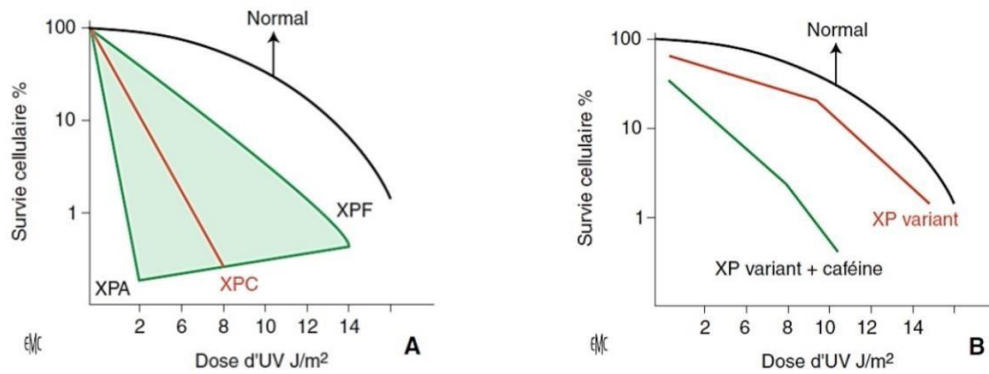


Figure 54: Test de la survie cellulaire après irradiation aux rayons UV .

A : au cours du XP classique. B : au cours du XP variant (avant et après l'ajout de la caféine). [193]

iii. La méthode UDS ou Synthèse non programmée d'ADN :

Le diagnostic nécessite une biopsie prélevée sur une partie non exposée de la peau du patient. La méthode utilisée, appelée synthèse d'ADN non programmée (UDS), mesure l'incorporation autoradiographique d'un précurseur radioactif de l'ADN (la thymidine tritiée) dans des fibroblastes préalablement irradiés aux rayons UV. Après chaque réparation d'une lésion de l'ADN, un patch d'ADN est synthétisé à la place de la lésion. Cette nouvelle synthèse d'ADN diffère des synthèses classiques. Si le système de réparation est défaillant, le taux de fragments nouvellement synthétisés et donc l'UDS diminuent, confirmant ainsi le diagnostic de XP [193, 226].

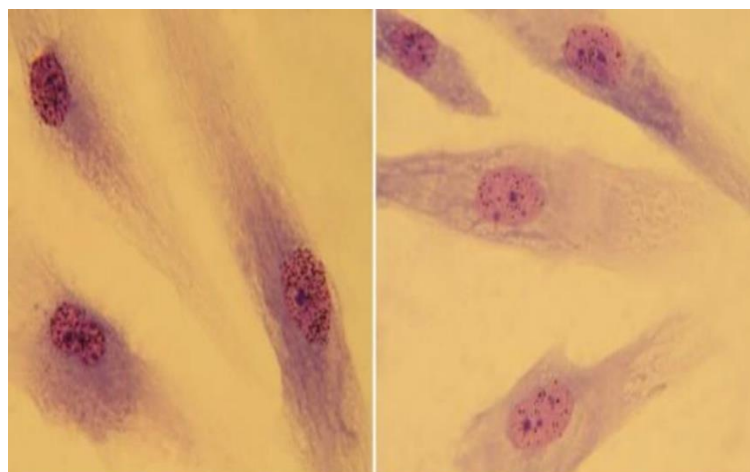


Figure 55 : Test UDS sur des préparations autoradiographiques [1]

iv. Le HSR ou la réaction de la cellule hôte :

La réparation des dommages de l'ADN viral ou du plasmide dépend de la cellule hôte ; donc l'ADN endommagé des virus ou du plasmide s'exprime plus dans des cellules dont le système de réparation d'ADN est normal. Le principe de ce test consiste à introduire dans la cellule hôte un plasmide non répliquatif qui contient un gène reporter altéré par les UV. L'activité du gène reporter dépend de la capacité de la cellule hôte à réparer l'ADN par les enzymes. La réactivation de la cellule hôte est anormale dans les formes du XP déficientes en NER. Actuellement utilisée en recherche, cette méthode permet de déterminer les différents groupes de complémentation XP en transférant un plasmide supplémentaire contenant l'ADNc des divers groupes de complémentation XP [227-229].

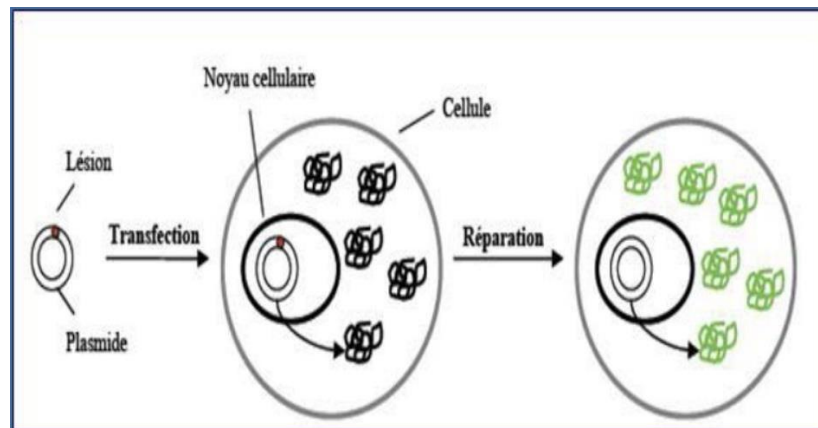


Figure 56 : Schéma simplifié du principe du HCR. [229]

v. La fusion cellulaire :

Les méthodes de fusion cellulaire sont utilisées pour caractériser les groupes de complémentation XP. Sept groupes de complémentation ont été identifiés en se basant sur la normalisation (ou la complémentation) de la réparation de l'ADN dans une cellule hybride résultant de la fusion de deux cellules provenant de patients atteints de XP présentant respectivement différentes anomalies génétiques. L'introduction de gènes de réparation connus dans des cultures cellulaires de XP a également conduit à l'établissement d'une classification génétique du syndrome. Cependant, cette méthode présente l'inconvénient d'être longue et complexe [193, 230].

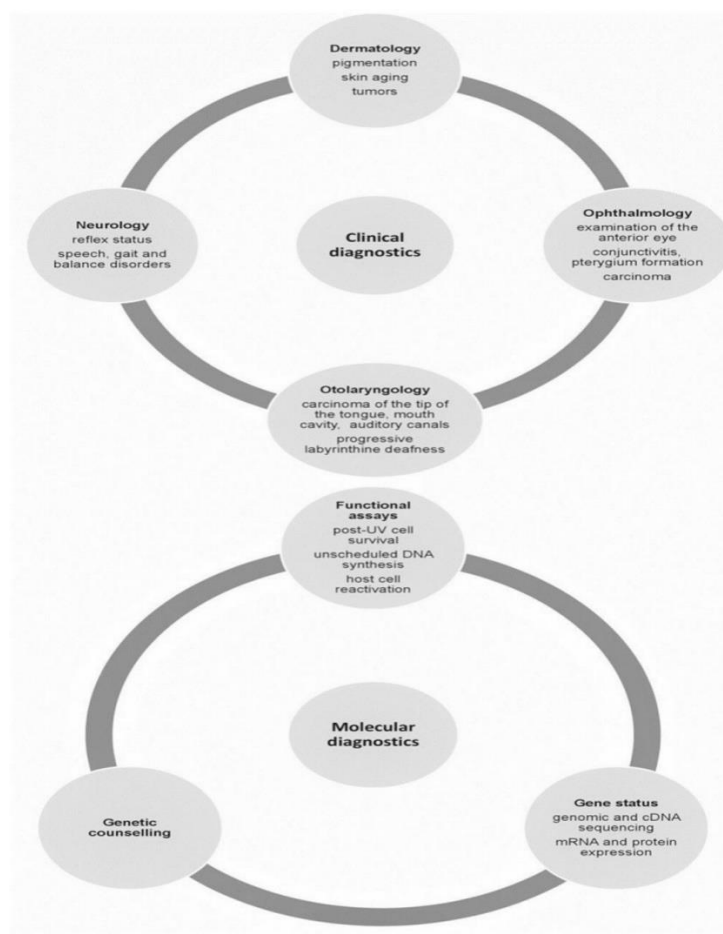


Figure 57 : Les éléments cliniques et paracliniques permettant de poser le diagnostic [231].

X. Formes cliniques selon le groupe de complémentation :

Les différentes manifestations cutanées, ophtalmologiques et neurologiques du Xeroderma Pigmentosum présentent une variabilité en termes de précocité et de gravité. Cette diversité clinique reflète en réalité une diversité génétique. Les sept groupes de complémentation et la variante XP se distinguent par des caractéristiques symptomatiques et évolutives spécifiques.

Une façon de caractériser les groupes de complémentation est de mesurer la synthèse d'ADN non programmée. Il s'agit de la quantité d'ADN synthétisée alors que la cellule ne subit pas de réplication de l'ADN pendant la phase S. La quantité d'ADN produite représente l'activité de réparation par excision des nucléotides. À l'exception du groupe variant, tous les groupes de complémentation du Xeroderma Pigmentosum montrent significativement moins de synthèse d'ADN non programmée que les cellules normales.

1. Xeroderma Pigmentosum groupe de complémentation A :

Le groupe de complémentation A du Xeroderma Pigmentosum (XPA) présente la déficience la plus sévère dans la réparation par excision des nucléotides parmi tous les groupes de complémentation. Les cellules des individus atteints de XPA montrent peu ou pas de synthèse d'ADN non programmée après irradiation aux UV. Les patients de ce groupe ont généralement un cancer de la peau sévère et des symptômes neurologiques graves, incluant une microcéphalie, une détérioration mentale progressive, une ataxie, des réflexes anormaux et une surdité sensorielle.

2. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation B :

Le groupe de complémentation B (XPB) représente une forme rare de Xeroderma Pigmentosum, comprenant seulement trois patients appartenant à une famille en Europe et une autre aux États-Unis. Les individus atteints de XPB ne présentent que 10 % du niveau normal de synthèse d'ADN non programmée. Il existe une hétérogénéité clinique considérable entre les deux familles. La famille européenne présente un phénotype léger tandis que le patient des États-Unis

présente une forme sévère de la maladie se manifestant précocement. Fait intéressant, les trois patients présentent des symptômes du syndrome de Cockayne et de la forme photosensible de la trichothiodystrophie.

Le rôle du XPB à la fois dans l'initiation de la transcription et dans la réparation par excision des nucléotides explique la large gamme clinique rencontrée dans XPB. Les symptômes du syndrome de Cockayne et de la forme photosensible de la trichothiodystrophie peuvent s'expliquer par le défaut dans la transcription, tandis que le taux accru de cancer de la peau est causé par le défaut dans la réparation par excision des nucléotides. Le syndrome de Cockayne se caractérise par une neurodysmyélinisation. On pense que la faible expression du gène de la myéline est causée par la diminution de l'activité hélicase de XPB. Dans la trichothiodystrophie, les cheveux cassants, le nanisme et une anomalie du développement sexuel sont dus à une faible expression des protéines riches en cystéine de la matrice, des gènes de détermination de la croissance et de la β -tubuline respectivement. Le taux accru de cancer de la peau peut être attribué aux mutations de l'ADN résultant de lésions induites par les UVB non réparées.

3. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation C:

Le groupe de complémentation C du Xeroderma Pigmentosum (XPC) représente l'un des plus grands groupes de complémentation à l'échelle mondiale.

En général, les individus de ce groupe ne présentent que 15 à 30 % du niveau de synthèse d'ADN dans les cellules normales.

Les dysfonctionnements neurologiques sont rares dans XPC, ce qui souligne le rôle joué par la réparation couplée à la transcription dans la neurodysmyélinisation.

4. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation D:

Le groupe de complémentation D (XPD) représente environ 20 % des cas de Xeroderma Pigmentosum dans le monde. Les cellules des patients atteints de XPD démontrent généralement de 15 à 30 % du niveau de réparation par excision des nucléotides rencontré dans les cellules normales. Il s'agit d'un groupe cliniquement hétérogène dans lequel plusieurs patients présentent des degrés variables de dysfonctionnement neurologique, de syndrome de Cockayne et de la forme photosensible de la trichothiodystrophie, tandis que d'autres n'ont que des cancers de la peau. Cette grande diversité clinique indique que le produit génique XPD a une fonction pléiotropique. En effet, comme le produit génique XPB, le produit génique XPD est un composant du facteur de transcription basal TFIIH/BTF2 et joue des rôles à la fois dans la transcription et dans la réparation par excision des nucléotides. En outre, comme dans le cas de XPB, on pense que les symptômes de dysfonctionnement neurologique, de syndrome de Cockayne et de la forme photosensible de la trichothiodystrophie dans XPD sont causés par le défaut de transcription, tandis que l'augmentation du taux de cancer de la peau est due à la déficience dans la réparation par excision des nucléotides. De plus, les phénotypes cliniques de XPB et XPD sont similaires. La principale différence entre les deux groupes de complémentation semble être la direction dans laquelle l'hélicase opère.

La protéine XPD se lie de manière stable à l'ADN endommagé, montrant une préférence pour la liaison avec les photoproduits (6-4). XPD ne présente aucune préférence de liaison pour les dommages à l'ADN type Carboxypeptidase D. De manière intéressante, chez certains patients présentant une combinaison de la forme photosensible de la trichothiodystrophie et de Xeroderma Pigmentosum, seul le retrait des photoproduits (6-4) est affecté ; le retrait des Carboxypeptidase D est normal.

5. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation E:

Le groupe de complémentation E (XPE) est une forme relativement rare de xeroderma pigmentosum caractérisée par une sensibilité modérée au soleil et des déficiences neurologiques légères. Le phénotype clinique léger est corrélé avec le taux observé de réparation par excision des nucléotides, soit 50 % du taux dans les cellules normales. La protéine XPE se lie spécifiquement aux dommages de l'ADN; cependant, elle se lie à différents types de dommages de l'ADN avec des affinités différentes. La XPE se lie aux photoproduits (6-4) avec une affinité 30 fois plus grande et aux Carboxypeptidase D avec une affinité trois fois plus grande qu'elle ne se lie à l'ADN non endommagé.

6. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation F:

Le groupe de complémentation F (XPF) comprend des individus présentant une sensibilité modérée au soleil, une faible incidence de cancer de la peau et aucune déficience neurologique. Le niveau de réparation par excision des nucléotides est de 15 à 30 % de celui des cellules normales. La plupart des individus de ce groupe sont japonais.

7. Xeroderma pigmentosum groupe de complémentation G :

Le groupe de complémentation G (XPG) ne compte que peu de patients, dont deux présentent également le syndrome de Cockayne. Le fait que certains patients présentent des symptômes du syndrome de Cockayne suggère que le produit génique XPG joue probablement un rôle dans la transcription ainsi que dans la réparation par excision des nucléotides. Les cellules des patients XPG ne présentent que 10 % du niveau normal de synthèse d'ADN non programmée.

8. Xeroderma pigmentosum variant (XP variant) :

Le groupe de complémentation variant (XPV) représente le deuxième plus grand sous-groupe du Xeroderma Pigmentosum, comprenant au moins 130 individus dans le monde. Les personnes atteintes de XPV ne présentent pas d'anomalies neurologiques et présentent une maladie cutanée allant de légère à sévère.

XI. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS :

Le tableau ci-dessous résume les principaux diagnostics différentiels de Xeroderma Pigmentosum [232].

Tableau 4 : Diagnostics différentiels du Xeroderma Pigmentosum [232]

Diagnostic différentiel	Gène impliqué	Caractéristiques cliniques
Dyschromatose symétrique héréditaire	<i>ADAR</i>	Taches de rousseur sur les zones photoexposées et non photoexposées (dos des mains et des pieds, plis du coude et creux poplité), association de lésions dépigmentées, absence de photophobie ou de photosensibilité.
Protoporphyririe érythropoïétique	<i>FECH</i>	Erythème et œdème lors de l'exposition solaire, importance de la topographie sur le dos des mains.
Syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS)	<i>ERCC2, ERCC5, ERCC6</i>	Altération neurologique progressive caractérisée par une microcéphalie, des calcifications intracrâniennes et un retard de croissance Lésions oculaires : microcornée, cataracte, dystrophie rétinienne Photosensibilité
Syndrome de Cockayne (CS)	<i>ERCC6, ERCC8</i>	Apparition des signes cliniques durant les deux premières années de vie : altération progressive de la vision (dystrophie rétinienne et cataracte), de l'audition et du fonctionnement du SNC et du SNP Photosensibilité
Trichothiodystrophie(s) (TTD)	<i>ERCC3, ERCC2, GTF2H5, MPLKIP, GTF2E2</i>	Phénotypes variables incluant une photosensibilité, une ichtyose, des cheveux cassants, une déficience intellectuelle, une petite taille, une microcéphalie, une dysmyélinisation cérébrale, une dystrophie rétinienne, une cataracte précoce et une micrognathie
Complexe XP/CS	<i>ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5</i>	Taches de rousseur sur le visage, cancers cutanés précoces, déficience intellectuelle, spasticité, petite taille, hypogonadisme Absence de dysplasie squelettique Prédominance de la démyélinisation du SNP et du SNC
Syndrome de sensibilité aux UV	<i>ERCC6, ERCC8, UVSSA</i>	Photosensibilité modérée, lésions pigmentaires ou lésions du SNC
Syndrome de Rothmund-Thomson	<i>RECQL4, ANAPC1</i>	Apparition précoce d'une poikilodermie avec une photosensibilité, une cataracte, des anomalies osseuses (petite taille) et une incidence anormalement élevée de cancers cutanés et extra-cutanés (notamment ostéosarcome)
Maladie de Hartnup	<i>SLC6A19</i>	Photosensibilité cutanée, ataxie cérébelleuse, déficience intellectuelle, psychose, diarrhée. Pas d'augmentation de l'incidence des cancers cutanés

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie compliquée et difficile du fait de sa prise en charge qui demande l'intervention de plusieurs acteurs et un suivi médical, psychologique et social étroit et rapproché [233]. La prise en charge thérapeutique est une prise en charge globale qui dépendra du stade de la maladie, mais sera avant tout préventive [177]. Malheureusement, jusqu'à l'heure d'aujourd'hui on ne dispose pas d'un traitement curatif de la maladie à part l'éviction des UV ; on demandera alors aux patients de mener un mode de vie nocturne et éviter l'exposition prolongé au soleil, chose qui est dure et difficile à réaliser, sans omettre de citer ses répercussions psychologiques, d'où l'importance et la nécessité extrême d'un soutien psychologique [234]. Le volet psychologique détient un rôle majeur dans la gestion de cette pathologie, d'où l'intérêt d'un grand soutien psychologique [6]. Ce volet est une fusion de différents acteurs : médecin psychiatre, psychologue, assistant social et sans omettre de parler des associations qui visent à sensibiliser et à expliquer aux patients et à leurs parents la nature de la maladie, à leurs faciliter l'accès aux moyens de photoprotection, à veiller à leur insertion mais surtout fluidifier leur prise en charge dans les structures adéquates [6]. Les autres aspects du traitement porteront sur le traitement des conséquences de la XP, et surtout des lésions précancéreuses et cancers cutanés [114].

1. Diagnostic précoce de la maladie :

Le premier volet dans le traitement de la XP est de diagnostiquer la pathologie dès l'apparition des premiers symptômes : photophobie, érythème persistant et dyschromie ; afin de mettre en route une photoprotection adéquate qui ralentira l'évolution de la maladie et donc l'évitement de toutes sortes de complications de la maladie [233]. Il faut aussi être prudent et vigilant avec les familles à risque et ce grâce à une surveillance régulière de ces derniers.

2. Éducation thérapeutique :

La pierre angulaire du traitement de la XP est l'éducation thérapeutique qui permettra aux patients de comprendre l'utilité de la photoprotection dans la prévention des complications de la maladie [235]. Elle reposera aussi sur l'explication de la maladie, ses conséquences et l'apprentissage des mesures de photoprotection grâce à une participation active des patients et de leurs familles [177]. Elle doit être initiée dès la première consultation et renforcée au cours des suivantes en évaluant à chaque fois les connaissances des patients sur le sujet [177].

3. Photoprotection :

La meilleure manière de retarder les manifestations du cancer chez les patients atteints de XP est d'éviter et de se protéger du soleil. Cette protection contre les rayons UV implique de ne pas pratiquer d'activités extérieures pendant la journée, de porter des lunettes de soleil, un chapeau avec protection pour le cou, des vêtements en laine, et d'utiliser un écran solaire avec un facteur de protection solaire (SPF) élevé [108, 114]. Lorsque les familles en ont les moyens, les fenêtres peuvent être couvertes de dispositifs absorbant les rayons UV du soleil [236, 237]. La disponibilité de crèmes solaires à haut SPF peut améliorer les conditions de vie de ces patients [114, 237]. Les bloqueurs physiques (également appelés filtres inorganiques) agissent comme un écran protecteur de la peau, tandis que les absorbeurs chimiques (également appelés filtres organiques) absorbent les rayonnements UVA et UVB [114, 238]. De plus, les écrans solaires physiques contiennent des éléments tels que le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc, l'oxyde ferrique rouge, le talc, les nanoparticules (NPs) et le kaolin, qui exercent leurs fonctions par la dispersion et la réflexion des rayons UV, des rayons infrarouges (IRRs) et de la lumière visible [114, 239]. Les lotions solaires chimiques fonctionnent en absorbant les rayonnements UV et contiennent souvent une combinaison d'ingrédients pour assurer une couverture contre les UVB ou les UVA ou contre les deux. Par exemple, les aminobenzoates absorbent sélectivement les UVB, tandis que les benzophénones sont capables d'absorber sélectivement les UVA [114, 234]. Les écrans solaires chimiques sont efficaces pour protéger complètement la peau des UVB, mais pas des UVA [114, 240]. Pour obtenir une

protection complète quotidienne contre les UV, les patients atteints de XP doivent suivre un programme de traitement strict, qui dépend du temps moyen de protection exercé par les écrans solaires commerciaux. Les dermatologues recommandent une première couverture totale le matin, suivie de réapplications toutes les 2/3 heures sur les zones exposées aux UV, en utilisant jusqu'à 30 spf et un écran solaire qui comprend des bloqueurs UVA et UVB [114, 236]. De plus, le coût, la facilité d'application et le confort cutané après l'application sont des conditions que les cliniciens prennent en considération pour définir un écran solaire comme adapté aux patients atteints de XP [114, 241, 241].



Figure 57 : Exemple d'une photoprotection (Contre les rayons UV) [241].

4. Vitamine D:

Bien que l'évitement total de l'exposition au soleil soit indubitablement bénéfique pour retarder le cancer de la peau, il est également accompagné d'une carence en vitamine D [243]. La quantité de vitamine D nécessaire par le corps humain est estimée à 1000 UI/jour. Une faible consommation de vitamine D contribue aux maladies osseuses et à la déminéralisation, aux fractures, à l'hypertension, à la sclérose en plaques, et aussi à la dépression [243]. En revanche, des concentrations sériques plus élevées de 25(OH)D3 (métabolite actif de la vitamine D) sont associées à des taux plus faibles de certains types de cancer comme le cancer du sein, de l'ovaire et de la prostate [244]. Dans la population générale, l'apport quotidien en vitamine D est d'environ 200 UI. En présence de lumière du soleil, le corps humain est capable de synthétiser les 800 UI restantes par une réaction photochimique. Chez les patients atteints de XP soumis à une protection stricte contre les rayons du soleil, les niveaux circulants de 25(OH)D3 sont diminués par rapport aux personnes normalement exposées au soleil. Pour prévenir la carence, les patients peuvent alors recevoir une source externe de vitamine D (50 000 UI une fois par mois, par voie orale) [243].

5. Autres traitements préventifs :

a. Les rétinoïdes :

La chimioprévention des cancers de la peau peut être réalisée en utilisant de l'isotrétinoïne orale à haute dose (2 mg/kg/jour), également connue sous le nom d'acide 13cis-rétinoïque. Cela peut aider à réduire le nombre de tumeurs cutanées [245, 246]. Cependant, l'utilisation de cette forme de traitement peut entraîner divers effets indésirables tels que la photosensibilité, les douleurs musculaires et articulaires, la sécheresse buccale et oculaire, la desquamation de la paume et de la plante des pieds, la perte de cheveux, entre autres. Par conséquent, elle ne devrait être réservée qu'aux patients gravement touchés ayant un nombre élevé de nouvelles tumeurs cutanées [245, 246]. Certains patients peuvent toutefois tolérer des doses intermédiaires (1 mg/kg/jour) ou même des doses plus faibles (0,5 mg/kg/jour) avec moins d'effets secondaires [245]. L'utilisation historique de l'acitrétine à des fins de chimioprévention présente également des

inconvenients, notamment sa longue demi-vie s'il est estérifié en étrétinate, ce qui le rend suboptimal pour les femmes en âge de procréer [246].

b. Lasers et thérapie photo dynamique :

La rénovation au laser du visage entier et la thérapie photodynamique (PDT) peuvent être utilisées comme mesures préventives chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum (XP). Des études antérieures ont démontré que les traitements au laser réduisent l'incidence des cancers de la peau non mélanome. La PDT est moins invasive, présente moins d'effets secondaires et ne nuit pas aux tissus normaux environnants. Elle utilise un agent photosensibilisant qui, après activation par la lumière, détruit les cellules cancéreuses. Bien que le photofrin ait été précédemment utilisé comme photosensibilisant, l'ALA est recommandée pour les patients atteints de XP en raison de ses effets secondaires réduits. L'ALA, précurseur du photosensibilisant endogène protoporphyrine IX, est utilisée pour traiter le carcinome épidermoïde (CE) chez les patients atteints de XP avec une lumière rouge et bleue (417–432 nm). Hong et al. ont traité les tumeurs d'une fille de 12 ans atteinte de XP avec une thérapie au laser au dioxyde de carbone combinée à la PDT. Cependant, une étude a montré que le traitement des CE sur la paupière, la conjonctive et la cornée avec un photosensibilisant dérivé du sel de sodium de l'hématoporphyrine a entraîné une incidence plus élevée de développement de CE, remettant ainsi son efficacité en question [108, 114].

6. Prise en charge des complications cutanées :

a. Détection des lésions cancéreuses et précancéreuses :

Un suivi médical régulier tout au long de la vie est essentiel, adapté en fonction de la nature et de la gravité de la maladie, ainsi que du traitement suivi. En moyenne, deux contrôles par an sont recommandés. Dans les cas avancés de la maladie, surtout chez les patients mal protégés, des consultations plus fréquentes sont nécessaires. Ce suivi est assuré par l'examen physique complet, l'examen à la loupe et au dermoscope. Il est crucial d'impliquer et de former les patients et leurs familles à la détection de lésions suspectes. Le médecin traitant doit encourager l'auto-examen régulier, parfois en utilisant des photos pour suivre l'évolution de la maladie. Il faut aussi veiller à ce que le patient et son entourage soient informés des avancées thérapeutiques mais aussi à surveiller et détecter toutes les lésions à risque [247].

b. Traitement des lésions cancéreuses et précancéreuses :

i. Traitement des kératoses solaires :

Les kératoses solaires, précurseurs des carcinomes, nécessitent une élimination. Différentes techniques sont utilisées, notamment l'électrocoagulation, la chirurgie, la cryothérapie, la photothérapie dynamique, l'acitrétine, le 5-fluorouracil topique, l'imiquimod topique, le peeling, la dermabrasion et le resurfacing au laser CO2 fractionné . En cas de prolifération importante, un traitement court à l'acitrétine ou à l'imiquimod topique suivi de cryothérapie ou d'électrocoagulation peut être envisagé [248].

ii. Traitement des kératoacanthomes :

Les kératoacanthomes, fréquents dans le XP, peuvent être confondus avec des carcinomes squameux cutanés. La chirurgie, la cryochirurgie et l'acitrétine sont des options. La bléomycine est également intéressante, surtout pour les tumeurs volumineuses [249].

iii. Traitement des tumeurs cutanées épithéliales (CE, CBC) :

- Chirurgie : Les carcinomes basocellulaires (CBC) sont les plus courants et sont généralement facilement excisables. La cryochirurgie est une alternative conservatrice. Pour les carcinomes spinocellulaires (CE), la chirurgie est le traitement de choix mais doit être conservatrice en raison de leur multiplicité. L'association de bléomycine à la cryochirurgie est privilégiée pour les CE des lèvres [250].
- Chimiothérapie : Indiquée pour les CE avancés ou métastatiques inopérables, mais avec prudence en raison de la sensibilité particulière des cellules XP [8].
- Radiothérapie : Dernier recours en cas d'échec des autres traitements, mais peut entraîner des séquelles graves [203].

iv. Traitement des mélanomes :

La chirurgie est le traitement principal, avec des règles d'exérèse similaires à celles de la population générale du fait de son évolution lente. Le suivi des patients atteints de XP et des mélanomes doit être étroit, de même que pour les membres de la famille présentant la maladie [203].

c. Autres traitements des lésions cancéreuses et précancéreuses :

i. Thérapie immunologique :

Les thérapies immunologiques représentent de nouvelles approches prometteuses dans le traitement systémique et potentiellement dans la prévention des cancers épithéliaux et des mélanomes chez les individus atteints de XP. Ce type de traitement est particulièrement attrayant car aucun effet secondaire significatif compromettant la poursuite du traitement n'a été observé lors de son utilisation [108].

ii. Utilisation de l'endonucléase V :

L'application d'une enzyme du système NER (endonucléase V du bactériophage T4, encapsulée dans des liposomes sous forme de lotion appelée "T4N5") a été envisagée pour prévenir le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses chez les patients atteints de XP. Cependant, les bénéfices de ce traitement se sont révélés insuffisants. De plus, en raison de la thermolabilité de cette enzyme, ce produit a été abandonné [234].

7. Prise en charge des complications ophtalmologiques :

Les examens ophtalmologiques doivent être effectués au moins une fois par an, car la perte de vision due à une irritation chronique et aux tumeurs du segment antérieur est fréquente. Les gouttes ophtalmiques de méthylcellulose et les lentilles de contact souples protectrices contre les UV peuvent être utilisées pour maintenir la cornée humide et protéger contre les effets nocifs de la kératite sèche. De plus, les lentilles de contact souples protectrices contre les UV peuvent protéger contre les traumatismes mécaniques chez les patients présentant des paupières déformées. Un suivi régulier par un ophtalmologiste tous les 3 à 6 mois est recommandé pour les patients atteints de XP [234]. La greffe de cornée peut être utilisée pour restaurer la vision chez les patients atteints de kératite sévère avec opacité cornéenne [234]. La résection chirurgicale et la cryothérapie peropératoire sont les traitements traditionnels pour la néoplasie squameuse de la surface oculaire. Les événements indésirables associés à la résection chirurgicale comprennent des cicatrices conjonctivales, une déficience des cellules souches et une récurrence due à une résection insuffisante de la néoplasie. Des études récentes ont montré l'utilisation réussie de l'injection sous-conjonctivale d'IFN α 2b au site des lésions avec des cycles topiques de gouttes ophtalmiques de mitomycine C pour le traitement primaire ou adjuvant de la néoplasie squameuse de la surface oculaire [234]. Les gouttes ophtalmiques d'IFN α 2b et les gouttes ophtalmiques de 5-fluorouracile ont également été utilisées avec succès pour le traitement de la néoplasie squameuse de la surface oculaire avec des résultats comparables [234]. En cas de kératite grave ou d'opacification cornéenne, la greffe de cornée peut être envisagée, mais elle est associée à un risque accru d'échec et de développement de néoplasies cutanées en raison des traitements immunosuppresseurs [9].

8. Prise en charge des complications neurologiques et ORL :

Le traitement des différentes manifestations neurologiques est principalement symptomatique, car il n'existe pas de traitement préventif spécifique. Cependant, il est crucial de maintenir un suivi neurologique régulier, car les atteintes neurologiques, bien que rares, peuvent se développer de manière insidieuse et présenter divers tableaux cliniques, y compris des tumeurs cérébrales primitives signalées. Un examen neurologique initial est recommandé pour tous les patients atteints de XP, suivi de contrôles périodiques adaptés à chaque cas. Des examens plus approfondis, tels que la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'électroencéphalogramme, les potentiels évoqués, l'électromyogramme et la biopsie neuromusculaire, peuvent être envisagés en fonction de la situation individuelle [251]. Des tests auditifs réguliers sont également essentiels pour détecter précocement toute perte auditive et permettre une intervention précoce si nécessaire [252]. Il n'existe pas de traitement spécifique pour les manifestations neurologiques du XP. Les traitements seront donc symptomatiques et adaptés aux différentes atteintes neurologiques rencontrées [251].

XIII. LE SUIVI ET ÉVOLUTION :

Le suivi des patients atteints de XP comprend plusieurs aspects importants. Il inclut la surveillance régulière des complications potentielles, l'évaluation de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance des traitements prescrits. De plus, il est crucial d'accompagner le patient et sa famille pour gérer l'impact quotidien de la maladie et de poursuivre l'éducation thérapeutique.

Le suivi inclut également un soutien dans la planification d'un projet de grossesse, avec un conseil génétique et un diagnostic anténatal. Informer les patients sur les avancées scientifiques et les nouvelles approches thérapeutiques fait également partie intégrante du suivi.

Pour atteindre ces objectifs, une bonne concertation entre les spécialistes et le médecin traitant est essentielle. Le suivi est également médico-social, impliquant des professionnels comme les assistantes sociales, les médecins du travail et les médecins scolaires.

Les entretiens sociaux jouent un rôle crucial en aidant à comprendre les défis et les obstacles rencontrés par les patients et leurs familles face à cette maladie chronique, ainsi que leur relation avec les professionnels de santé.

Ces recommandations sont celles du Protocole National de Diagnostic et de Soins du Xeroderma Pigmentosum selon la Haute Autorité de Santé publiée en septembre 2021 [253].

1. Suivi d'ordre médical :

a. Les consultations dermatologiques :

Il est recommandé d'encourager les patients à consulter un dermatologue tous les 3 à 6 mois en l'absence de complication. La peau exposée au soleil et aux UV doit être soigneusement examinée afin de détecter précocement l'apparition de lésions précancéreuses ou cancéreuses et de proposer un traitement adapté. Une surveillance par dermoscope est associée selon l'examen clinique. Informer et éduquer le patient à l'autosurveillance entre les consultations permettra de détecter les lésions suspectes le plus tôt possible. Des photographies peuvent être prises par le patient dans ce but, et elles aideront aussi le dermatologue dans le dépistage précoce. Pour les malades ayant été traités pour un cancer cutané, la surveillance régulière comprend en complément le dépistage précoce d'une éventuelle rechute locale ou ganglionnaire régionale, qui doit faire l'objet d'un traitement approprié.

b. Les consultations ophtalmologiques :

La fréquence de la surveillance ophtalmologique dépendra essentiellement de l'atteinte oculaire et sera adaptée à chaque patient. Il est recommandé un suivi ophtalmologique par un spécialiste ayant connaissance de la pathologie au minimum tous les ans en l'absence de problème spécifique. Si le patient présente une atteinte grave (comme des conjonctives remaniées ou un cancer oculaire), le suivi sera plus fréquent et sera assuré dans un centre spécialisé. Des examens d'imagerie tels que l'échographie oculaire, l'IRM et le scanner seront utiles dans le bilan d'extension des lésions tumorales et la détection d'éventuelles récurrences.

c. Les consultations neurologiques et ORL :

Un examen neurologique initial est recommandé pour tous les patients atteints de XP. Les difficultés scolaires chez ces patients justifient également un suivi neurologique.

Les patients présentant des troubles neurologiques appartiennent principalement aux groupes A, B, D et G, et nécessitent un suivi neurologique et ORL régulier.

Des tests auditifs réguliers sont également recommandés pour anticiper toute perte auditive et appareiller les enfants dès que nécessaire.

d. Les consultations endocriniennes:

La surveillance de la fonction thyroïdienne repose sur l'examen clinique visant à détecter un goitre, souvent multinodulaire, ainsi que des adénopathies cervicales. Les recommandations actuelles suggèrent de réaliser une première échographie thyroïdienne à l'âge de 10 ans, suivie d'un suivi annuel. Des examens plus fréquents pourraient être nécessaires en cas de surveillance d'un nodule thyroïdien suspect.

e. Les consultations gynécologiques :

Un suivi gynécologique régulier annuel est souhaitable chez les patientes, si possible dans un centre de référence. Ce suivi est d'autant plus important chez les patientes atteintes de XPC qui semblent présenter un risque surélevé d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et chez qui des cas de cancers gynécologiques ont été décrits.

f. Les consultations de génétique et de conseil génétique :

Avant tout projet de grossesse, il est recommandé aux patients d'en informer leur équipe soignante. Une consultation de conseil génétique pourra être proposée au couple. Chez la femme, la grossesse pourra être programmée en collaboration avec son équipe soignante. Certains traitements impliqués dans la prise en charge des complications du XP peuvent être tératogènes et nécessiteront une adaptation. Une consultation préconceptionnelle devra être proposée.

2. Suivi psychologique :

La prise en charge psychologique des patients atteints de XP et de leur famille, y compris les parents et les frères et sœurs, revêt une importance capitale. Le diagnostic de XP restreint les activités en plein air pendant les heures ensoleillées et nécessite des adaptations significatives de l'environnement pour les activités en intérieur, ce qui peut engendrer un sentiment d'exclusion sociale. Il est essentiel que les patients vivent dans un environnement adapté à leurs besoins spécifiques.

Pour les parents, l'annonce du diagnostic peut être une étape particulièrement difficile, souvent accompagnée d'un sentiment de culpabilité lié à la transmission de la maladie. Ils doivent ensuite trouver un équilibre entre la mise en place de mesures préventives adaptées et une attitude de soutien sans être excessivement protecteurs envers leur enfant, tout en veillant à ne pas négliger les besoins de leurs autres enfants. Les caractéristiques cliniques de la maladie, ainsi que les interventions thérapeutiques et leurs effets secondaires, justifient pleinement un suivi et un soutien psychologique pour les patients et leur entourage.

Pour les enfants et les adultes atteints de la maladie, un soutien psychologique peut être précieux pour apprendre à gérer leur situation, à accepter les défis de leur vie différente et contraignante, et à surmonter les moments de déni ou de rébellion, notamment à l'adolescence. Des évaluations psychologiques régulières permettent également de détecter rapidement tout signe de trouble dépressif et d'intervenir en conséquence.

XIV. PRONOSTIC :

Le pronostic demeure généralement sombre pour les personnes atteintes de Xeroderma Pigmentosum (XP). Une surveillance régulière et continue est essentielle, car le risque de développer des cancers cutanés augmente avec l'âge et l'exposition cumulative aux rayons ultraviolets (UV). La fonction visuelle est souvent compromise à long terme, tandis que les atteintes neurologiques s'aggravent progressivement, sans possibilité de prévention dans l'état actuel des connaissances médicales. Les conséquences esthétiques de l'état cutané affecté et les répercussions psychologiques qui en découlent sont significatives. Les interventions chirurgicales répétées peuvent entraîner de nombreuses complications fonctionnelles. La survie est principalement déterminée par le contrôle des tumeurs cutanées et muqueuses, ainsi que par la progression de la cachexie qui peut se développer [3].

Pour la plupart des patients, en dehors de ceux présentant la forme variante, la survie dépasse rarement l'âge de 20 ans. Toutefois, une amélioration de la qualité de vie peut être envisagée en adoptant un mode de vie prudent, évitant l'exposition directe au soleil et en utilisant des mesures de protection solaire lors des sorties en extérieur [8].

XV. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC ANTENATAL:

Le conseil génétique est une consultation spécialisée assurée par des médecins généticiens et il représente un acte de médecine préventive par excellence [8]. Il a pour but d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie ou d'une malformation dans la descendance d'un couple, chez les apparentés d'un sujet atteint ou dans une population à risque.

Bien que l'identification des porteurs sains au sein des familles à risque soit souhaitable, elle est malheureusement limitée aux cas de XPA et XPC en dehors des environnements de recherche spécialisés. Établir un arbre généalogique et effectuer des dépistages systématiques au sein de la famille peuvent aider à détecter de nouveaux cas dans les familles à risque [8].

1. Les risques de transmission :

Chaque individu hérite deux copies de chaque gène, une de son père et une de sa mère. Le XP se transmet selon un mode autosomique récessif, ce qui signifie que les individus atteints possèdent deux copies du gène défectueux (muté), une héritée de chaque parent [8].

a. Les couples à risque de transmission $\frac{1}{4}$:

Dans ce contexte, les deux parents sont des porteurs hétérozygotes, ce qui signifie qu'ils sont asymptomatiques et qu'ils possèdent chacun une copie normale et une copie mutée du gène responsable du Xeroderma Pigmentosum (XP). Dans la plupart des cas, ces couples ont déjà eu un enfant atteint de XP lors d'une grossesse précédente. Parfois, ils sont identifiés à la suite d'un dépistage effectué dans les familles où un enfant atteint a été diagnostiqué, ce qui déclenche une recherche des hétérozygotes chez les membres de la famille.

À chaque grossesse, le risque pour ce couple d'avoir un enfant atteint de XP est de 25%. De plus, il y a 50% de chances que l'enfant soit un porteur hétérozygote asymptomatique et 25% de chances qu'il soit totalement sain et non porteur de la mutation (homozygote sain).

Lors d'une consultation de conseil génétique, les familles atteintes de XP recevront des informations détaillées sur la maladie, sur le risque de récurrence à chaque grossesse, et la possibilité de bénéficier d'un diagnostic prénatal sera proposée s'ils le souhaitent. Étant donné la gravité de la maladie et l'absence de traitement efficace, le diagnostic prénatal est souvent recommandé pour les couples à risque, notamment ceux ayant déjà un enfant atteint de XP ou un cas dans la fratrie. Il peut être réalisé par amniocentèse ou biopsie de trophoblaste chez le fœtus. De plus, le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) peut également être une option pour les familles dont les mutations pathogènes ont été identifiées [8].

b. Les couples à risque de transmission ½ :

Les descendants d'un individu atteint de Xeroderma Pigmentosum (XP) sont inévitablement porteurs hétérozygotes d'une mutation responsable de la maladie. Ces individus porteurs ne présentent généralement aucun symptôme clinique. Lorsqu'un individu atteint de XP se reproduit avec un individu porteur sain (hétérozygote pour XP et cliniquement normal), leurs descendants ont une probabilité de ½ d'hériter du XP. Cette situation est particulièrement observée dans les populations présentant une mutation fondatrice ou un taux élevé de consanguinité [8].

2. La détection des porteurs hétérozygotes sains :

La réalisation des tests de génétique moléculaire pour identifier les porteurs parmi les membres de la famille à risque est facile pour certaines mutations de gènes associées au XP, surtout si ces mutations ont déjà été identifiées dans la famille. De plus, le dépistage des porteurs pour les partenaires d'individus déjà confirmés comme porteurs est également envisageable pour certains gènes impliqués dans le XP.

Cependant, pour les gènes où les tests ne sont pas disponibles en laboratoire de routine, des options de dépistage personnalisé peuvent être proposées par des laboratoires spécialisés [8, 167].

Il est primordial d'effectuer la détermination du risque génétique, de clarifier le statut de porteur et de discuter de la disponibilité du dépistage prénatal avant toute grossesse. Le conseil génétique doit être complet, en examinant les risques potentiels pour l'enfant à naître et en discutant des options de reproduction, surtout pour les jeunes adultes touchés, porteurs ou à risque de porter la mutation [8].

3. Le diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal est un acte de médecine prédictive. Il s'agit de l'ensemble des techniques permettant de dépister un utéro la présence d'anomalies foetales ou de maladies géniques ou chromosomiques. Il doit être toujours précédé d'une consultation de conseil génétique et nécessite l'accord des deux parents. Ce diagnostic peut être effectué dès la dixième semaine de grossesse en réalisant une analyse d'uridine dépendante sur des échantillons obtenus par amniocentèse ou biopsie de trophoblaste chez le fœtus. Bien que les techniques utilisées soient relativement simples, les résultats peuvent prendre du temps à être obtenus et il existe un risque d'erreur significatif, surtout en cas de taux élevé d'UDS. Par ailleurs, il est à noter que peu de laboratoires dans le monde pratiquent ce type de diagnostic [8].

4. Le diagnostic préimplantatoire :

Pour les familles où des mutations génétiques pathogènes ont été identifiées, le diagnostic préimplantatoire génétique (DPG) peut être une option envisagée. Cette technique implique l'analyse des cellules embryonnaires avant leur implantation dans l'utérus. Après fécondation in vitro, l'ADN de quelques cellules embryonnaires au stade de blastocyste (composé de 6 à 10 cellules) est examiné. Seuls les blastocystes exempts de mutations sont sélectionnés pour l'implantation ultérieure dans l'utérus [8, 254].

5. La réduction du nombre de nouveaux cas :

Pour réduire le nombre de nouveaux cas de la maladie, certaines mesures [8] peuvent être prises :

- Offrir des conseils génétiques et décourager les mariages entre apparentés.
- Effectuer des tests de génotypage chez les patients et identifier les porteurs sains dans la population à risque.

XVI. ROLE DES ASSOCIATIONS DE MALADES :

La prise en charge des personnes atteintes de XP dans les pays occidentaux est grandement facilitée par des associations dédiées [255]. Ces associations ont pour mission d'éduquer les patients et leur famille sur la maladie afin de mieux la comprendre et d'accepter les mesures préventives et le mode de vie strict qui en découle. Elles offrent également un soutien moral et financier aux patients et à leur famille, les aidant à s'adapter dans leur vie familiale, professionnelle et surtout scolaire, car l'éducation reste essentielle pour l'intégration sociale de ces enfants touchés par la maladie. Malheureusement, de telles associations sont encore peu développées dans notre pays, tout comme le système éducatif qui ne prévoit pas de prise en charge spécifique pour ce type de maladie. Cependant, il est essentiel que les familles des patients se regroupent pour défendre leurs intérêts et émerger enfin de l'isolement qui les entoure.

À Marrakech et dans les régions avoisinantes, l'Association Marocaine pour le Soutien des Enfants de la Lune (AMSEL) œuvre pour fournir, sur le court terme, aux enfants atteints du XP un soutien complet, comprenant des soins médicaux et des moyens de photoprotection (masques anti UV, film de fenêtres, lunettes, gants-casquettes, vêtements contre les UV, des lampes anti UV, écrans solaires, pommades et collyres oculaires, ainsi que des sticks pour les lèvres...), une éducation sur les mesures de protection nécessaires et des actions de sensibilisation du public. Des visites régulières sont effectuées pour fournir une assistance aux familles dans leurs besoins immédiats. Sur le long terme, l'objectif est d'établir un centre spécialisé offrant un environnement sécurisé pour les enfants de la lune, avec un suivi médical et des activités adaptées à leurs besoins spécifiques. Ce centre servira également de lieu de formation et de soutien aux familles touchées.

Des mesures préventives sont mises en place, telles que la distribution régulière d'écrans solaires, de casquettes et de lunettes solaires à haute protection pour les enfants XP d'AMSEL. Certains foyers sont équipés de rideaux occultants et de films filtrant pour protéger les enfants. Des flyers explicatifs sur la maladie sont largement distribués pour sensibiliser le public, accompagnés de cartes d'affiliation personnelles pour les enfants intégrés dans l'association.

Les enfants XP AMSEL bénéficient d'un soutien social important, comprenant le transport et le logement pour les familles démunies, des visites régulières avec des cadeaux pour les enfants hospitalisés, des aides ponctuelles pour les besoins urgents des familles, et des événements récréatifs pour renforcer les liens entre les familles et offrir un soutien mutuel.

DEUXIEME PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 2 années et ayant concerné 16 patients atteints de Xeroderma Pigmentosum qui ont été adressés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour étude moléculaire des gènes impliqués dans la survenue de cette pathologie. Au cours de notre étude, les aspects moléculaires ainsi que les principaux aspects épidémiologiques et cliniques ont été étudiés.

I. DONNNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. L'âge moyen des patients au diagnostic:

Dans notre étude, l'âge moyen des patients au diagnostic de Xeroderma Pigmentosum était de 4,5 ans, avec une fourchette allant de 1 à 27 ans. Cet âge est en accord avec les résultats obtenus dans une autre série XP de CHU Mohammed VI à Marrakech [256]. Ces résultats indiquent que les patients de CHU Mohammed VI ont été diagnostiqués à un âge précoce par rapport aux séries XP de CHU Hassan II de Fès, de l'Algérie, d'Egypte et de Tanzanie (Tableau 5). La série de Hassan II de Fès présentait un âge moyen au diagnostic de 9,5-9,67 ans, allant de 1 à 33 ans [181]. La série algérienne a observé une médiane d'âge de 11 ans au diagnostic [167]. Quant à la série égyptienne, l'âge médian des patients XPC était de 10,5 ans, avec une variation de 1 mois à 32 ans [171]. D'autre part, la série XP de Tanzanie a montré une moyenne d'âge au début de la maladie de 5,4 ans, mais cette étude ne concernait que les patients pédiatriques [257].

On observe que, bien que les séries XP de CHU Mohammed VI de Marrakech aient inclus des patients de tout âge, l'âge au diagnostic était très précoce, similaire à celui de la série pédiatrique de Tanzanie. Cela est dû à la prise en charge rapide par les médecins référents ou l'association référente, ainsi qu'à la confirmation de la maladie par des tests moléculaires dans le service de génétique. Nos résultats sont particulièrement significatifs car ils montrent que l'approche suivie au sein de CHU Mohammed VI de Marrakech permet de diagnostiquer la maladie à un âge plus précoce

comparé à d'autres études, comme celles menées au CHU Hassan II de Fès, en Algérie, et en Égypte, où les âges moyens ou médians au diagnostic étaient plus élevés. Cette précocité souligne l'efficacité de notre prise en charge rapide et de la disponibilité des tests génétiques à un prix très abordable, sans oublier de citer que 75% de nos patients ont une couverture sociale, contribuant ainsi à une meilleure gestion de la maladie.

Tableau 5: La comparaison de l'âge moyen au diagnostic de la XP dans différentes séries

Pays ou Site de la série XP	Age moyen du diagnostic du XP (ans)	Référence
CHU Marrakech	4,5	Notre étude
CHU Marrakech	3	Khaldi et al. (2019) [256]
CHU Fès	9,5	Bay Bay et al. (2020) [181]
CHU Fès	9,67	Abbassi et al. (2022) [164]
Algérie	11	Bensenouci et al. (2016) [167]
Egypte	10,5	Rabie et al. (2021) [171]
Tanzanie	5,4	Salum et al. (2021) [257]

2. La fréquence selon le sexe :

Le Xeroderma Pigmentosum est une maladie autosomique récessive non liée au sexe, affectant théoriquement les deux sexes de manière égale. Dans notre étude, le sex-ratio (masculin/féminin) était de 1,66, indiquant une légère prédominance masculine. Ce ratio est légèrement supérieur par rapport à la valeur obtenue (1,36) dans une autre étude au CHU Mohammed VI de Marrakech (Tableau 6), Cependant, il est supérieur aux sex-ratios des séries XP des autres CHU du Maroc et des autres pays (Tableau 6). Cette légère variation peut être attribuée aux biais de recrutement et aux critères d'inclusion.

Tableau 6: La comparaison de sex-ratio dans différentes séries de XP

Pays ou Centre de la série XP	Nombre de patient	Sex-ratio (Masculin/Féminin)	Référence
CHU Mohammed VI - Marrakech	16	1,67	Notre étude
CHU Mohammed VI - Marrakech	52	1,36	Khaldi et al. (2019) [256]
CHU Hassan II - Fès	24	0,6	Bay Bay et al. (2020) [181]
CHU Hassan II - Fès	40	1	Abbassi et al. (2022) [164]
CHU Ibn Rochd - Casablanca	120	0,85	Moussaid et al. (2004) [161]
Algérie	19	1,1	Bensenouci et al. (2016) [167]
Egypte	36	0,71	Rabie et al. (2021) [171]
Arabie Saoudite	21	1,1	Alwatban & Binamer (2017) [258]
Japan	170	0,9	Nakano et al. (2016) [259]
Monde	830	1,16	Kraemer et al. (1987) [3]

3. La fréquence selon l'origine géographique :

La majorité de nos patients (56,25%) provenaient de la région Marrakech–Tensift–Al Haouz, avec une prédominance notable de la ville de Marrakech. En second lieu, 31% des patients venaient de la région de Souss–Massa, particulièrement de la ville d'Agadir. Cela s'explique par le fait que le service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech est le seul dans tout le sud marocain à offrir le test génétique pour le Xeroderma Pigmentosum. Ce centre de recherche est capable à l'heure actuelle d'accueillir tous les malades du sud du Maroc, assurant ainsi un diagnostic précis et rapide grâce à la disponibilité des tests génétiques. La proximité géographique de ce centre joue également un rôle crucial dans l'accessibilité et l'attractivité pour les patients de ces régions.

4. La fréquence selon le lieu de résidence (rural/urbain) :

Dans notre série, 56% des patients provenaient du milieu urbain. Nos résultats peuvent être expliqués par plusieurs facteurs : la petite taille de notre cohorte, les biais de recrutement, la mise en place récente du test génétique, ainsi que les raisons socio-économiques liées au déplacement et au coût du test. De plus, l'association de soutien aux patients et la disponibilité des tests génétiques ont joué un rôle crucial dans l'amélioration du diagnostic et du suivi. Cette dominance du milieu urbain a également été observée dans la série du CHU Hassan II de Fès à 66,67% [181], expliquée par des problèmes dans l'organisation des soins de santé. En revanche, la série du CHU Ibn Rochd de Casablanca a révélé que 87% des patients venaient du milieu rural, malgré l'éloignement et à la difficulté d'accès aux structures de soin [161].

Tableau 7 : Comparaison de la fréquence des patients XP selon l'habitat.

Milieu Série	Milieu urbain	Milieu rural	Référence
CHU Mohammed VI – Marrakech	56%	44%	Notre étude
CHU Hassan II –Fès	66,67%	33,33%	Bay Bay et al. (2020) [181]
CHU Ibn Rochd Casablanca	15%	85%	Moussaid et al. (2004) [161]

5. La fréquence selon la scolarisation :

La plupart de nos patients, représentant 62% de notre cohorte, étaient inscrits dans le système scolaire traditionnel. Cette réalité s'explique par l'absence d'un programme national adapté de scolarisation à domicile pour répondre aux besoins spécifiques des patients atteints de Xeroderma Pigmentosum. De plus, le niveau socio-économique modeste de nombreuses familles ne permet pas de mettre en œuvre efficacement une éducation en ligne, comme cela est courant dans les pays développés.

6. La fréquence selon la couverture sanitaire :

Dans notre série, 75% des patients étaient affiliés à l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) et au régime de Tiers Payant « Tadamoun », ce qui indique implicitement un niveau socio-économique bas. Ces patients ne peuvent pas couvrir tous les coûts de la photoprotection stricte et des tests génétiques nécessaires pour un diagnostic de certitude de la maladie, essentielle pour cette pathologie chronique aux conséquences lourdes, graves et coûteuses. Cependant, cette couverture sanitaire permet aux patients de différents niveaux socio-économiques d'accéder gratuitement aux tests génétiques au sein du service de génétique. Cela est particulièrement important, car dans la série du CHU Ibn Rochd de Casablanca, tous les malades provenaient de familles défavorisées, et dans la série du CHU Mohammed VI de Marrakech, 72% des patients avaient un niveau socio-économique très bas [161, 256].

II. DONNEES GENEALOGIQUES

1. La consanguinité :

Dans notre étude, 87% de nos patients étaient issus de mariages entre apparentés, un résultat qui se rapproche de la valeur 92% dans la série du CHU Ibn Rochd de Casablanca, mais cette valeur de consanguinité est légèrement supérieure de celle observée dans d'autres séries au Maroc (Tableau 8): 75–79,2% dans les deux séries de CHU Hassan II de Fès, et 68% dans une autre étude réalisée au CHU Mohammed VI de Marrakech. Nos résultats sont également comparables à ceux des pays du Maghreb, avec 94,73% dans la série d'Algérie et 100% dans la série d'Égypte (Tableau 8). D'autre part, la consanguinité des séries XP dans les pays de l'Afrique du Nord (Maroc, Algérie et Égypte) est 3 fois supérieure à celle de Népal [260] et de la moyenne calculée dans une revue à partir de de 830 patients [3], ce qui reflète des pratiques culturelles et sociales similaires dans ces régions. En revanche, les études en Amérique du Nord, Europe de l'ouest et Népal montrent des taux de consanguinité beaucoup plus bas.

Ces différences peuvent être attribuées aux variations culturelles et socio-économiques , ainsi qu'à la taille des cohortes étudiées. Dans les régions où les mariages entre apparentés sont moins fréquents, comme en Amérique du Nord, en Europe et au Népal, les taux de consanguinité sont logiquement plus bas.

La pertinence de nos résultats peut être expliquée par le fait que les mariages entre apparentés sont pratiqués depuis des siècles, constituant une part importante des unions au Maroc. Cette pratique est fortement influencée par des facteurs sociologiques, économiques, et culturels. Les prestataires de soins de santé et les généticiens considèrent généralement que l'impact global de ces mariages est négatif en termes de risques génétiques accrus pour la progéniture, en augmentant l'expression des gènes récessifs. Au Maroc, les mariages entre apparentés sont très répandus, souvent hérités des parents et influencés par des raisons sociologiques, économiques, et un contexte culturel. Ces mariages constituent un facteur de risque majeur pour l'expression des gènes du Xeroderma Pigmentosum, en augmentant l'homozygotie à divers loci génétiques. Nos

résultats soulignent donc l'importance de considérer ces facteurs culturels et génétiques dans l'analyse et la gestion de la maladie au niveau régional et national.

Tableau 8 : Comparaison des taux de consanguinité dans les différentes séries de XP

Pays ou Centre de la série XP	Taux de consanguinité	Référence
CHU Mohammed VI – Marrakech	87 %	Notre étude
CHU Mohammed VI – Marrakech	68 %	Khaldi et al. (2019) [256]
CHU Hassan II – Fès	79,2 %	Bay Bay et al. (2020) [181]
CHU Hassan II – Fès	75 %	Abbassi et al. (2022) [164]
CHU Ibn Rochd – Casablanca	92 %	Moussaid et al. (2004) [161]
Algérie	94,73 %	Bensenouci et al. (2016) [167]
Egypte	100 %	Rabie et al. (2021) [171]
Népal	27,27 %	Espi et al. (2017) [260]
Monde	31 %	Kraemer et al. (1987) [3]

2. Cas similaires dans la famille :

Dans notre série de patients atteints de Xeroderma Pigmentosum référés au service de génétique du CHU Mohamed IV, 19% des cas présentaient un antécédent familial similaire, un résultat comparable à celui observé dans la série de CHU Ibn Rochd. à Casablanca (15%) et à celui de la série égyptienne (27%) (Tableau 9) [161, 171]. En revanche, dans l'étude népalaise, ce taux était plus élevé, atteignant 41,17% [260].

Les pays du tiers monde sont souvent caractérisés par des familles nombreuses, ce qui accroît le risque d'apparition et de récurrence de maladies génétiques comme le Xeroderma Pigmentosum.

Nos résultats peuvent être expliquée par la petite taille de notre cohorte (16 patients), ainsi que par les critères stricts d'inclusion et d'exclusion appliqués dans notre étude. Cette sélection rigoureuse peut influencer les statistiques sur l'antécédent familial de la maladie, limitant potentiellement la représentation précise de sa prévalence dans la population générale.

Tableau 9 : Comparaison des taux des cas similaires dans la fratrie

Pays ou Centre de la série XP	Nombre de patient	Taux de cas similaire dans la fratrie	Référence
CHU Mohammed VI – Marrakech	16	19 %	Notre étude
CHU Ibn Rochd – Casablanca	120	15 %	Moussaid et al. (2004) [161]
Egypte	136	27 %	Rabie et al. (2021) [171]
Népal	17	41,17 %	Espi et al. (2017) [260]

III. Données cliniques :

1. Les manifestations dermatologiques :

a. Les lésions cutanées :

Dans notre série sur le Xeroderma Pigmentosum, la majorité des patients présentaient une photophobie à 93,75% et des anomalies de pigmentation à 81% des cas, avec 68,75% développant une xérodémie et des éphélides dans les zones photo-exposées, une poïkilodémie dans 50% des cas, ainsi que des télangiectasies et une kératose actinique dans 37,5% des cas. Comparativement, les résultats de la série du CHU Ibn Roch à Casablanca ont montré une photosensibilité dans 75% des cas, une photophobie dans 70,8%, des lentigines dans 58,3%, une poïkilodémie dans 25%, et des kératoses actiniques dans 66,66% (Tableau 10) [161]. En Algérie, Bensenouci et al. (2016) ont rapporté une photosensibilité, une poïkilodémie et une xérodémie chez tous les patients (100%) [167], tandis qu'en Égypte, Rabie et al. (2021) ont observé une photosensibilité chez 69,44%, une xérose cutanée chez 55,56%, des éphélides faciales chez 83,33%, et une poïkilodémie chez 66,67% [171]. Au Népal, Espi et al. (2017) ont décrit 100% de cas de xérodémie, d'éphélides, et de défaut de pigmentation, ainsi que 82,35% de kératoses actiniques [260]. En Afrique du Nord, l'étude de Soufir et al. (2010) a révélé une photosensibilité chez 100% des patients, une poïkilodémie chez 92%, une xérodémie chez 94%, une atrophie cutanée chez 77%, et des télangiectasies chez 74% [103]. Par Contre, l'analyse de 830 patients du monde entier a montré une photosensibilité chez seulement 19%, des lentigines et éphélides chez 50%, une atrophie cutanée chez 17%, et des kératoses actiniques chez 19% [3]. Ces résultats reflètent les variations géographiques et culturelles, avec une exposition solaire plus élevée dans les pays d'Afrique du Nord et au Népal par rapport au pays de l'Europe de l'ouest et de l'Amérique du Nord.

Tableau 10: Comparaison des taux des différentes lésions cutanées

Série Lésions Cutanées	Notre série	CHU Ibn Rochd- Casablanca [161]	Algérie [167]	Égypte [171]	Népal [260]	Afrique du Nord [103]	Monde [3]
Photosensibilité	93,75%	75%	100%	69,44%	-	100%	19%
Lésions d'hypo hyper pigmentation	81%	-	-	-	100%	-	-
Taches de rousseur	68,75%	58,3%	-	83,33%	100%		50%
Xérodermie	68,75%	-	100%	55,56%	100%	94%	-
Poikilodermie	50%	25%	100%	66,67%	100%	92%	-
Kératose actinique	37,5%	66,66%	-	-	82,35%	-	19%
Télangiectasies	37,5%	-	-	-	-	74%	-

b. Tumeurs cutanées :

Dans notre série d'étude, 50% des patients ont développé des tumeurs cutanées malignes, toutes étant des carcinomes épidermoïdes associés à 62,5% des cas à des carcinomes basocellulaires, sans aucun cas de mélanome. En comparaison avec les autres séries de XP (Tableau 11), l'ancienne étude de CHU Mohamed IV de Marrakech rapporte une transformation maligne chez 83% des patients, avec une moyenne de 3,5 tumeurs par patient, principalement des carcinomes épidermoïdes et basocellulaires, ainsi que des mélanomes [256]. Au CHU Ibn Rochd de Casablanca, les examens histologiques ont montré une prédominance du carcinome basocellulaire suivi du carcinome épidermoïde et du mélanome [161]. De même, au CHU Hassan II de Fès, une majorité de carcinomes basocellulaires a été observée [181]. La série népalaise a montré une prévalence élevée de carcinomes basocellulaires et épidermoïdes, avec aucun cas de mélanome [260]. En revanche, l'analyse de 830 patients du monde entier a signalé une variété de néoplasies cutanées malignes, avec un pourcentage plus élevé de mélanomes [3].

Nos résultats peuvent être expliqués par plusieurs facteurs. Le retard diagnostique, souvent jusqu'aux stades avancés des complications, ainsi que la non-conformité des patients aux mesures préventives strictes telles que la photoprotection, contribuent à une incidence élevée de cancers cutanés, en particulier de carcinomes épidermoïdes et basocellulaires. De plus, le non-respect des contrôles et des dépistages dermatologiques réguliers par les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum accentue le risque de développement de tumeurs malignes cutanées. Malgré les efforts déployés par les dermatologues, les chirurgiens plasticiens et les généticiens pour sensibiliser les patients, le manque de moyens financiers constitue un obstacle majeur, entraînant souvent une discontinuité dans le suivi médical et une difficulté à assurer une prévention et un traitement précoces et efficaces.

Tableau 11 : Comparaison des taux des différentes tumeurs cutanées

Série Tumeurs Cutanées malignes	Notre série	CHU Mohammed VI - Marrakech [256]	CHU Ibn Rochd Casablanca [161]	CHU Hassan II - Fès [164]	Népal [260]	Monde [3]
Incidence globale des cancers cutanés	50%	83%	80%	79%	80%	45%
Carcinome épidermoïde	100%	50%	33,9%	37,5%	33,3%	-
Carcinome basocellulaire	62,5%	16%	32,6%	79%	83%	-
Mélanomes	0%	2,6%	11%	12,5%	0%	-

2. Les manifestations ophtalmologiques :

Les résultats de notre étude montrent que la photophobie est la manifestation la plus fréquente, avec un taux de 81,25%. Ce taux est en accord avec plusieurs études de la littérature. Par exemple, la série algérienne montre 100% de cas de photophobie [167]. D'autres études, comme celle de Soufir et al. (2010) en Afrique du Nord avec 81% [103], celle de Rabie et al. (2021) en Égypte avec 80,5% [328], et celle de Moussaid et al. au CHU de Ibn Rochd de Casablanca avec 70,8% [331], présentent des résultats similaires aux nôtres. La série népalaise rapporte un taux légèrement inférieur de 66,7% [260]. Cependant, Kraemer et al. (1987) rapporte seulement 45% de cas de photophobie sur 830 patients du monde entier. Sachant que 70 % (585) des 830 patients sont d'Amérique du Nord, d'Europe et du Japon [3], le taux de photophobie en Europe et en Amérique du Nord, serait inférieur à 45% dans les régions de l'hémisphère nord.

Concernant l'atteinte conjonctivale, notre étude rapporte une fréquence de 63%, principalement sous forme de conjonctivite. Ce chiffre est nettement plus élevé que celui rapporté par Kraemer et al. (1987), qui trouve seulement 18% d'atteintes conjonctivales [3].

En ce qui concerne l'altération de l'acuité visuelle, notre étude indique que 43,75% des patients en sont affectés. Cela est comparable aux résultats de Goyal et al. (1994) en Inde (50%) et d'Alwatban & Binamer et al. (2017) en Arabie Saoudite (55%) [258, 261]. En revanche, l'étude de Kraemer et al. rapporte seulement 12% de patients avec une "vision altérée", et la série britannique de Lim et al. (2017) indique que 90% des patients avaient une bonne fonction visuelle, ce qui est en forte opposition avec nos résultats [3, 195].

Pour la localisation des tumeurs oculaires, notre étude recense 18,75% de cas, comparé à 25,8% dans la série de CHU Ibn Rochd de Casablanca et 25% dans les séries Maghrébines. Cependant, ces taux sont supérieurs à la moyenne de 11%, déterminée dans la revue de Kraemer et al. (1987) en se basant sur l'analyse de 830 patients [3].

Concernant la cécité, notre étude rapporte un seul cas (6,25%), alors que la série brésilienne de Fernandes A. al. (2019) en recense 5 cas (15,7%) [262].

En conclusion, notre étude révèle une forte prévalence des atteintes oculaires chez les patients atteints de Xeroderma pigmentosum, en raison de facteurs géographiques, de diagnostic tardif et de l'accès limité aux soins. Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi ophtalmologique régulier pour ces patients. Les différences observées entre les études peuvent être attribuées à des variations dans les méthodes de diagnostic, les populations étudiées, et les conditions environnementales spécifiques à chaque région.

3. Les manifestations neurologiques :

Dans notre série, un seul patient a présenté une atteinte neurologique caractérisée par une ataxie associée à un déficit en vitamine E. Un résultat similaire a été documenté dans la série népalaise de Espi et al. (2017), où un patient présentait également des symptômes neurologiques, notamment une ataxie et une hyporéflexie [260]. Il est important de noter que l'ataxie est une manifestation parfois observée dans le Xeroderma Pigmentosum, mais l'association avec un déficit en vitamine E est plutôt fortuite. Le Xeroderma Pigmentosum est principalement caractérisé par une sensibilité extrême aux rayonnements UV et une prédisposition aux cancers cutanés, et non directement associé à des déficits vitaminiques. Par conséquent, bien que ces manifestations neurologiques puissent coexister chez certains patients atteints de Xeroderma Pigmentosum, elles ne sont pas causées par la maladie elle-même, mais peuvent résulter de facteurs génétiques ou environnementaux distincts.

Tableau 12: Comparaison des taux d'ataxie

Série	Notre série	Nepal [260]
Manifestations Cliniques		
Manifestations Neurologiques Ataxie	6,25 % (1 cas)	5,59 % (1 cas)

4. Les manifestations oto-rhino-laryngologiques :

Dans notre série, une surdité de perception a été observée chez 3 patients (18,8%). En revanche, l'étude de Kraemer et al. (1987), qui incluait 830 cas de XP, rapporte un taux plus bas de surdité de perception, soit 3,37%. Cette différence notable pourrait s'expliquer par la plus petite taille de notre cohorte, ce qui pourrait influencer la fréquence des manifestations rares comme la surdité dans le XP. De plus, il est plausible que des mutations secondaires affectant d'autres gènes impliqués dans la surdité génétique non syndromique puissent contribuer à ces disparités observées entre les deux études [3].

Tableau 13: Comparaison des taux de surdité

Série	Notre série	Monde [3]
Manifestations Cliniques		
Manifestations ORL Surdité	18,75%	3,37%

IV. DONNEES GENETIQUES :

1. Données de séquençage du gène XPC:

Dans notre étude, nous avons séquencé l'exon 9 du gène *XPC* de 16 patients répartis dans 14 familles non apparentées atteintes de XP. Notre objectif principal était de rechercher la mutation récurrente du gène XPC en Afrique du Nord, à savoir la mutation par décalage du cadre de lecture (c.1643_1644delTG, p.Val548AlafsX25) située dans l'exon 9 du gène XPC. Cette mutation a été identifiée chez 87,5% des patients de notre cohorte, tous étant homozygotes pour cette mutation. Ces résultats sont en accord avec les analyses moléculaires réalisées sur des patients Xeroderma Pigmentosum d'Algérie, celle rassemblant le Maghreb et de Casablanca. En effet, Soufir et al. (2010) ont étudié 66 familles non apparentées des pays méditerranéennes, y inclus le Maroc, et ont identifié la délétion homozygote c.1643_1644delTG du gène XPC dans 82,46% des patients XP

d'Afrique du Nord [103]. En Algérie d'ouest, Bensenouci et al. (2016) ont étudié la délétion TG du gène XPC par analyse des fragments dans une série de 19 patients XP et ont identifié la mutation dans 89,5% des cas [167]. De plus, Ben Rekaya et al. (2013) ont identifié cette mutation chez tous les patients XP de différentes régions de la Tunisie [166]. Au Maroc, Senhaji et al. (2013) ont analysé le matériel génétique de 24 patients XP appartenant à 21 familles, diagnostiqués au CHU Ibn Rochd de Casablanca, et ont identifié les mutations XPC dans 76,19% de patients [172], cependant au CHU Hassan II de Fès, Abassi et al. (2022) ont étudié une cohorte de 40 patients atteints de XP et n'ont détecté la délétion c.1643_1644delTG du gène XPC que dans 52,5% des cas [164]. En général, les études moléculaires d'identification des mutations XPC dans les séries XP montrent clairement que la délétion c.1643_1644delTG du gène XPC est la plus fréquente dans les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum et sa fréquence est généralement supérieure à 75% dans la quasi-totalité des études génétiques (Tableau 14).

L'analyse moléculaire a également permis de mettre en évidence un effet fondateur de cette mutation en Afrique du Nord, remontant à environ 1250 ans, soulignant ainsi l'importance du conseil génétique et du diagnostic précoce pour une prise en charge optimale des patients et pour réduire l'incidence du XP au sein des populations affectées.

Tableau 14: Fréquence des mutations des gènes XPC et XPA au Maghreb

Site d'étude	Nombre de patients	XPC c.1643_1644delTG		XPA c.682C>T		Référence
		Présence	Absence	Présence	Absence	
CHU Marrakech	16	14 [m/m] 87,5 %	2 [+ / +]	1 [m/m]	1 [+ / +]	Notre étude
CHU Casablanca	24 (21 familles)	17 [m/m] (16) 76,19 %	7 [+ / +]			Senhaji et al. (2013) [172]
CHU Fès	40	20 [m/m] 1 [+ / m] 52,5 %	19 [+ / +]	9 [m/m]	10 [+ / +]	Abassi et al. (2022) [164]
Afrique du Nord	57	47 [m/m] 82,46%				Soufir et al. (2010) [103]
Algérie d'Ouest	19	17 [m/m] 89,47 %		2 [m/m]		Bensenouci et al. (2016) [167]

2. Données de séquençage du gène XPA:

Dans notre étude, les patients chez qui l'analyse du gène XPC n'a pas révélé d'anomalies ont subi un séquençage de l'ADN génomique sur le produit d'amplification de l'exon 6 du gène XPA, révélant la présence de la mutation c.682C>T (p.Arg228Ter) à l'état homozygote chez un patient. En Égypte, Rabie et al. (2021) a identifié cette mutation chez 3 des 36 patients analysés [171]. De même, dans la série algérienne, la mutation non-sens c.682C>T du gène XPA était présente chez 2 des 19 patients (10,5%) [167]. Ces résultats suggèrent que la fréquence de cette mutation est relativement faible dans notre série ainsi que dans les autres études de la littérature, confirmant les observations précédentes indiquant une faible prévalence en Afrique du Nord par rapport à des régions comme le Japon où elle est plus fréquente [259].

Les différentes études génétiques (Tableau 13) des séries maghrébines de Xeroderma Pigmentosum montrent que la quasi-totalité des patients ont soit la mutation par décalage du cadre de lecture (c.1643_1644delTG, p.Val548AlafsX25) du gène XPC ou la mutation Non-sens c.682C>T (p.Arg228Ter) du gène XPA, ce qui justifie le développement d'un test moléculaire ciblé, rapide et encore moins coûteux pour la confirmation précoce du diagnostic des patients atteints de Xeroderma Pigmentosum.

V. DONNEES BIOLOGIQUES :

Dans notre série, une numération formule sanguine (NFS) a été réalisée chez 12 patients, soit un taux de 75%. Parmi eux, 56,25% présentaient une anémie hypochrome microcytaire, tandis que la NFS était normale chez 18,75% des cas. En Tanzanie, 90% des patients ont également bénéficié d'une NFS, révélant des cas d'anémie dans 53% des cas [257]. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans la littérature concernant l'anémie carencielle chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum. La NFS est un examen de routine simple qui permet le suivi et la détection précoce des complications chez les patients XP, notamment l'apparition de tumeurs cutanées, les surinfections et la dénutrition.

VI. Suivi :

Dans notre série, la majorité des patients (68,75%) sont toujours suivis dans divers services spécialisés tels que la dermatologie, la neurologie, l'ophtalmologie, la chirurgie plastique et réparatrice, ainsi que l'oto-rhino-laryngologie, avec seulement 18,75% perdus de vue et 12,5% de décès. Une situation similaire est observée dans la série de CHU Ibn Roch à Casablanca, où 68,7% des patients sont régulièrement suivis en consultation, mais avec un taux plus élevé de 28,27% perdus de vue et 17,24% de décès notés [161]. En revanche, dans la série tunisienne de Jerbi et al., une proportion encore plus élevée (86,67%) des patients était toujours suivie dans divers services spécialisés, avec seulement 13,33% décédés [263]. En Tanzanie, à la fin de la période d'étude, 39%

des patients étaient encore en vie et suivi activement, 35% étaient perdus de vue, et le décès avait été confirmé chez 26% des patients [257]. La différence significative dans les taux de suivi et de perte de vue entre ces séries peut être expliquée par divers facteurs tels que la proximité géographique des structures de soins, la sensibilisation des patients à la gravité de la maladie, ainsi que l'accessibilité et la disponibilité des services de santé dans différentes régions géographiques.



**CONCLUSION
&
PERSPECTIVES**



Le Xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie génétique présentant une diversité significative de symptômes cliniques et cellulaires, attribuable à une hétérogénéité génétique (incluant sept groupes de complémentation, en plus du groupe XP-V). Les manifestations principales sont dermatologiques et ophtalmologiques, accompagnées d'un risque élevé de cancers cutanéomuqueux. Parfois, des atteintes neurologiques peuvent également être observées. XP est une maladie autosomique récessive, ce qui explique sa fréquence relative dans les régions où la consanguinité est élevée, ainsi que dans les familles nombreuses.

La prise en charge de cette maladie doit être précoce et intégrée, englobant des interventions médicales et sociales avec un suivi régulier pour réduire la morbidité et la mortalité. Les maladies rares, telles que XP, ont souvent été négligées par la recherche en raison de leur faible incidence dans la population générale.

Notre étude vise à partager l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech concernant le diagnostic génétique du Xeroderma pigmentosum. Nous avons mené une étude rétrospective sur deux ans, impliquant 16 patients. Malgré la petite taille de notre échantillon, cette étude a révélé :

- Une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,67.
- Un taux de consanguinité de 87%.
- La prédominance de la mutation p.Val548AlafsX25 du gène XPC avec un pourcentage de 87,5% des cas.
- La mutation p.Arg228Ter du gène XPA n'a été observée que dans un seul cas de notre série.

Notre étude a également démontré que le diagnostic de cette maladie héréditaire repose souvent sur des signes cliniques à un stade avancé, en l'absence de tests génétiques. Les données

moléculaires obtenues soulignent la nécessité d'intégrer les tests génétiques de routine pour les familles à risque afin de permettre un diagnostic précoce.

Nous recommandons fortement l'utilisation de l'analyse moléculaire par séquençage ciblé comme méthode simple et rentable pour le diagnostic de XP, en particulier pour la recherche de la mutation courante c.1643_1644delTG du gène XPC en premier lieu et en son absence rechercher la mutation p.Arg228Ter du gène XPA qui sont les plus fréquentes dans notre contexte, offrant ainsi la possibilité de fournir un conseil génétique adéquat aux proches des patients XP et de mettre en place une prise en charge précoce afin de réduire la morbidité et la mortalité liées à cette maladie.

Le taux élevé de consanguinité et la grande taille des familles, avec plusieurs membres affectés et un taux élevé de décès prématuré, montrent que cette maladie est un problème de santé majeur. Il est donc essentiel de proposer un test génétique aux individus issus de familles à risque afin de mettre en place une stratégie de prévention incluant le conseil génétique et l'identification des hétérozygotes, porteurs de la maladie.



ANNEXES



XERODERMA PIGMENTOSUM :

Fiche d'exploitation N° :

Numéro d'identification du patient : IP :

Numéro du dossier :

Numéro de téléphone :

A) Données générales sur le patient :

Sexe : M F

Age :

Habitat / lieu de résidence : →

: → milieu rural milieu urbain

Origine géographique : →

Profession : → oui non

→ Si oui : veuillez la préciser :

Situation scolaire : → non scolarisé :

: → scolarisé :

: → arrêt de scolarisation :

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

Niveau socio-économique : bas moyen élevé

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

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

Et les services fournis par l'association :

Couverture sociale : → oui non

→ Si oui : veuillez la préciser :

Remarque :

Poikilodermie

Lentigines : généralisées

: localisées au niveau des régions photo exposées

Tumeurs bénignes : - Nævus Verrue Kératose séborrhéique

- Kératoacanthome Angiome rubis
- Botriomycome hémangiome Xanthogranulome juvénile

Lésions précancéreuses et tumeurs malignes :

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

2-atteinte oculaire :

Photophobie conjonctivite ptérygion ectropion entropion Blépharite
kératite opacification de la cornée Tumeurs oculaires

Tumeurs oculaires : Nombre : Sièges : Type histologique :

Autres manifestations oculaires :

3-atteinte neurologique : → oui non

→ Si oui : préciser : retard des acquisitions mentales syndrome pyramidal
syndrome cérébelleux syndrome extrapyramidal hyporéflexie/aréflexie
Troubles sensitifs dysarthrie microcéphalie acquise surdité neurosensorielle

Poïkilodermie

Lentigines : généralisées

: localisées au niveau des régions photo exposées

Tumeurs bénignes : - Nævus Verrue Kératose séborrhéique

- Kératoacanthome Angiome rubis

- Botriomycome hémangiome Xanthogranulome juvénile

Lésions précancéreuses et tumeurs malignes :

- Kératoses actiniques

- CBC CE mélanome

- Autres tumeurs cutanées malignes : sarcome lymphome cutané

→ CBC : Nombre :

: Siège :

: Description clinique :

→ CE : nombre :

: Siège :

: Description clinique :

→ Mélanome : Nombre :

: Siège :

: Description clinique :

2-atteinte oculaire :

Photophobie conjonctivite ptérygion ectropion entropion Blépharite

kératite opacification de la cornée Tumeurs oculaires

Tumeurs oculaires : Nombre : Siège : Type histologique :

Autres manifestations oculaires :

3-atteinte neurologique : → oui non

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

syndrome cérébelleux syndrome extrapyramidal hyporéflexie/aréflexie

Troubles sensitifs dysarthrie microcéphalie acquise surdité neurosensorielle

Ataxie autres :

4-atteinte ORL : → oui non

→ si oui : préciser :

5-associations avec :

Néoplasies internes : → oui non

: → si oui : préciser :

Syndrome de Cockayne : → oui non

Trichothiodystrophie : → oui non

6-pathologies ou manifestations cliniques associées au Xeroderma Pigmentosum :

Retard staturo-pondéral Rachitisme Anomalies de la dentition

Hypogonadisme Ectopie testiculaire/Cryptorchidie

Autres :

Remarque :

D) Paraclinique :

→ biologie moléculaire : mutation XPC mutation XPA absence de mutation

→ bilan biologique :

→ bilan radiologique :

Remarque :

E) Evolution :

Décès : → oui non

→ Si oui : préciser : Date du décès :

: Cause du décès :

Ataxie autres :

4-atteinte ORL : → oui non

→ si oui : préciser :

5-associations avec :

Néoplasies internes : → oui non

: → si oui : préciser :

Syndrome de Cockayne : → oui non

Trichothiodystrophie : → oui non

6-pathologies ou manifestations cliniques associées au Xeroderma Pigmentosum :

Retard staturo-pondéral Rachitisme Anomalies de la dentition

Hypogonadisme Ectopie testiculaire/Cryptorchidie

Autres :

Remarque :

D) Paraclinique :

→ biologie moléculaire : mutation XPC mutation XPA absence de mutation

→ bilan biologique :

→ bilan radiologique :

Remarque :

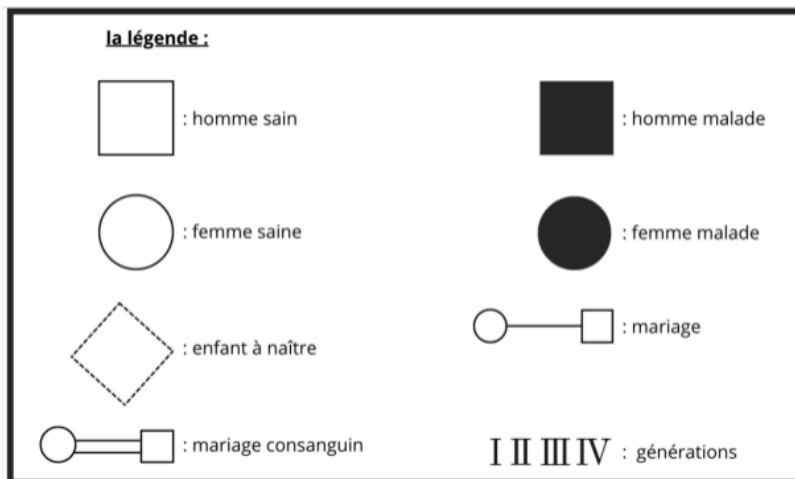
E) Evolution :

Décès : → oui non

→ Si oui : préciser : Date du décès :

: Cause du décès :

Légende des arbres généalogiques :





RÉSUMÉS



RÉSUMÉ

Le Xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie génétique rare caractérisée par une hypersensibilité aux rayons ultraviolets en raison de défaillances dans le système de réparation par excision de nucléotides (NER). Les individus atteints de XP sont susceptibles de développer des cancers de la peau et des yeux, et peuvent également présenter des troubles neurologiques. La transmission de XP se fait selon un mode autosomique récessif, ce qui explique sa prévalence dans les régions à forte consanguinité et aux familles nombreuses, comme dans les pays du Maghreb.

Jusqu'à présent, huit gènes (XPA à XPG et XPV) ont été identifiés comme responsables de la maladie. Parmi eux, les gènes XPA et XPC sont les plus fréquemment mutés chez les patients XP dans les pays du Maghreb. notre étude a pour objectif de partager l'expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech dans le diagnostic moléculaire de deux mutations courantes dans les pays nord-africains : la mutation non-sens (c.682C>T, p.Arg228X) dans le gène XPA et la délétion de deux paires de bases (c.1643_1644delTG, p.Val548Ala fsX25) dans le gène XPC, afin d'établir la fréquence de ces mutations et de fournir un conseil génétique approprié.

Nous avons mené une étude rétrospective sur deux ans, incluant 16 patients issus de 14 familles, ayant consulté ou été référés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour des symptômes cliniques de XP. Les résultats ont montré une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,67 et un âge moyen de diagnostic de 4 ans et demi. La majorité des patients résidaient à Marrakech et dans ses environs (87,5%).

Un taux de consanguinité de 87% a été observé dans notre série. L'analyse génétique a révélé que parmi les 16 patients, 14 présentaient la délétion des nucléotides TG dans l'exon 9 du gène XPC (c.1643_1644delTG, p.Val548Alafs) à l'état homozygote et un patient présentait la mutation c.682C>T (p.Arg228Ter) à l'état homozygote dans l'exon 6 du gène XPA. Les résultats de cette série de Marrakech, et des autres séries de Casablanca et Fès indiquent que la mutation c.1643_1644delTG est la cause principale du XP dans les familles marocaines étudiées. La mise au point d'une méthode simple pour un diagnostic moléculaire précis pourrait améliorer

significativement la prise en charge des patients et de leurs proches. À moyen terme, cela pourrait également permettre l'instauration d'un programme de conseil génétique pour les familles à risque.

À long terme, ces résultats contribueront au dépistage des porteurs asymptomatiques, réduisant ainsi la fréquence des hétérozygotes et de cette maladie.

ABSTRACT

Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare genetic disorder characterized by extreme sensitivity to ultraviolet rays due to defects in the nucleotide excision repair (NER) system. Individuals with XP are prone to developing skin and eye cancers and may also exhibit neurological issues. XP is inherited in an autosomal recessive manner, which explains its prevalence in regions with high consanguinity rates and large families, such as the Maghreb countries.

To date, eight genes (XPA to XPG and XPV) have been identified as responsible for the disease. Among them, XPA and XPC genes are the most frequently mutated genes in XP patients in the

Maghreb. This study aims to share the experience of the genetics department at Mohammed VI University Hospital in Marrakech in the molecular diagnosis of two common mutations in North African countries: the nonsense mutation (c.682C>T, p.Arg228X) in the XPA gene and the deletion of two base pairs (c.1643_1644delTG, p.Val548Ala fsX25) in the XPC gene, to establish the frequency of these mutations and provide appropriate genetic counseling.

We conducted a retrospective study over two years, including 16 patients from 14 families who consulted or were referred to the genetics department at Mohammed VI University Hospital in Marrakech for clinical symptoms of XP. The results showed a slight male predominance with a sex ratio of 1.67 and an average age of diagnosis of 4.5 years. The majority of patients resided in Marrakech and its surroundings (87.5%).

A consanguinity rate of 87% was observed in our series. Genetic analysis revealed that among the 16 patients, 14 showed homozygous TG deletion at the 9th exon of the XPC gene (c.1643_1644delTG, p.Val548Alafs), and one patient showed homozygous c.682C>T (p.Arg228Ter) mutation at the 6th exon of the XPA gene. This data on XP patients from Marrakech in combination with results from Casablanca and Fez indicated that the p.Val548AlafsX25 mutation is the primary cause of Xeroderma pigmentosum in the Moroccan families. Developing a simple method for accurate molecular diagnosis could significantly improve the care of patients and their relatives. In

the medium term, this could also allow for the establishment of a genetic counseling program for at-risk families.

In the long term, these results will contribute to the screening of asymptomatic carriers, thereby reducing the frequency of heterozygosity and the prevalence of this disease.

ملخص

يعد جفاف الجلد المصطبغ (XP) اضطراباً وراثياً نادراً يتميز بحساسية مفرطة للأشعة فوق البنفسجية بسبب عيوب في نظام إصلاح استئصال النوكليوتيدات (NER). الأفراد الذين يعانون من XP يكونون عرضة للإصابة بسرطانات الجلد والعين وقد يعانون أيضاً من مشاكل عصبية. يتم توريث XP بطريقة متنحية، مما يفسر انتشاره في المناطق التي تكثر فيها معدلات الزواج من الأقارب والعائلات الكبيرة، مثل دول المغرب العربي.

حتى الآن، تم تحديد ثمانية جينات (XPA إلى XPG و XPV) على أنها مسؤولة عن المرض. من بين هذه الجينات، تعتبر جينات XPA و XPC الأكثر تعرضاً للطفرات في مرضى XP في دول المغرب العربي. تهدف هذه الدراسة إلى مشاركة تجربة قسم الوراثة في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش في التشخيص الجزيئي لطفرتين شائعتين في دول شمال إفريقيا: الطفرة الهرائية (c.682C>T, p.Arg228X) في جين XPA وحذف زوجين من القواعد (c.1643_1644delTG, p.Val548Ala fsX25) في جين XPC، لتحديد تواتر هذه الطفرات وتقديم الاستشارة الوراثية المناسبة.

قمنا بإجراء دراسة استيعابية على مدى عامين، شملت 16 مريضاً من 14 عائلة استشاروا أو تم إحالتهم إلى قسم الوراثة في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش بسبب الأعراض السريرية لمرض XP. أظهرت النتائج تفوقاً طفيفاً للذكور بنسبة 1.67 ومتوسط عمر التشخيص 4.5 سنوات. كان معظم المرضى يقيمون في مراكش ومحيطها (87.5%).

تمت ملاحظة معدل زواج الأقارب بنسبة 87% في سلسلتنا. كشفت التحليلات الجينية أن من بين 16 مريضاً، أظهر 14 منهم حذف زوجين من القواعد TG في الإكسون التاسع من جين XPC (c.1643_1644delTG, p.Val548Alafs)، وأظهر مريض واحد طفرة c.682C>T (p.Arg228Ter) في الإكسون السادس من جين XPA. تشير هذه البيانات عن مرضى XP من مراكش مع نتائج من الدار البيضاء وفاس إلى أن الطفرة p.Val548AlafsX25 هي السبب الرئيسي لمرض جفاف الجلد المصطبغ في العائلات المغربية. يمكن أن يؤدي تطوير طريقة بسيطة للتشخيص الجزيئي الدقيق إلى تحسين رعاية المرضى وأقاربهم بشكل كبير. على المدى المتوسط، يمكن أن يسمح ذلك أيضاً بإنشاء برنامج استشارات وراثية للعائلات المعرضة للخطر. على المدى الطويل، ستساهم هذه النتائج في فحص الحاملين غير المصابين، مما يقلل من تواتر الجين السائد وانتشار هذا المرض.



BIBLIOGRAPHIE

1. Lehmann, A. R., McGibbon, D., & Stefanini, M. (2011). Xeroderma pigmentosum. *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 1–6.
2. Black, J. O. (2016). Xeroderma pigmentosum. *Head and neck pathology*, 10, 139–144.
3. Kraemer, K. H., Lee, M. M., & Scotto, J. (1987). Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Archives of dermatology*, 123(2), 241–250.
4. Kleijer, W. J., Laugel, V., Berneburg, M., Nardo, T., Fawcett, H., Gratchev, A., Jaspers, N. G. J., Sarasin, A., Stefanini, M., & Lehmann, A. R. (2008). Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA repair*, 7(5), 744–750.
5. Khatri, M. L., Bemghazil, M., Shafi, M., & Machina, A. (1999). Xeroderma pigmentosum in Libya. *International journal of dermatology*, 38(7), 520–524.
6. Bradford, P. T., Goldstein, A. M., Tamura, D., Khan, S. G., Ueda, T., Boyle, J., Oh, K.-S., Imoto, K., Inui, H., Moriwaki, S.-I., Emmert, S., Pike, K. M., Raziuddin, A., Piona, T. M., DiGiovanna, J. J., Tucker, M. A. & Kraemer, K. H. (2011). Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *Journal of medical genetics*, 48(3), 168–176.
7. Ramkumar, H. L., Brooks, B. P., Cao, X., Tamura, D., DiGiovanna, J. J., Kraemer, K. H., & Chan, C. C. (2011). Ophthalmic manifestations and histopathology of xeroderma pigmentosum: two clinicopathological cases and a review of the literature. *Survey of ophthalmology*, 56(4), 348–361.
8. Kraemer, K. H., DiGiovanna, J. J., & Tamura, D. (2022). Xeroderma Pigmentosum. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1397/>
9. Lambert, W. C., & Lambert, M. W. (2015). Development of effective skin cancer treatment and prevention in xeroderma pigmentosum. *Photochemistry and photobiology*, 91(2), 475–483.
10. Hoeijmakers, J. H. (2001). Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *nature*, 411(6835), 366–374.
11. Lindahl, T. (1993). Instability and decay of the primary structure of DNA. *nature*, 362(6422), 709–715.

12. Rajski, S. R., Jackson, B. A., & Barton, J. K. (2000). DNA repair: models for damage and mismatch recognition. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 447(1), 49–72.
13. Friedberg, E. C., Walker, G. C., Siede, W., & Wood, R. D. (Eds.). (2005). *DNA repair and mutagenesis*. American Society for Microbiology Press.
14. Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA–damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071–1078.
15. Branzei, D., & Foiani, M. (2008). Regulation of DNA repair throughout the cell cycle. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(4), 297–308.
16. Nakamura, J., Walker, V. E., Upton, P. B., Chiang, S. Y., Kow, Y. W., & Swenberg, J. A. (1998). Highly sensitive apurinic/apyrimidinic site assay can detect spontaneous and chemically induced depurination under physiological conditions. *Cancer research*, 58(2), 222–225.
17. Swenberg, J. A., Lu, K., Moeller, B. C., Gao, L., Upton, P. B., Nakamura, J., & Starr, T. B. (2011). Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicological sciences*, 120(suppl_1), S130–S145.
18. Kang, T. H. (2023). DNA Damage, Repair, and Cancer Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16430.
19. Fortini, P., Pascucci, B., Parlanti, E., D’errico, M., Simonelli, V., & Dogliotti, E. (2003). 8–Oxoguanine DNA damage: at the crossroad of alternative repair pathways. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 531(1–2), 127–139.
20. Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical journal*, 417(1), 1–13.
21. Gates, K. S. (2009). An overview of chemical processes that damage cellular DNA: spontaneous hydrolysis, alkylation, and reactions with radicals. *Chemical research in toxicology*, 22(11), 1747–1760.
22. Dianov, G. L., Sleeth, K. M., Dianova, I. I., & Allinson, S. L. (2003). Repair of abasic sites in DNA. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 531(1–2), 157–163.
23. Morgan, H. D., Dean, W., Coker, H. A., Reik, W., & Petersen–Mahrt, S. K. (2004). Activation–induced cytidine deaminase deaminates 5–methylcytosine in DNA and is expressed in pluripotent

tissues: implications for epigenetic reprogramming. *Journal of Biological Chemistry*, 279(50), 52353–52360.

24. Duncan, B. K., & Miller, J. H. (1980). Mutagenic deamination of cytosine residues in DNA. *Nature*, 287(5782), 560–561.

25. Brown, T. C., & Jiricny, J. (1987). A specific mismatch repair event protects mammalian cells from loss of 5-methylcytosine. *Cell*, 50(6), 945–950.

26. Hill-Perkins, M., Jones, M. D., & Karran, P. (1986). Site-specific mutagenesis in vivo by single methylated or deaminated purine bases. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 162(2), 153–163.

27. Selzer, R. R., Nyaga, S., Tuo, J., May, A., Muftuoglu, M., Christiansen, M., ... & Bohr, V. A. (2002). Differential requirement for the ATPase domain of the Cockayne syndrome group B gene in the processing of UV-induced DNA damage and 8-oxoguanine lesions in human cells. *Nucleic acids research*, 30(3), 782–793.

28. Compere, S. J., & Palmiter, R. D. (1981). DNA methylation controls the inducibility of the mouse metallothionein-I gene in lymphoid cells. *Cell*, 25(1), 233–240.

29. Wang, D., & Lippard, S. J. (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature reviews Drug discovery*, 4(4), 307–320.

30. Eastman, A. (1987). The formation, isolation and characterization of DNA adducts produced by anticancer platinum complexes. *Pharmacology & therapeutics*, 34(2), 155–166.

31. Cheung-Ong, K., Giaever, G., & Nislow, C. (2013). DNA-damaging agents in cancer chemotherapy: serendipity and chemical biology. *Chemistry & biology*, 20(5), 648–659.

32. Deans, A. J., & West, S. C. (2011). DNA interstrand crosslink repair and cancer. *Nature reviews cancer*, 11(7), 467–480.

33. Povirk, L. F., & Shuker, D. E. (1994). DNA damage and mutagenesis induced by nitrogen mustards. *Mutation research/reviews in genetic toxicology*, 318(3), 205–226.

34. Chaney, S. G., Campbell, S. L., Bassett, E., & Wu, Y. (2005). Recognition and processing of cisplatin- and oxaliplatin-DNA adducts. *Critical reviews in oncology/hematology*, 53(1), 3–11.

35. Fu, D., Calvo, J. A., & Samson, L. D. (2012). Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents. *Nature Reviews Cancer*, 12(2), 104–120.

- 36. Kelland, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573–584.**
- 37. McMurray, C.T., van Holde, K.E., 1986. Binding of ethidium bromide causes dissociation of the nucleosome core particle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 83, 8472–8476.**
- 38. Santivasi, W. L., & Xia, F. (2014). Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair. *Antioxidants & redox signaling*, 21(2), 251–259.**
- 39. Rastogi, R. P., Richa, N., Kumar, A., Tyagi, M. B., & Sinha, R. P. (2010). Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *Journal of nucleic acids*, 2010(1), 592980.**
- 40. Smith, E., Kiss, F., Porter, R. M., & Anstey, A. V. (2012). A review of UVA-mediated photosensitivity disorders. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 11(1), 199–206.**
- 41. Cadet, J., Sage, E., & Douki, T. (2005). Ultraviolet radiation-mediated damage to cellular DNA. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 571(1–2), 3–17.**
- 42. Ikehata, H., & Ono, T. (2011). The mechanisms of UV mutagenesis. *Journal of radiation research*, 52(2), 115–125.**
- 43. Lee, S. H., Kim, D. K., & Drissi, R. (1995). Human Xeroderma Pigmentosum Group A Protein Interacts with Human Replication Protein A and Inhibits DNA Replication. *Journal of Biological Chemistry*, 270, 21800–21805.**
- 44. Sinha, R. P., & Häder, D. P. (2002). UV-induced DNA damage and repair: a review. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 1, 225–236.**
- 45. Christmann, M., Verbeek, B., Roos, W. P., & Kaina, B. (2011). O6-Methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) in normal tissues and tumors: enzyme activity, promoter methylation and immunohistochemistry. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Reviews on Cancer*, 1816, 179–190.**
- 46. Caldecott, K. W. (2008). Single-strand break repair and genetic disease. *Nature Reviews Genetics*, 9(8), 619–631.**
- 47. Li, G. M. (2008). Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell research*, 18, 85–98.**
- 48. San Filippo, J., Sung, P., & Klein, H. (2008). Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annu. Rev. Biochem.*, 77, 229–257.**

49. Dudáš, A., & Chovanec, M. (2004). DNA double-strand break repair by homologous recombination. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 566, 131–167.
50. Lieber, M. R. (2010). The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annual review of biochemistry*, 79, 181–211.
51. Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495–516.
52. Roos, W. P., & Kaina, B. (2013). DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer letters*, 332, 237–248.
53. Marteijn, J. A., Lans, H., Vermeulen, W., & Hoeijmakers, J. H. (2014). Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15, 465–481.
54. Hanawalt, P. C., & Spivak, G. (2008). Transcription-coupled DNA repair: two decades of progress and surprises. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9, 958–970.
55. Foustieri, M., & Mullenders, L. H. (2008). Transcription-coupled nucleotide excision repair in mammalian cells: molecular mechanisms and biological effects. *Cell research*, 18, 73–84.
56. Saijo, M. (2013). The role of Cockayne syndrome group A (CSA) protein in transcription-coupled nucleotide excision repair. *Mechanisms of ageing and development*, 134(5–6), 196–201.
57. Schwertman, P., Lagarou, A., Dekkers, D. H., Raams, A., van der Hoek, A. C., Laffeber, C., Hoeijmakers, J. H. J., Demmers, J. A. A., Foustieri, M., Vermeulen, W., & Marteijn, J. A. (2012). UV-sensitive syndrome protein UVSSA recruits USP7 to regulate transcription-coupled repair. *Nature genetics*, 44(5), 598–602.
58. He, J., Zhu, Q., Sharma, N., Wani, G., Han, C., Qian, J., Pentz, K., Wang, Q.-E., & Wani, A. A. (2014). USP7 deubiquitinates XPC in response to ultraviolet light irradiation. *Cancer research*, 74(19_Supplement), 2391–2391.
59. Liu, L., Lee, S., Zhang, J., Peters, S. B., Hannah, J., Zhang, Y., Yin, Y., Koff, A., Ma, L., & Zhou, P. (2009). CUL4A abrogation augments DNA damage response and protection against skin carcinogenesis. *Molecular cell*, 34(4), 451–460.
60. Paul-Konietzko, K., Thomale, J., Arakawa, H., & Iliakis, G. (2015). DNA Ligases I and III Support Nucleotide Excision Repair in DT 40 Cells with Similar Efficiency. *Photochemistry and photobiology*, 91(5), 1173–1180.

61. Ogi, T., Shinkai, Y., Tanaka, K., & Ohmori, H. (2002). Polk protects mammalian cells against the lethal and mutagenic effects of benzo [a] pyrene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(24), 15548–15553.
62. Masutani, C., Kusumoto, R., Yamada, A., Dohmae, N., Yokoi, M., Yuasa, M., ... & Hanaoka, F. (1999). The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase η . *Nature*, 399(6737), 700–704.
63. Broomfield, S., Chow, B., L., & Xiao, W., (1998)., "MMS2, encoding, a, ubiquitin-conjugatingenzyme-like, protein, is, a, member, of, the, yeast, error-free, postreplication, repair, pathway.", *Proc., Natl., Acad., Sci., USA*, 95, 5678–5683.
64. Makridakis, N. M., & Reichardt, J. K. (2012). Translesion DNA polymerases and cancer. *Frontiers in genetics*, 3, 174.
65. Auclair, Y., Rouget, R., Belisle, J. M., Costantino, S., & Drobetsky, E. A. (2010). Requirement for functional DNA polymerase eta in genome-wide repair of UV-induced DNA damage during S phase. *DNA repair*, 9(7), 754–764.
66. Morita, E. H., Ohkubo, T., Kuraoka, I., Shirakawa, M., Tanaka, K., & Morikawa, K. (1996). Implications of the zinc-finger motif found in the DNA-binding domain of the human XPA protein. *Genes to Cells*, 1(5), 437–442.
67. Camenisch, U., & Nägeli, H. (2008). XPA gene, its product and biological roles. *Molecular Mechanisms of Xeroderma Pigmentosum*, 28–38, edited by Shamim I. Ahmad and Fumio Hanaoka. Landes Bioscience and Springer Science.
68. Bartels, C. L., & Lambert, M. W. (2007). Domains in the XPA protein important in its role as a processivity factor. *Biochemical and biophysical research communications*, 356(1), 219–225.
69. Nitta, M., Saijo, M., Kodo, N., Matsuda, T., Nakatsu, Y., Tamai, H., & Tanaka, K. (2000). A novel cytoplasmic GTPase XAB1 interacts with DNA repair protein XPA. *Nucleic acids research*, 28(21), 4212–4218.
70. Rademakers, S., Volker, M., Hoogstraten, D., Nigg, A. L., Moné, M. J., Van Zeeland, A. A., Hoeijmakers, J. H. J., Houtsmuller A. B., & Vermeulen, W. (2003). Xeroderma pigmentosum group A protein loads as a separate factor onto DNA lesions. *Molecular and Cellular Biology*. 23(16), 5755–5767.

71. Gillet, L. C., & Schärer, O. D. (2005). Molecular mechanisms of mammalian global genome nucleotide excision repair. *Chemical reviews*, 106(2), 253–276.
72. Cleaver, E. J., & States, J. C. (1997). The DNA damage–recognition problem in human and other eukaryotic cells: the XPA damage binding protein. *Biochemical Journal*, 328(1), 1–12.
73. Satokata, I., Tanaka, K., Miura, N., Miyamoto, I., Satoh, Y., Kondo, S., & Okada, Y. (1990). Characterization of a splicing mutation in group A xeroderma pigmentosum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9908–9912.
74. Mimaki, T., Nitta, M., Saijo, M., Tachi, N., Minami, R., & Tanaka, K. (1996). Truncated XPA protein detected in atypical group A xeroderma pigmentosum. *Acta Paediatrica*, 85(4), 511–513.
75. Tanioka, M., Budiyan, A., Ueda, T., Nagano, T., Ichihashi, M., Miyachi, Y., & Nishigori, C. (2005). A novel XPA gene mutation and its functional analysis in a Japanese patient with xeroderma pigmentosum group A. *Journal of investigative dermatology*, 125(2), 244–246.
76. Takahashi, Y., Endo, Y., Sugiyama, Y., Inoue, S., Iijima, M., Tomita, Y., Kuru, S., Takigawa, M. & Moriwaki, S. (2010). XPA gene mutations resulting in subtle truncation of protein in xeroderma pigmentosum group A patients with mild skin symptoms. *Journal of investigative dermatology*, 130(10), 2481–2488.
77. Sidwell, R. U., Sandison, A., Wing, J., Fawcett, H. D., Seet, J. E., Fisher, C., Nardo, T., Stefanini, M., Lehmann, A. R., & Cream, J. J. (2006). A novel mutation in the XPA gene associated with unusually mild clinical features in a patient who developed a spindle cell melanoma. *British Journal of Dermatology*, 155(1), 81–88.
78. States, J. C., McDuffie, E. R., Myrand, S. P., McDowell, M., & Cleaver, J. E. (1998). Distribution of mutations in the human xeroderma pigmentosum group A gene and their relationships to the functional regions of the DNA damage recognition protein. *Human mutation*, 12(2), 103–113.
79. Cleaver, J. E., McDowell, M., Jones, C., Wood, R., & Karentz, D. (1994). Mutation and expression of the XPA gene in revertants and hybrids of a xeroderma pigmentosum cell line. *Somatic Cell and Molecular Genetics*, 20, 327–337.
80. Khan, S. G., Muniz-Medina, V., Shahlavi, T., Baker, C. C., Inui, H., Ueda, T., Emmert, S., Schneider, T. D. & Kraemer, K. H. (2002). The human XPC DNA repair gene: arrangement, splice site information content and influence of a single nucleotide polymorphism in a splice acceptor site on alternative splicing and function. *Nucleic acids research*, 30(16), 3624–3631.

- 81.** Puumalainen, M. R., Lessel, D., Rütthemann, P., Kaczmarek, N., Bachmann, K., Ramadan, K., & Naegeli, H. (2014). Chromatin retention of DNA damage sensors DDB2 and XPC through loss of p97 segregase causes genotoxicity. *Nature communications*, 5(1), 3695.
- 82.** Nishi, R., Okuda, Y., Watanabe, E., Mori, T., Iwai, S., Masutani, C., Sugasawa, K., & Hanaoka, F. (2005). Centrin 2 stimulates nucleotide excision repair by interacting with xeroderma pigmentosum group C protein. *Molecular and cellular biology*, 25, 5664–5674
- 83.** Sugasawa, K., Ng, J. M., Masutani, C., Iwai, S., van der Spek, P. J., Eker, A. P., Hanaoka, F., Bootsma, D. & Hoeijmakers, J. H. (1998). Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. *Molecular cell*, 2(2), 223–232.
- 84.** Kim, J., Li, C. L., Chen, X., Cui, Y., Golebiowski, F. M., Wang, H., Hanaoka, F., Sugasawa, K., & Yang, W. (2023). Lesion recognition by XPC, TFIIH and XPA in DNA excision repair. *Nature*, 617(7959), 170–175.
- 85.** Puumalainen, M. R., Rütthemann, P., Min, J. H., & Naegeli, H. (2016). Xeroderma pigmentosum group C sensor: unprecedented recognition strategy and tight spatiotemporal regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73, 547–566.
- 86.** Min, J. H., & Pavletich, N. P. (2007). Recognition of DNA damage by the Rad4 nucleotide excision repair protein. *Nature*, 449(7162), 570–575.
- 87.** Kim, I., & He, Y. Y. (2014). Ultraviolet radiation–induced non–melanoma skin cancer: Regulation of DNA damage repair and inflammation. *Genes & diseases*, 1(2), 188–198.
- 88.** Chen, X., Velmurugu, Y., Zheng, G., Park, B., Shim, Y., Kim, Y., Liu, L., Van Houten, B., He, C., Ansari, A., & Min, J. H. (2015). Kinetic gating mechanism of DNA damage recognition by Rad4/XPC. *Nature communications*, 6(1), 5849.
- 89.** D'Errico, M., Parlanti, E., Teson, M., de Jesus, B. M. B., Degan, P., Calcagnile, A., Jaruja, P., Bjøra, M., Crescenzi, M., Pedrini, A. M., Egly, J.–M., Zambruno, G., Stefanini, M., Dizdaroglu, M. & Dogliotti, E. (2006). New functions of XPC in the protection of human skin cells from oxidative damage. *The EMBO journal*, 25(18), 4305–4315.
- 90.** Uehara, Y., Ikehata, H., Furuya, M., Kobayashi, S., He, D., Chen, Y., Komura, J.–I., Ohtani, H., Shimokawa, I., & Ono, T. (2009). XPC is involved in genome maintenance through multiple pathways in different tissues. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 670(1–2), 24–31.

91. Menoni, H., Hoeijmakers, J. H., & Vermeulen, W. (2012). Nucleotide excision repair-initiating proteins bind to oxidative DNA lesions in vivo. *Journal of Cell Biology*, 199(7), 1037–1046.
92. de Melo, J. T. A., de Souza Timoteo, A. R., Lajus, T. B. P., Brandão, J. A., de Souza-Pinto, N. C., Menck, C. F. M., Campalans, A., Radicella, P., Vessoni, A., T., Muotri, A., R., & Agnez-Lima, L. F. (2016). XPC deficiency is related to APE1 and OGG1 expression and function. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 784, 25–33.
93. Taghipour, N., Saadat, I., & Saadat, M. (2019). Association between polymorphisms of Xeroderma pigmentosum complementation group C gene (XPC) and susceptibility to schizophrenia. *Gene*, 695, 99–100.
94. Yadav, S. K., Singh, S., Gupta, S., Bhatt, M. L. B., Mishra, D. P., Roy, D., & Sanyal, S. (2018). Modulation of risk of squamous cell carcinoma head and neck in North Indian population with polymorphisms in xeroderma pigmentosum complementation Group C gene. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14(3), 651–657.
95. Jin, B., Dong, Y., Zhang, X., Wang, H., & Han, B. (2014). Association of XPC polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Plos one*, 9(4), e93937.
96. Zhang, D., Chen, C., Fu, X., Gu, S., Mao, Y., Xie, Y., Huang, Y. & Li, Y. (2008). A meta-analysis of DNA repair gene XPC polymorphisms and cancer risk. *Journal of human genetics*, 53(1), 18–33.
97. Melis, J. P., Luijten, M., Mullenders, L. H., & van Steeg, H. (2011). The role of XPC: implications in cancer and oxidative DNA damage. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 728(3), 107–117.
98. Malik, S. S., Zia, A., Rashid, S., Mubarik, S., Masood, N., Hussain, M., Yasmin, A., & Bano, R. (2020). XPC as breast cancer susceptibility gene: evidence from genetic profiling, statistical inferences and protein structural analysis. *Breast Cancer*, 27, 1168–1176.
99. Qiu, L., Wang, Z., Shi, X., & Wang, Z. (2008). Associations between XPC polymorphisms and risk of cancers: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 44(15), 2241–2253.
100. Li, L., Bales, E. S., Peterson, C. A., & Legerski, R. J. (1993). Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group C. *Nature genetics*, 5(4), 413–417.
101. Cartault, F., Nava, C., Malbrunot, A. C., Munier, P., Hebert, J. C., N'guyen, P., Djeridi, N., Pariaud, J., Dupuy, A., Austerlitz, F. & Sarasin, A. (2011). A new XPC gene splicing mutation has lead to the highest worldwide prevalence of xeroderma pigmentosum in black Mahori patients. *DNA repair*, 10(6), 577–585.

102. Sheth, J., Mistri, M., Bhavsar, R., Patel, H., & Sheth, F. (2015). Novel mutation in the XPC gene: a case report of a patient with xeroderma pigmentosum. *International Journal of Dermatology*, 54(11).
103. Soufir, N., Ged, C., Bourillon, A., Austerlitz, F., Chemin, C., Stary, A., Armier, J., Pham, D., Khadir, K., Roume, J., Hadj-Rabia, S., Bouadjar, B., Taieb, A., de Verneuil, H., Benchiki, H., Grandchamp, B., & Sarasin, A. (2010). A prevalent mutation with founder effect in xeroderma pigmentosum group C from north Africa. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(6), 1537–1542.
104. Frechet, M., Warrick, E., Vioux, C., Chevallier, O., Spatz, A., Benhamou, S., Sarasin, A., Bernard, F., & Magnaldo, T. (2008). Overexpression of matrix metalloproteinase 1 in dermal fibroblasts from DNA repair-deficient/cancer-prone xeroderma pigmentosum group C patients. *Oncogene*, 27(39), 5223–5232.
105. Otto, A. I., Riou, L., Marionnet, C., Mori, T., Sarasin, A., & Magnaldo, T. (1999). Differential behaviors toward ultraviolet A and B radiation of fibroblasts and keratinocytes from normal and DNA-repair-deficient patients. *Cancer research*, 59(6), 1212–1218.
106. Bernerd, F., Asselineau, D., Vioux, C., Chevallier-Lagente, O., Bouadjar, B., Sarasin, A., & Magnaldo, T. (2001). Clues to epidermal cancer proneness revealed by reconstruction of DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum skin in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(14), 7817–7822.
107. Cleaver, J. E., Thompson, L. H., Richardson, A. S., & States, J. C. (1999). A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Human mutation*, 14(1), 9–22.
108. Hossain, M., Hasan, A., Shawan, M. M. A. K., Banik, S., & Jahan, I. (2021). Current Therapeutic Strategies of Xeroderma Pigmentosum. *Indian Journal of Dermatology*, 66(6), 660–667.
109. Nance, M. A., & Berry, S. A. (1992). Cockayne syndrome: review of 140 cases. *American journal of medical genetics*, 42(1), 68–84.
110. Henning, K. A., Li, L., Iyer, N., McDaniel, L. D., Reagan, M. S., Legerski, R., Schultz, R. A., Stefanini, M., Lehmann, A. FL, Mayne, L. V., & Friedberg, E. C. (1995). The Cockayne syndrome group A gene encodes a WD repeat protein that interacts with CSB protein and a subunit of RNA polymerase II TFIIH. *Cell*, 82(4), 555–564.
111. Stefanini, M., Vermeulen, W., Weeda, G., Giliani, S., Nardo, T., Mezzina, M., Sarasin, A., Harper, J. I., Arlett, J. H., Hoeijmakers, J. H. J., & Lehmann, A. R. (1993). A new nucleotide-excision-repair

gene associated with the disorder trichothiodystrophy. *American journal of human genetics*, 53(4), 817.

112. Stefanini, M., Botta, E., Lanzafame, M., & Orioli, D. (2010). Trichothiodystrophy: from basic mechanisms to clinical implications. *DNA repair*, 9(1), 2–10.

113. Lehmann, A. R., & Fassihi, H. (2020). Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *DNA repair*, 93, 102907.

114. Piccione, M., Belloni Fortina, A., Ferri, G., Andolina, G., Beretta, L., Cividini, A., De Marni, E., Caroppo, F., Citernes, U. & Di Liddo, R. (2021). Xeroderma pigmentosum: general aspects and management. *Journal of Personalized Medicine*, 11(11), 1146.

115. Sugawara, K., Shimizu, Y., Iwai, S., & Hanaoka, F. (2002). A molecular mechanism for DNA damage recognition by the xeroderma pigmentosum group C protein complex. *DNA repair*, 1(1), 95–107.

116. Yurchenko, A. A., Padioleau, I., Matkarimov, B. T., Soulier, J., Sarasin, A., & Nikolaev, S. (2020). XPC deficiency increases risk of hematologic malignancies through mutator phenotype and characteristic mutational signature. *Nature Communications*, 11(1), 5834.

117. Nasrallah, N. A., Wiese, B. M., & Sears, C. R. (2022). Xeroderma pigmentosum complementation group C (XPC): Emerging roles in non–dermatologic malignancies. *Frontiers in Oncology*, 12, 846965.

118. Sarasin, A., Quentin, S., Droin, N., Sahbatou, M., Saada, V., Auger, N., Boursin, Y., Dessen, P., Raimbault, A., Asnafi, V., Schmutz, J.–L., Taïeb, A., Menck, C. F. M., Rosselli, F., La Rochelle, L. D., Robert, C., de Fontbrune, F. S., Sébert, M., Leblanc, T., Kannouche, P., De Botton, S., Solary, E., & Soulier, J. (2019). Familial predisposition to TP53/complex karyotype MDS and leukemia in DNA repair–deficient xeroderma pigmentosum. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133(25), 2718–2724.

119. Tang, J. Y., Hwang, B. J., Ford, J. M., Hanawalt, P. C., & Chu, G. (2000). Xeroderma pigmentosum p48 gene enhances global genomic repair and suppresses UV–induced mutagenesis. *Molecular cell*, 5(4), 737–744.

120. Tornaletti, S., & Hanawalt, P. C. (1999). Effect of DNA lesions on transcription elongation. *Biochimie*, 81(1–2), 139–146.

121. Treiber, D. K., Chen, Z., & Essigmann, J. M. (1992). An ultraviolet light–damaged DNA recognition protein absent in xeroderma pigmentosum group E cells binds selectively to pyrimidine (6–4) pyrimidone photoproducts. *Nucleic acids research*, 20(21), 5805–5810.

122. Oh, K. S., Imoto, K., Emmert, S., Tamura, D., DiGiovanna, J. J., & Kraemer, K. H. (2011). Nucleotide Excision Repair Proteins Rapidly Accumulate but Fail to Persist in Human XP-E (DDB2 Mutant) Cells. *Photochemistry and photobiology*, 87(3), 729–733.
123. Hwang, B. J., Ford, J. M., Hanawalt, P. C., & Chu, G. (1999). Expression of the p48 xeroderma pigmentosum gene is p53-dependent and is involved in global genomic repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(2), 424–428.
124. Fitch, M. E., Nakajima, S., Yasui, A., & Ford, J. M. (2003). In vivo recruitment of XPC to UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers by the DDB2 gene product. *Journal of Biological Chemistry*, 278(47), 46906–46910.
125. Moser, J., Volker, M., Kool, H., Alekseev, S., Vrieling, H., Yasui, A., van Zeeland, A. A., & Mullenders, L. H. (2005). The UV-damaged DNA binding protein mediates efficient targeting of the nucleotide excision repair complex to UV-induced photo lesions. *DNA repair*, 4(5), 571–582.
126. Lehmann, A. R. (2003). DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie*, 85(11), 1101–1111.
127. van Gool, A. J., van der Horst, G. T., Citterio, E., & Hoeijmakers, J. H. (1997). Cockayne syndrome: defective repair of transcription?. *The EMBO journal*, 16(14), 4155–4162.
128. Iyer, N., Reagan, M. S., Wu, K. J., Canagarajah, B., & Friedberg, E. C. (1996). Interactions involving the human RNA polymerase II transcription/nucleotide excision repair complex TFIIH, the nucleotide excision repair protein XPG, and Cockayne syndrome group B (CSB) protein. *Biochemistry*, 35(7), 2157–2167.
129. Lieber, M. R. (1997). The FEN-1 family of structure-specific nucleases in eukaryotic DNA replication, recombination and repair. *Bioessays*, 19(3), 233–240.
130. Matsunaga, T., Mu, D., Park, C. H., Reardon, J. T., & Sancar, A. (1995). Human DNA repair excision nuclease. Analysis of the roles of the subunits involved in dual incisions by using anti-XPG and anti-ERCC1 antibodies. *Journal Of Biological Chemistry*, 270(35), 20862–20869.
131. Riedl, T., Hanaoka, F., & Egly, J. M. (2003). The comings and goings of nucleotide excision repair factors on damaged DNA. *The EMBO journal*, 22(19), 5293–5303.
132. Asahina, H., Kuraoka, I., Shirakawa, M., Morita, E. H., Miura, N., Miyamoto, I., Ohtsuka, E., Okada, Y., & Tanaka, K. (1994). The XPA protein is a zinc metalloprotein with an ability to recognize various kinds of DNA damage. *Mutation Research/DNA Repair*, 315(3), 229–237.

133. Ikegami, T., Kuraoka, I., Saijo, M., Kodo, N., Kyogoku, Y., Morikawa, K., Tanaka, K., & Shirakawa, M. (1998). Solution structure of the DNA- and RPA-binding domain of the human repair factor XPA. *Nature structural biology*, 5(8), 701–706.
134. Missura, M., Buterin, T., Hindges, R., Hübscher, U., Kaspárková, J., Brabec, V., & Naegeli, H. (2001). Double-check probing of DNA bending and unwinding by XPA-RPA: an architectural function in DNA repair. *The EMBO journal*, 20, 3554–3564.
135. Masutani, C., Araki, M., Yamada, A., Kusumoto, R., Nogimori, T., Maekawa, T., Iwai, S., & Hanaoka, F. (1999). Xeroderma pigmentosum variant (XP-V) correcting protein from HeLa cells has a thymine dimer bypass DNA polymerase activity. *The EMBO journal*, 18(12), 3491–3501.
136. Prakash, S., Johnson, R. E., & Prakash, L. (2005). Eukaryotic translesion synthesis DNA polymerases: specificity of structure and function. *Annual Review Biochemistry*, 74(1), 317–353.
137. Masutani, C., Kusumoto, R., Iwai, S., & Hanaoka, F. (2000). Mechanisms of accurate translesion synthesis by human DNA polymerase η . *The EMBO journal*, 19, 3100–3109.
138. Johnson, R. E., Washington, M. T., Haracska, L., Prakash, S., & Prakash, L. (2000). Eukaryotic polymerases ι and ζ act sequentially to bypass DNA lesions. *Nature*, 406(6799), 1015–1019.
139. Lehmann, A. R. (2006). Translesion synthesis in mammalian cells. *Experimental cell research*, 312(14), 2673–2676.
140. Sugawara, K. (2008). Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair. *Carcinogenesis*, 29(3), 455–465.
141. Sugawara, K. (2011). Multiple DNA damage recognition factors involved in mammalian nucleotide excision repair. *Biochemistry (Moscow)*, 76, 16–23.
142. Goodman, M. F., & Woodgate, R. (2013). Translesion DNA polymerases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(10), a010363.
143. Kraemer, K. H., Lee, M. M., & Scotto, J. (1984). DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: evidence from xeroderma pigmentosum. *Carcinogenesis*, 5(4), 511–514.
144. Johnson, R. E., Kondratik, C. M., Prakash, S., & Prakash, L. (1999). hRAD30 mutations in the variant form of xeroderma pigmentosum. *Science*, 285(5425), 263–265.

- 145.** Zebian, A., Shaito, A., Mazurier, F., Rezvani, H. R., & Zibara, K. (2019). XPC beyond nucleotide excision repair and skin cancers. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 782, 108286.
- 146.** Vogel, U., Overvad, K., Wallin, H., Tjønneland, A., Nexø, B. A., & Raaschou-Nielsen, O. (2005). Combinations of polymorphisms in XPD, XPC and XPA in relation to risk of lung cancer. *Cancer letters*, 222(1), 67–74.
- 147.** Qin, F., Gao, S. L., Xu, K., Su, Q. X., Zhang, Z., Shi, L., Zhu, L.-J., Zhang, L.-F. & Zuo, L. (2020). XPC exon15 Lys939Gln variant increase susceptibility to prostate adenocarcinoma: Evidence based on 4306 patients and 4779 controls. *Medicine*, 99(28), e21160.
- 148.** Zhao, Z., Zhang, A., Zhao, Y., Xiang, J., Yu, D., Liang, Z., Xu, C., Zhang, Q., Li, J., & Duan, P. (2018). The association of polymorphisms in nucleotide excision repair genes with ovarian cancer susceptibility. *Bioscience reports*, 38(3), BSR20180114.
- 149.** Liang, X. H., Yan, D., Zhao, J. X., Ding, W., Xu, X. J., & Wang, X. Y. (2018). Interaction of polymorphisms in xeroderma pigmentosum group C with cigarette smoking and pancreatic cancer risk. *Oncology Letters*, 16(5), 5631–5638.
- 150.** Yang, P. W., Hsieh, C. Y., Kuo, F. T., Huang, P. M., Hsu, H. H., Kuo, S. W., Chen, J.-S., & Lee, J. M. (2013). The survival impact of XPA and XPC genetic polymorphisms on patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 20, 562–571.
- 151.** Liu, Y., Wang, H., Lin, T., Wei, Q., Zhi, Y., Yuan, F., Song, B., Yang, J., & Chen, Z. (2012). Interactions between cigarette smoking and XPC-PAT genetic polymorphism enhance bladder cancer risk. *Oncology reports*, 28(1), 337–345.
- 152.** Yang, J., Xu, Z., Li, J., Zhang, R., Zhang, G., Ji, H., Song, B., & Chen, Z. (2010). XPC epigenetic silence coupled with p53 alteration has a significant impact on bladder cancer outcome. *The Journal of urology*, 184(1), 336–343.
- 153.** Chen, Z., Yang, J., Wang, G., Song, B., Li, J., & Xu, Z. (2007). Attenuated expression of xeroderma pigmentosum group C is associated with critical events in human bladder cancer carcinogenesis and progression. *Cancer research*, 67(10), 4578–4585.
- 154.** Francisco, G., Menezes, P. R., Eluf-Neto, J., & Chammas, R. (2008). XPC polymorphisms play a role in tissue-specific carcinogenesis: a meta-analysis. *European journal of human genetics*, 16(6), 724–734.

- 155.** Sankhwar, M., Sankhwar, S. N., Bansal, S. K., Gupta, G., & Rajender, S. (2016). Polymorphisms in the XPC gene affect urinary bladder cancer risk: a case-control study, meta-analyses and trial sequential analyses. *Scientific reports*, 6(1), 27018.
- 156.** Hu, L. B., Chen, Y., Meng, X. D., Yu, P., He, X., & Li, J. (2018). Nucleotide excision repair factor XPC ameliorates prognosis by increasing the susceptibility of human colorectal cancer to chemotherapy and ionizing radiation. *Frontiers in oncology*, 8, 290.
- 157.** Zhang, R., Jia, M., Xue, H., Xu, Y., Wang, M., Zhu, M., Sun, M., Chang, J., & Wei, Q. (2017). Genetic variants in ERCC1 and XPC predict survival outcome of non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based therapy. *Scientific reports*, 7(1), 10702.
- 158.** Alfawaz, A. M., & Al-Hussain, H. M. (2011). Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum at a tertiary eye care center in Saudi Arabia. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 27(6), 401-404.
- 159.** Doubaj, Y., Laarabi, F. Z., Chafai Elalaoui, S., Barkat, A., & Sefiani, A. (2012). Carrier frequency of the recurrent mutation c. 1643_1644delTG in the XPC gene and birth prevalence of the xeroderma pigmentosum in Morocco. *The Journal of dermatology*, 39(4), 382-384.
- 160.** Khatri, M. L. (2021). Xeroderma pigmentosum in Yemen. *International journal of dermatology*, 60(3), 314-320.
- 161.** Moussaid, L., Benchikhi, H., Boukind, E. H., Sqalli, S., Mouaki, N., Kadiri, F., & Lakhdar, H. (2004). Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc: Etude de 120 malades. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 131, 1, 29-33.
- 162.** Hirai, Y., Kodama, Y., Moriwaki, S. I., Noda, A., Cullings, H. M., MacPhee, D. G., Kodama, K., Mabuchi, K., Kraemer, K. H., Land, C. E., & Nakamura, N. (2006). Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 601(1-2), 171-178.
- 163.** Zghal, M., Fazaa, B., & Kamoun, M. R. (2006). Xeroderma pigmentosa. *EMC-Dermatología*, 40(3), 1-14.
- 164.** Abbassi, M., Sayel, H., Senhaji, N., Trhanint, S., Bay Bay, H., Bouguenouch, L., & Mernisi, F. Z. (2022). Clinical and molecular characterization of Xeroderma pigmentosum in Moroccan population: a case series of 40 patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 23(1), 154.
- 165.** Ben Rekaya, M., Messaoud, O., Talmoudi, F., Nouria, S., Ouragini, H., Amouri, A., Boussen, H., Boubaker, M. S., Mokni, M., Mokhtar, I., Abdelhak, S., & Zghal, M. (2009). High frequency of the

V548A fs X572 XPC mutation in Tunisia: implication for molecular diagnosis. *Journal of human genetics*, 54(7), 426–429.

166. Ben Rekaya, M., Jerbi, M., Messaoud, O., Ben Brick, A. S., Zghal, M., Mbarek, C., Chadli-Debbiche, A., Jones, M., Mokni, M., Boussen, H., Boubaker, M. S., Fazaa, B., Yacoub-Youssef, H., & Abdelhak, S. (2013). Further evidence of mutational heterogeneity of the XPC gene in Tunisian families: a spectrum of private and ethnic specific mutations. *BioMed research international*, 2013(1), 316286.

167. Bensenouci, S., Louhibi, L., De Verneuil, H., Mahmoudi, K., & Saidi-Mehtar, N. (2016). Diagnosis of xeroderma pigmentosum Groups A and C by detection of two prevalent mutations in West Algerian population: a rapid genotyping tool for the frequent XPC mutation c. 1643_1644delTG. *BioMed Research International*, 2016(1), 2180946.

168. Chikhaoui, A., Elouej, S., Nabouli, I., Jones, M., Lagarde, A., Ben Rekaya, M., Messaoud, O., Hamdi, Y., Zghal, M., Delague, V., Levy, N., De Sandre-Giovannoli, A., Abdelhak, S., & Yacoub-Youssef, H. (2019). Identification of a ERCC5 c. 2333T> C (L778P) variant in two Tunisian siblings with mild xeroderma pigmentosum phenotype. *Frontiers in Genetics*, 10, 111.

169. Khalat, N., Messaoud, O., Ben Rekaya, M., Chargui, M., Zghal, M., Zendah, B., Saqer, N., Mokni, M., Abdelhak, S., & Mohamed, O. A. (2023). First genetic characterization of Xeroderma pigmentosum in Libya: High frequency of XP-C founder mutation. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 11(6), e2158.

170. Kindil, Z., Senhaji, M. A., Bakhchane, A., Charoute, H., Chihab, S., Nadifi, S., & Barakat, A. (2017). Genetic investigation of XPA gene: high frequency of the c. 682C> T mutation in Moroccan XP patients with moderate clinical profile. *BMC Research Notes*, 10, 1–6.

171. Rabie, E., Amr, K., Zada, S., El-Sayed, H., El Darouti, M., & El-Kamah, G. (2021). Clinical and mutational spectrum of xeroderma pigmentosum in Egypt: identification of six novel mutations and implications for ancestral origins. *Genes*, 12(2), 295.

172. Senhaji, M. A., Abidi, O., Nadifi, S., Benchikhi, H., Khadir, K., Ben Rekaya, M., Eloualid, A., Messaoud, O., Abdelhak, S., & Barakat, A. (2013). c. 1643_1644delTG XPC mutation is more frequent in Moroccan patients with xeroderma pigmentosum. *Archives of dermatological research*, 305, 53–57.

173. Moriwaki, S., Kanda, F., Hayashi, M., Yamashita, D., Sakai, Y., Nishigori, C., & Xeroderma Pigmentosum Clinical Practice Guidelines Revision Committee. (2017). Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *The Journal of dermatology*, 44(10), 1087–1096.

174. Sharma, S., Deshmukh, A. D., Bal, M. M., Chaukar, D. A., & Dcruz, A. K. (2012). Angiosarcoma of the scalp associated with xeroderma pigmentosum. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 33(02), 126–129.
175. Bandyopadhyay, R., Nag, D., Bandyopadhyay, S., & Sinha, S. K. (2012). Atypical fibroxanthoma: an unusual skin neoplasm in xeroderma pigmentosum. *Indian journal of dermatology*, 57(5), 384–386.
176. Zghal, M., Fazaa, B., Abdelhak, S., & Mokni, M. (2014). Xerodermia pigmentosa. *EMC–Dermatología*, 48(4), 1–14.
177. DiGiovanna, J. J., & Kraemer, K. H. (2012). Shining a light on xeroderma pigmentosum. *Journal of investigative dermatology*, 132(3), 785–796.
178. Norgauer, J., Idzko, M., Panther, E., Hellstern, O., & Herouy, Y. (2003). Xeroderma pigmentosum. *European Journal of Dermatology*, 13(1), 4–9.
179. Feller, L., Wood, N. H., Motswaledi, M. H., Khammissa, R. A., Meyer, M., & Lemmer, J. (2010). Xeroderma pigmentosum: a case report and review of the literature. *J prev med hyg*, 51(2), 87–91.
180. Robbins, J. H., Kraemer, K. H., Lutzner, M. A., Festoff, B. W., & Coon, H. G. (1974). Xeroderma pigmentosum: an inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair. *Annals of internal medicine*, 80(2), 221–248.
181. Bay Bay, H., Rasso, A., Aqil, N., Bouguenouch, L., Ouldin, K., Elloudi, S., Douhi, Z., & Mernissi, F. Z. (2020). An XPC and XPA genetic study on xeroderma pigmentosum patients in a Moroccan population. *Our Dermatol Online*, 11(4), 335–339.
182. Baykal, C., Atcı, T., Yılmaz, Z., & Büyükbabani, N. (2021). Skin tumors in xeroderma pigmentosum: evaluation of a large series and a literature review. *Journal of Cutaneous Pathology*, 48(7), 884–895.
183. Ali, J. T., Mukasa, Y., & Coulson, I. H. (2009). Xeroderma pigmentosum: early diagnostic features and an adverse consequence of photoprotection. *Clinical and experimental dermatology*, 34(3), 442–443.
184. Hadj-Rabia, S., Oriot, D., Soufir, N., Dufresne, H., Bourrat, E., Mallet, S., Poulhalon, N., Ezzedine, E., Grandchamp, B., Taïeb, A., Catteau, B., Sarasin, A., & Bodemer, C. (2013). Unexpected extradermatological findings in 31 patients with xeroderma pigmentosum type C. *British Journal of Dermatology*, 168(5), 1109–1113.

- 185.** Rizza, E. R., DiGiovanna, J. J., Khan, S. G., Tamura, D., Jeskey, J. D., & Kraemer, K. H. (2021). Xeroderma pigmentosum: a model for human premature aging. *Journal of Investigative Dermatology*, 141(4), 976–984.
- 186.** Suarez, M. J., Rivera–Michlig, R., Dubovy, S., & Rodriguez, F. J. (2015). Clinicopathological features of ophthalmic neoplasms arising in the setting of xeroderma pigmentosum. *Ocular oncology and pathology*, 2(2), 112–121.
- 187.** Brooks, B. P., Thompson, A. H., Bishop, R. J., Clayton, J. A., Chan, C. C., Tsilou, E. T., Zein, W. M., Tamura, D., Khan, S. G., Ueda, T., Boyle, J., Oh, K.–S., Imoto, K., Inui, H., Moriwaki, S.–I., Emmert, S., Iliff, N. T., Bradford, P., DiGiovanna, J. J., & Kraemer, K. H. (2013). Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long–term follow–up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology*, 120(7), 1324–1336.
- 188.** Schelini, M. C., Chaves, L. F. O., Toledo, M. C., Rodrigues, F. W., de Oliveira, T., Isaac, D. L., & Avila, M. (2019). Xeroderma pigmentosum: Ocular findings in an isolated Brazilian group with an identified genetic cluster. *Journal of Ophthalmology*, 2019(1), 4818162.
- 189.** Dollfus, H., Porto, F., Caussade, P., Speeg–Schatz, C., Sahel, J., Grosshans, E., Flament, J. & Sarasin, A. (2003). Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders. *Survey of ophthalmology*, 48(1), 107–122.
- 190.** Day, A., Abramson, A. K., Patel, M., Warren, R. B., & Menter, M. A. (2014). The spectrum of oculocutaneous disease: Part II. Neoplastic and drug–related causes of oculocutaneous disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(5), 821–e1.
- 191.** Jen, M., & Nallasamy, S. (2016). Ocular manifestations of genetic skin disorders. *Clinics in dermatology*, 34(2), 242–275.
- 192.** Zghal, M., Fazaa, B., Zghal, A., Mokhtar, I., Sarasin, A., Kamoun, M. R., & Gharbi, M. R. (2003). A whole family affected by xeroderma pigmentosum: Clinical and genetic particularities. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, 130, 31–36.
- 193.** Zghal, M., Fazaa, B., Abdelhak, S., & Mokni, M. (2018). Xeroderma pigmentosum. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 145,706–722.
- 194.** Rambhatla, P. V., Brescoll, J., Hwang, F., Juzych, M., & Lim, H. W. (2015). Photosensitive disorders of the skin with ocular involvement. *Clinics in dermatology*, 33(2), 238–246.
- 195.** Lim, R., Sethi, M., & Morley, A. M. (2017). Ophthalmic manifestations of xeroderma pigmentosum: a perspective from the United Kingdom. *Ophthalmology*, 124(11), 1652–1661.

- 196.** Itoh, M., Hayashi, M., Shioda, K., Minagawa, M., Isa, F., Tamagawa, K., Moromatsu, Y., & Oda, M. (1999). Neurodegeneration in hereditary nucleotide repair disorders. *Brain and Development*, 21(5), 326–333.
- 197.** De Boer, J., & Hoeijmakers, J. H. (2000). Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis*, 21(3), 453–460.
- 198.** Tamhankar, P. M., Iyer, S. V., Ravindran, S., Gupta, N., Kabra, M., Nayak, C., Kura, M., Sanghavi, S., Joshi, R., Chennuri, V. S., & Khopkar, U. (2015). Clinical profile and mutation analysis of xeroderma pigmentosum in Indian patients. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 81, 16
- 199.** Martens, M. C., Emmert, S., & Boeckmann, L. (2020). Sunlight, vitamin D, and xeroderma pigmentosum. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, 319–331.
- 200.** Mohamed, A., Bhargava, A., & Chaurasia, S. (2019). Vitamin D supplementation in patients with xeroderma pigmentosum. *Indian Journal of Ophthalmology*, 67(2), 308–309.
- 201.** Mariani, E., Facchini, A., Honorati, M. C., Lalli, E., Berardesca, E., Ghetti, P., Marinoni, S., Nuzzo, F., Astaldi Ricotti, G. C. B., & Stefanini, M. (1992). Immune defects in families and patients with xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy. *Clinical & Experimental Immunology*, 88(3), 376–382.
- 202.** Merideth, M., Tamura, D., Angra, D., Khan, S. G., Ferrell, J., Goldstein, A. M., DiGiovanna, J. J., & Kraemer, K. H. (2019). Reproductive health in xeroderma pigmentosum: features of premature aging. *Obstetrics & Gynecology*, 134(4), 814–819.
- 203.** Brambullo, T., Colonna, M. R., Vindigni, V., Piaserico, S., Masciopinto, G., Galeano, M., Costa, A. L., & Bassetto, F. (2022). Xeroderma Pigmentosum: A Genetic Condition Skin Cancer Correlated—A Systematic Review. *BioMed research international*, 2022(1), 8549532.
- 204.** Krakowski, A. C., Hafeez, F., Westheim, A., Pan, E. Y., & Wilson, M. (2022). Advanced basal cell carcinoma: What dermatologists need to know about diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(6), S1–S13.
- 205.** Cui, Y., Morgenstern, H., Greenland, S., Tashkin, D. P., Mao, J., Cao, W., Cozen, W., Mack, T. M., & Zhang, Z. F. (2006). Polymorphism of Xeroderma Pigmentosum group G and the risk of lung cancer and squamous cell carcinomas of the oropharynx, larynx and esophagus. *International journal of cancer*, 118(3), 714–720.

- 206.** Green, W. H., Wang, S. Q., & Coggnetta, A. B. (2009). Total-body cutaneous examination, total-body photography, and dermoscopy in the care of a patient with xeroderma pigmentosum and multiple melanomas. *Archives of dermatology*, 145(8), 910–915.
- 207.** Maurer, S., & Koelmel, K. F. (1998). Spontaneous regression of advanced malignant melanoma. *Oncology Research and Treatment*, 21(1), 14–18.
- 208.** Sethi, M., Lehmann, A. R., & Fassihi, H. (2013). Xeroderma pigmentosum: a multidisciplinary approach. *EMJ Dermatol*, 1, 54–63.
- 209.** Haliasos, E. C., Kerner, M., Jaimes, N., Zalaudek, I., Malvey, J., Lanschuetzer, C. M., Hinter, H., Hofmann-Wellenhof, R., Braun, R. P., & Marghoob, A. A. (2013). Dermoscopy for the pediatric dermatologist, part ii: dermoscopy of genetic syndromes with cutaneous manifestations and pediatric vascular lesions. *Pediatric dermatology*, 30(2), 172–181.
- 210.** Jung, E. C. (1986). Xeroderma pigmentosum. *International journal of dermatology*, 25(10), 629–633.
- 211.** Lehmann, J., Schubert, S., & Emmert, S. (2014). Xeroderma pigmentosum: diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 12(10), 867–872.
- 212.** Orita, M., Iwahana, H., Kanazawa, H., Hayashi, K., & Sekiya, T. (1989). Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(8), 2766–2770.
- 213.** Yurchenko, A. A., Rajabi, F., Braz-Petta, T., Fassihi, H., Lehmann, A., Nishigori, C., Wang, J., Padioleau, I., Gunbin, K., Panunzi, L., Morice-Picard, F., Laplante, P., Robert, C., Kannouche, P. L., Menck, C. F. M., Sarasin, A., & Nikolaev, S. I. (2023). Genomic mutation landscape of skin cancers from DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum patients. *Nature Communications*, 14(1), 2561.
- 214.** Sarasin, A. (2023). The French Cohort of DNA Repair-Deficient Xeroderma Pigmentosum Patients: Risk of Hematological Malignancies. *Cancers*, 15(10), 2706.
- 215.** Ortega-Recalde, O., Vergara, J. I., Fonseca, D. J., Ríos, X., Mosquera, H., Bermúdez, O. M., Ortega-Recalde, O., Vergara, J. I., Fonseca, D. J., Rios, X., Medina, C. L., Vargas, C. L., Pallares, A. E., Restrepo, C. M., & Laissue, P. (2013). Whole-exome sequencing enables rapid determination of xeroderma pigmentosum molecular etiology. *PLoS One*, 8(6), e64692.

- 216.** Schubert, S., Lehmann, J., Kalfon, L., Slor, H., Falik-Zaccari, T. C., & Emmert, S. (2014). Clinical utility gene card for: Xeroderma pigmentosum. *European Journal of Human Genetics*, 22(7), 953–953.
- 217.** Graham, J. M., Anyane-Yeboa, K., Raams, A., Appeldoorn, E., Kleijer, W. J., Garritsen, V. H., Busch, D., Edersheim, T. G., & Jaspers, N. G. (2001). Cerebro-Oculo-Facio-Skeletal syndrome with a nucleotide excision-repair defect and a mutated XPD gene, with prenatal diagnosis in a triplet pregnancy. *The American Journal of Human Genetics*, 69(2), 291–300.
- 218.** Salissou, L., Doulla, M., Harouna, M. Z., Salha, I., Timmi, N., Abdou, A. D. S., Moumouni, H. & Nouhou, H. (2017). Xeroderma pigmentosum: Squamous cell carcinoma infiltrating and disfiguring facial, in a girl of 3 years and a half. *Our Dermatology Online*, 8, 28–31
- 219.** Pinto, C. J., Nayyar, R., Asvita, D., Chirumamilla, A., & Patel, P. (2022). Late Presentation of Xeroderma Pigmentosa With Squamous Cell Carcinoma in Septic Shock: Report of a Rare Case. *Cureus*, 14(6).
- 220.** Kgekolo, M. C., Anderson, K., Siwele, S. C., Steel, H. C., Kwofie, L. L., Sathekge, M. M., Sathekge, M. M., Meyer, P. W. A., Rapoport, B. L., Sathekge, M. M., Meyer, P. W. A., Rapoport, B. L., & Anderson, R. (2022). Elevated levels of soluble CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3 and TIM-3 and systemic inflammatory stress as potential contributors to immune suppression and generalized tumorigenesis in a cohort of South African xeroderma pigmentosum patients. *Frontiers in Oncology*, 12, 819790.
- 221.** Hananian, J., & Cleaver, J. E. (1980). Xeroderma pigmentosum exhibiting neurological disorders and systemic lupus erythematosus. *Clinical genetics*, 17(1), 39–45.
- 222.** Demaerel, P. H., Kendall, B. E., & Kingsley, D. (1992). Cranial CT and MRI in diseases with DNA repair defects. *Neuroradiology*, 34, 117–121.
- 223.** Stone, N., Reed, J., Mahood, J., Hardwick, N., & George, S. (2000). Xeroderma pigmentosum: the role of phototesting. *British Journal of Dermatology*, 143(3), 595–597.
- 224.** Kondo, S., Fukuro, S., Nishioka, K., & Satoh, Y. (1992). Xeroderma pigmentosum: recent clinical and photobiological aspects. *The Journal of Dermatology*, 19(11), 690–695.
- 225.** Robbins, J. H., & Burk, P. G. (1973). Relationship of DNA repair to carcinogenesis in xeroderma pigmentosum. *Cancer Research*, 33(5), 929–935.

- 226.** Lehmann, A. R., & Stevens, S. (1980). 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*, 69(1), 177–190.
- 227.** Carreau, M., Eveno, E., Quilliet, X., Chevalier-Lagente, O., Benoit, A., Tanganelli, B., Stefanini, M., Venneulen, W., Hoeijmakers, J. H. J., Sarasin, A., & Mezzina, M. (1995). Development of a new easy complementation assay for DNA repair deficient human syndromes using cloned repair genes. *Carcinogenesis*, 16(5), 1003–1009.
- 228.** Francis, M. A., & Rainbow, A. J. (1999). UV-enhanced reactivation of a UV-damaged reporter gene suggests transcription-coupled repair is UV-inducible in human cells. *Carcinogenesis*, 20(1), 19–26.
- 229.** Reilly, N. M., & Pittman, D. L. (2019). A mammalian genetic complementation assay for assessing cellular resistance to genotoxic compounds. *DNA Repair: Methods and Protocols*, 209–215.
- 230.** Millau, J. F., Raffin, A. L., Caillat, S., Claudet, C., Arras, G., Ugolin, N., Douki, T., Ravanat, J. L., Breton, J., Oddos, T., Dumontet, C., Sarasin, A., Chevillard, S., Faviera, A., & Sauvaigo, S. (2008). A microarray to measure repair of damaged plasmids by cell lysates. *Lab on a Chip*, 8(10), 1713–1722.
- 231.** Lehmann, J., Seebode, C., Martens, M. C., & Emmert, S. (2018). Xeroderma pigmentosum-facts and perspectives. *Anticancer Research*, 38(2), 1159–1164.
- 232.** Lambert, W. C., Gagna, C. E., & Lambert, M. W. (2008). Xeroderma pigmentosum: its overlap with trichothiodystrophy, Cockayne syndrome and other progeroid syndromes. *Molecular Mechanisms of Xeroderma Pigmentosum*, 128–137.
- 233.** Tamura, D., Ono, R., DiGiovanna, J. J., & Kraemer, K. H. (2019). Management of xeroderma pigmentosum. *DNA Repair Disorders*, 203–221.
- 234.** Leung, A. K., Barankin, B., Lam, J. M., Leong, K. F., & Hon, K. L. (2022). Xeroderma pigmentosum: an updated review. *Drugs context*, 11, 2022–2–5, 17p.
- 235.** de Andrade, F. A. G., de Oliveira Cavalcanti, C. E., Isoldi, F. C., & Ferreira, L. M. (2021). Therapeutics of xeroderma pigmentosum: A PRISMA-compliant systematic review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 87(2), 176–189.

- 236.** Tamura, D., DiGiovanna, J. J., Khan, S. G., & Kraemer, K. H. (2014). Living with xeroderma pigmentosum: comprehensive photoprotection for highly photosensitive patients. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 30(2-3), 146-152.
- 237.** Emmert, S., Ueda, T., Zumsteg, U., Weber, P., Khan, S. G., Oh, K. S., Boyle, J., Laspe, P., Zachmann, K., Boeckmann, L., Kuschal, C., Bircher, A., & Kraemer, K. H. (2009). Strict sun protection results in minimal skin changes in a patient with xeroderma pigmentosum and a novel c. 2009delG mutation in XPD (ERCC2). *Experimental dermatology*, 18(1), 64-68.
- 238.** Suozzi, K., Turban, J., & Girardi, M. (2020). Focus: skin: cutaneous photoprotection: a review of the current status and evolving strategies. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 93(1), 55.
- 239.** Khan, A., Nazir, A., Rehman, A., Naveed, M., Ashraf, M., Iqbal, K., Basit, A., & Maqsood, H. S. (2020). A review of UV radiation protection on humans by textiles and clothing. *International Journal of Clothing Science and Technology*, 32(6), 869-890.
- 240.** Forsea, A. M. (2023). Sunscreens. In : *European Handbook of Dermatological Treatments*, pp. 1771-1785. Springer International Publishing.
- 241.** Tenorio, C., de la Mata, D., Leyva, J. A. F., Poitevin-Chacon, A., Queijeiro, M. V., Gutierrez, G. R., Noguera, J. Q., Luis Carlos Durazo Cons, L. C., Hernandez, Y. B., Sánchez, D. R., Cruz, A. A. S., Guardado, G. N., Tomasena, M. I., Ortiz, S., del Bosque, M. A. S., Garzón, L. A. C., Puch, A. E. S., Retif, R. P., Arceo, P. R. L., López, L. H. B., & Baldi, C. M. T. (2022). Mexican radiation dermatitis management consensus. *reports of Practical Oncology and radiotherapy*, 27(5), 914-926.
- 242.** Moloney, F. J., Collins, S., & Murphy, G. M. (2002). Sunscreens: safety, efficacy and appropriate use. *American journal of clinical dermatology*, 3, 185-191.
- 243.** Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine*, 357(3), 266-281.
- 244.** Garland, C. F., Garland, F. C., Gorham, E. D., Lipkin, M., Newmark, H., Mohr, S. B., & Holick, M. F. (2006). The role of vitamin D in cancer prevention. *American journal of public health*, 96(2), 252-261.
- 245.** Kraemer, K. H., DiGiovanna, J. J., Moshell, A. N., Tarone, R. E., & Peck, G. L. (1988). Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *New England Journal of Medicine*, 318(25), 1633-1637.
- 246.** DiGiovanna, J. J. (2001). Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 36(5), 564-567.

- 247.** Lyons, F., & Ousley, L. E. (2014). *Dermatology for the advanced practice nurse*. Springer Publishing Company.
- 248.** Queirolo, P., Cinquini, M., Argenziano, G., Bassetto, F., Bossi, P., Boutros, A., Clemente, C., de Giorgi, V., Del Vecchio, M., Patuzzo, R., Pennachioli, E., Peris, K., Quaglino, P., Reali, A., Zalaudek, I., & Spagnolo, F. (2024). Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *ESMO open*, 9(5), 103005.
- 249.** Kwiek, B., & Schwartz, R. A. (2016). Keratoacanthoma (KA): an update and review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(6), 1220–1233.
- 250.** Niebel, D., Sirokay, J., Hoffmann, F., Fröhlich, A., Bieber, T., & Landsberg, J. (2020). Clinical management of locally advanced basal-cell carcinomas and future therapeutic directions. *Dermatology and therapy*, 10, 835–846.
- 251.** Garcia–Moreno, H., Langbehn, D. R., Abiona, A., Garrood, I., Fleszar, Z., Manes, M. A., ... & Giunti, P. (2023). Neurological disease in xeroderma pigmentosum: prospective cohort study of its features and progression. *Brain*, 146(12), 5044–5059.
- 252.** Kraemer, K. H., & DiGiovanna, J. J. (2015). Forty years of research on xeroderma pigmentosum at the US National Institutes of Health. *Photochemistry and photobiology*, 91(2), 452–459.
- 253.** Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Xeroderma Pigmentosum Synthèse. Filière FIMARAD : Santé Maladies Rares Dermatologiques, 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/fimarad_pnd_xp_synthese_v3_29092021.pdf
- 254.** Gautam, M., & Ali, F. (2021). Prenatal diagnosis in dermatology. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*, 22(4), 293–300.
- 255.** Association des enfants de lune AMSEL disponible sur le site <https://amselmarrakech.com/>
- 256.** Khaldi, H., El Alaoui, M., Hocar, O., & Amal, S. (2019). Pronostic des patients porteurs de xeroderma pigmentosum dans un contexte de bas niveau socioéconomique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 146, 12, A176.
- 257.** Salum, H. M. (2021). Clinical profile, treatment and outcome of children with xeroderma pigmentosum at Muhimbili National Hospital, Dar es salaam, Tanzania. Master Dissertation, Muhimbili University of Health and Allied Sciences.

- 258.** Alwatban, L., & Binamer, Y. (2017). Xeroderma pigmentosum at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*, 37(3), 240–244.
- 259.** Nakano, E., Masaki, T., Kanda, F., Ono, R., Takeuchi, S., Moriwaki, S., & Nishigori, C. (2016). The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale. *Experimental Dermatology*, 25, 28–33.
- 260.** Espi, P., Parajuli, S., Benfodda, M., Lebre, A. S., Paudel, U., Grange, A., Grybek, V., Grange, T., Soufir, N., & Grange, F. (2018). Clinical and genetic characteristics of xeroderma pigmentosum in Nepal. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(5), 832–839.
- 261.** Goyal, J. L., Rao, V. A., Srinivasan, R., & Agrawal, K. (1994). Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *British Journal of Ophthalmology*, 78(4), 295–297.
- 262.** Fernandes, A., Affonso, A., de Assis Filho, H. L. G., Santana, R., Rodriguez, E. E. C., Barros, J., Lowen, M., Hazarbassanov, R. M., Ferraz, N. N., Sacai, P. Y., Morales, M., Gomes, J. A., & Neto, R. B. (2019). Frequency and causes of visual impairment and blindness in patients with Xeroderma Pigmentosum in Brazil. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(9), 3563–3563.
- 263.** Jerbi, M., Ben Rekaya, M., Naouali, C., Jones, M., Messaoud, O., Tounsi, H., Nagara, M., Chargui, M., Kefi, R., Boussen, H., Mokni, M., Mrad, R., Boubaker, M. S., Abdelhak, S., Khaled, A., Zghal, M., & Yacoub-Youssef, H. (2016). Clinical, genealogical and molecular investigation of the xeroderma pigmentosum type C complementation group in Tunisia. *British Journal of Dermatology*, 174(2), 439–443.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدة



كلية الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 264

سنة 2024

الجوانب الجينية للجلد المصطبغ : السلسلة الاولى
من قسم الوراثة في المستشفى الجامعي محمد السادس
بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/06/24

من طرف

الآنسة صفية المزيان

المزداة في 09 فبراير 1998 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

النظام XPA - XPC - NER - طفرة p.Val548AlafsX25 - طفرة p.Arg228Ter
اختبار جيني

اللجنة

الرئيس

س. أمال

السيد

المشرفة

أستاذ في طب الجلد

ن. ابوساير

السيدة

أستاذة في طب الجينات

ي. بنشمخة

السيد

الحكام

أستاذ في طب الجراحة التجميلية و الترميمية

و. حكار

السيدة

أستاذة في طب الجلد

