



# SOMMAIRE

Liste des abréviations .....	4
Liste des tableaux et figures .....	5
<b>I. Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>II. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>11</b>
<b>III. Patients et méthodes .....</b>	<b>11</b>
<b>IV. Résultats.....</b>	<b>14</b>
A. Etude descriptive.....	14
1. Caractéristiques épidémiologiques des patients .....	14
2. Caractéristiques cliniques .....	18
3. Résultats de l'étude moléculaire.....	28
B. Etude analytique .....	37
<b>V. Discussion.....</b>	<b>39</b>
A. Données descriptives.....	42
1. Caractéristiques sociodémographiques.....	42
2. Caractéristiques cliniques.....	42
3. Etude moléculaire.....	43
B. Données analytiques .....	44
<b>VI. Conclusion.....</b>	<b>48</b>
<b>Référence.....</b>	<b>54</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>60</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

N	: Nombre
%	: Pourcentage
ADN	: Acide désoxyribonucléique
BLAST	: Basic Local Alignment Search Tool
CBC	: Carcinome baso-cellulaire
CE	: Carcinome épidermoïde
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra Acétique
GGR	: Global Genome Repair xeroderma pigmentosum (XP)
NER	: Réparation par Excision de Nucléotides
PCR	: Polymerase Chain Reaction
SC	: Syndrome de Cockayne
UDS	: Unscheduled DNA Synthesis
UV	: UltraViolets
XP	: <i>Xeroderma Pigmentosum</i>
XPA	: <i>Xeroderma Pigmentosum</i> de groupe de complémentation A
XPB	: <i>Xeroderma Pigmentosum</i> de groupe de complémentation B
XPC	: <i>Xeroderma Pigmentosum</i> de groupe de complémentation C
XPD	: <i>Xeroderma Pigmentosum</i> de groupe de complémentation D
XPE	: <i>Xeroderma Pigmentosum</i> de groupe de complémentation E
XPF	: <i>Xeroderma Pigmentosum</i> de groupe de complémentation F
XPG	: <i>Xeroderma Pigmentosum</i> de groupe de complémentation G
XPV	: <i>Xeroderma Pigmentosum</i> variant

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

- Tableau 1** : Les différentes tumeurs cutanées bénignes chez les patients XP
- Tableau 2** : Lésions précancéreuses et tumeurs cutanées malignes chez les patients XP
- Tableau 3** : Résultat du séquençage de l'exon 9 du gène XPC
- Tableau 4** : Caractéristiques cliniques et génétiques des vingt-quatre patients atteints de XP.
- Tableau 5** : Tableau de corrélation significative
- Figure 1** : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge
- Figure 2** : Répartition des patients en fonction de sexe
- Figure 3** : Origine des patients
- Figure 4** : Répartition de la consanguinité chez nos patients
- Figure 5** : Répartition selon le phototype
- Figure 6** : Etat poikilodermique chez une patiente ayant un XP
- Figure 7** : Naevus jonctionnel chez un patient XP
- Figure 8** : Verrue vulgaire chez une patiente XP
- Figure 9** : Kératose séborrhéique chez une patiente XP
- Figure 10** : Botriomycome chez un patient XP
- Figure 11** : Kératoacanthome chez une patiente XP
- Figure 12** : Angiome rubis chez un patient XP
- Figure 13** : Kératose actinique chez une patiente XP
- Figure 14** : Carcinome baso-cellulaire chez une patiente XP
- Figure 15** : Carcinome épidermoïde chez un patient XP
- Figure 16** : Mélanome chez une patiente XP
- Figure 17** : Electrophérogramme de l'exon 9 représentant la délétion TG
- Figure 18** : Electrophérogramme de l'exon 9 sans délétion

**Figure 19 :** Alignement de la zone séquencée complète du gène XPC avec séquence de la base de données Blast

**Figure 20 :** Electrophérogramme de l'exon 9 présentant le polymorphisme bénin c.1496C>T (p.Ala499Val) à l'état homozygote

**Figure 21 :** Electrophérogramme de l'exon 9 représentant le polymorphisme bénin c.1496C>T (p.Ala499Val) à l'état hétérozygote (séquences F et R)

**Figure 22 :** Electrophérogramme de l'exon 9 du gène XPC de la séquence des patients négatifs (normale).

**Figure 23 :** Electrophérogramme de l'exon 6 représentant la mutation non-sens (c.682C>T, p.Arg228X).

**Figure 24 :** Electrophérogramme de l'exon 6 sans mutation

**Figure 25 :** Alignement de la zone séquencée complète du gène XPA avec séquence de la base de données Blast

**Figure 26 :** Corrélation entre le génotype et le phénotype des patients XP

## I. Introduction

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive décrite pour la première fois en 1870 par le dermatologue hongrois Moritz KAPOSÍ qui attribua le nom « xeroderma », ce terme latin signifie "peau sèche ou parcheminée". Plus tard, le terme « pigmentosum » fut rajouté pour souligner les perturbations pigmentaires des patients souffrant de cette maladie. [1, 2] Sa transmission sur le mode autosomique récessif explique sa relative fréquence dans les pays où la consanguinité est élevée et la taille des familles est grande, comme le Maroc. [3] Les individus ayant cette affection ont une hypersensibilité aux rayons ultraviolets et donc ont un risque élevé de développer des signes d'héliodermie avec un état poikilodermique associant des troubles dyschromiques, des plages atrophiques surtout en péri-orificielles avec une sclérose responsable d'atrésies, une xérose et fragilité cutanée évoluant parfois vers des ulcérations infectées et traînantes, ainsi que des tumeurs malignes cutanées et oculaires à un âge précoce. [4] Le pronostic dans ces cas dépend de la photoprotection stricte ainsi que le diagnostic et la prise en charge précoce des tumeurs malignes. [5] En 1968, Cleaver a mis en évidence dans les cellules de XP un déficit de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) altéré par les UV. [6] En effet, il a été démontré que l'hétérogénéité clinique de cette maladie est liée à l'existence d'altération des gènes appartenant aux différents groupes de complémentation classiques « *XP-A* à *XP-G* » qui se distinguent par certaines particularités symptomatiques et évolutives. Le produit de chacun de ces gènes joue un rôle spécifique dans la voie de réparation de l'ADN par excision-resynthèse des nucléotides (NER). Il existe également un groupe XP variant (*XPV*) avec une activité normale du système NER. [7-10]

Le groupe *XPA* représente 90% des patients XP. Il correspond à une forme sévère de xeroderma pigmentosum, localisée essentiellement au Japon. Les patients présentent des lésions typiques du XP associées à des anomalies du système nerveux central et périphérique, parfois très sévères. Des retards de croissance et du développement sexuel peuvent également être observés chez ces patients. [7-10]

Le groupe *XPB* est extrêmement rare de Xeroderma pigmentosum. Certains patients présentent les caractéristiques classiques du XP avec une gravité variable et de légères anomalies neurologiques. D'autres ont un phénotype XP/Syndrome de Cockayne (SC), ils combinent les caractéristiques classiques du XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du SC telles que petite taille, perte d'audition bilatérale et hyperréflexie. [7-10]

Le groupe *XPC* est le plus fréquent dans la population caucasienne. Les patients de ce groupe présentent des lésions cutanées typiques du XP avec atteinte oculaire, mais en général ils ne présentent pas des réactions aiguës au soleil. Par ailleurs, ils ne souffrent pas de troubles neurologiques. [7-10]

Le groupe *XPD* constitue une forme cliniquement hétérogène faite de manifestations typiques du XP associées ou non à des anomalies neurologiques de gravité variable. Certains patients *XPD* combinent les caractéristiques classiques du XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du syndrome de Cockayne (complexe XP/SC). [7-10]

Le groupe *XPE* est un sous-type extrêmement rare. Ces patients présentent des symptômes légers du XP en comparaison avec les autres groupes et ils ont un développement neurologique normal. [7-10]

Le groupe *XPF* est un sous-type Xeroderma Pigmentosum de sévérité généralement moyenne. Il est représenté presque exclusivement dans la population

japonaise. La plupart des patients présentent des signes cutanés très légers et aucune atteinte oculaire ou neurologique. [7-10]

Le groupe *XPG* est un sous-type retrouvé en Europe et qui est extrêmement rare. Les manifestations cliniques peuvent varier. Certains patients présentent un phénotype léger de XP, d'autres combinent les symptômes de XP avec des manifestations systémiques et neurologiques du syndrome de Cockayne (complexe XP/SC). [7-10]

Le *XPV* est un sous-type de XP à symptomatologie légère. Pour cette raison, il est souvent diagnostiqué plus tardivement, à la fin de l'adolescence ou vers l'âge de 20 ans. Ces patients présentent une fréquence élevée de tumeurs malignes cutanées aux environ de 20-30 ans, par rapport à la population générale. Cependant, aucunes manifestations neurologiques ne sont observées. [7-10]

Actuellement, on ne dispose d'aucun traitement curatif permettant de soigner les malades XP. La prise en charge repose essentiellement sur les mesures préventives telles que la photoprotection et la détection et traitement précoces des tumeurs cutanées et ophtalmologiques. [11]

En effet, cette maladie met en jeu plusieurs facteurs génétiques. Leurs identifications pourraient mettre au point des méthodes de diagnostic et des thérapies nécessaires pour guérir, prévenir ou limiter la gravité des symptômes.

En raison de la gravité du XP, de sa fréquence relativement augmentée par les mariages consanguins, de nombreuses études ont été menées afin de permettre la compréhension de cette photodermatose prénéoplasique ainsi que l'implication du système NER. En effet, la réparation de l'ADN regroupe un ensemble de mécanismes faisant intervenir un grand nombre de protéines et/ou de nombreuses interactions entre les différentes voies de réparation qui ont été mises en évidence. [6, 7, 8, 9, 10]

Le diagnostic du XP est difficile et on a souvent recours à des explorations photobiologiques telles que l'UDS pour éliminer d'autres pathologies photosensibilisantes dans les formes débutantes. Ce test UDS requiert plus d'une semaine avant d'avoir des résultats quelques fois difficilement interprétables. En revanche, le diagnostic par des outils de biologie moléculaire est fiable et rapide. [12]

Les mutations des gènes des protéines humaines *XPA* et *XPC* sont les plus fréquemment mutés dans les pays du Maghreb. [3, 13, 14]

## II. Objectif de l'étude :

Dans ce travail, nous avons effectué une étude moléculaire des gènes *XPA* et *XPC* chez les patients atteints du XP suivis afin de déterminer leur profil génétique. Par la suite, on a analysé la relation entre les mutations retrouvées et les particularités symptomatiques et évolutives.

## III. Patients et méthodes :

### A. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale et prospective, descriptive et analytique.

### B. Durée de l'étude :

Etude menée du 01/06/2017 au 01/01/2019.

### C. Lieu de l'étude :

Etude menée sur les patients XP suivis au service de Dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

### D. Population étudiée :

Tous les patients suivis au service de Dermatologie du CHU Hassan II pour Xéroderma Pigmentosum en collaboration avec le service de génétique du CHU Hassan II de Fès.

### E. Méthode de l'étude :

Nous avons décrit les caractéristiques épidémiologiques et cliniques chez ces patients. Puis nous avons exploré les deux mutations les plus fréquentes dans les

pays du Nord-Africain, par la technique de biologie moléculaire PCR-séquençage. On a d'abord exploré la mutation du gène *XPC* siégeant au niveau de l'exon 9 (c.1643\_1644delTG ou p.Val548Ala fsX25) chez tous les patients, puis celle du gène *XPA* siégeant au niveau de l'exon 6 (c.682C> T, p.Arg228X) pour ceux chez qui la première était négative.

Ces patients XP ont été examinés en hôpital de jour puis une fiche d'exploitation a été remplie pour chaque patient (annexe 1). Le prélèvement a été réalisé dans deux tubes EDTA (Ethylène Diamine Tétra Acétique) de sang de 5 ml chacun puis acheminer au service de génétique pour l'extraction d'ADN et réalisation de PCR-séquençage. Les tubes ont été conservés à -20°C pour utilisation ultérieure. Le résultat de la biologie moléculaire a été obtenu après deux semaines en moyenne.

Après l'obtention de la séquence de l'exon 9 du gène *XPC* et celle de l'exon 6 du gène *XPA*, une analyse bioinformatique des séquences a été réalisée. En particulier l'identification des ressemblances entre la séquence requête et la séquence de la banque de données par le Logiciel « Blast ».

### **F. Le recueil des données :**

Les données épidémiologiques, cliniques ainsi que les résultats de l'étude moléculaire ont été transcrits sur un dossier Excel. L'étude statistique descriptive et analytique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 17.

#### **1-1. Premier temps :**

Le premier temps de l'analyse statistique s'est porté sur l'analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et moléculaires.

Pour les caractéristiques cliniques nous avons considéré le phototype évalué sur les zones photoprotégées, l'âge de début de la maladie, les signes fonctionnels, l'atteinte cutanée en précisant les types de tumeurs cutanées bénignes ou malignes, l'atteinte ophtalmologique, les anomalies neurologiques et les autres anomalies.

### **1-2. Deuxième temps :**

Dans un deuxième temps, on a réalisé une étude analytique pour corrélérer le groupe génétique retrouvé à l'étude moléculaire avec les caractéristiques sociodémographiques à savoir l'origine géographique, le sexe, le type de consanguinité et cliniques en précisant l'âge de début de la maladie, le phototype, la survenue de réaction aiguë au soleil, la topographie des lentigines, les tumeurs cutanées bénignes, les tumeurs cutanées malignes divisées en deux groupes tumeurs kératinisantes et non kératinisantes, le nombre de tumeurs cutanées malignes, l'âge d'apparition de la première tumeur cutanée maligne, l'atteinte neurologique et la sévérité de l'atteinte oculaire des patients XP. Nous avons retenu comme seuil significatif un  $p < 0.05$ .

Le consentement oral des patients et leur parents suffisait étant donné que l'étude génétique constitue un examen complémentaire essentiel pour leur dossier médical.

## IV. Résultats :

### A. Etude descriptive : Tableau 4

#### 1. Caractéristiques épidémiologiques des patients :

##### 1-1. Le nombre :

Nous avons colligé un échantillon de 24 patients appartenant à 22 familles non apparentées, dont deux avaient deux enfants atteints.

##### 1-2. L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 15 ans avec des extrêmes allant de 2 à 63 ans. (Figure 1)

La majorité des patients (n=20) avait un âge inférieur à 25 ans.

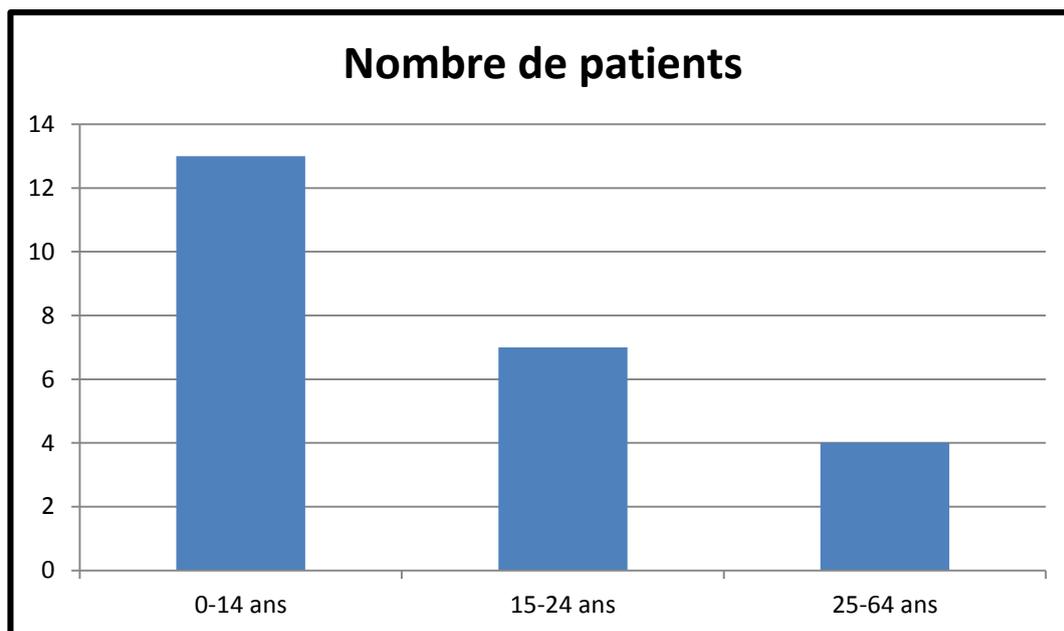


Figure 1 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge

1-3. Le sexe :

Les patients étudiés présentent un sexe ratio (H/F) de 0,6 avec 9 hommes étalant 37,5% pour 15 femmes recouvrant 62,5%. (Figure 2)

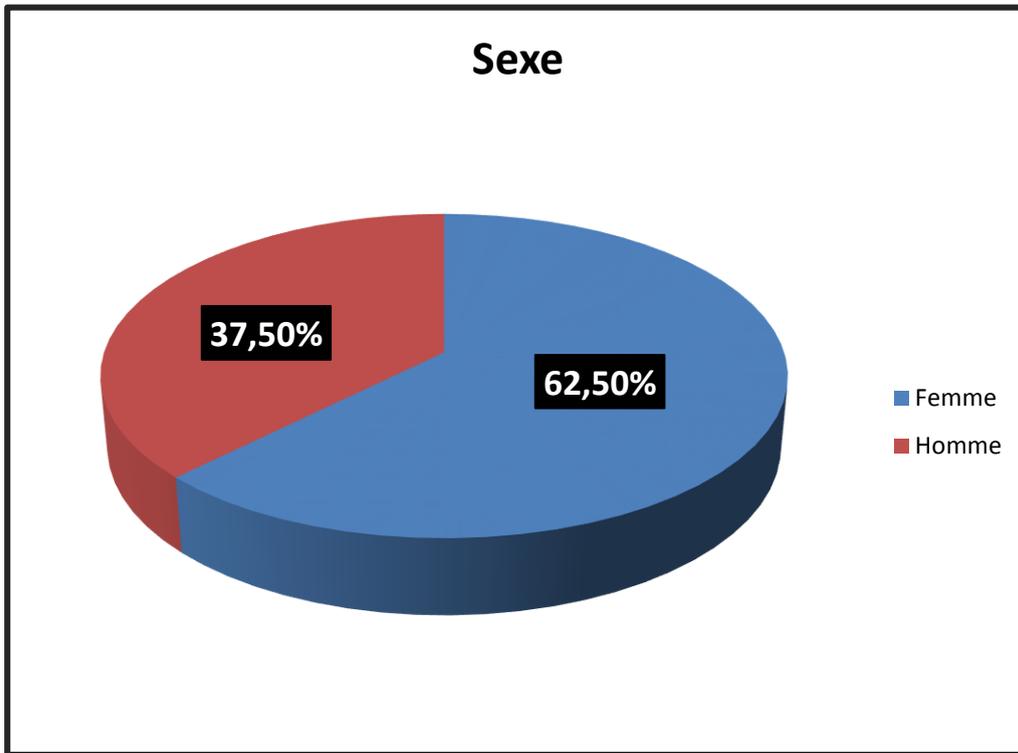


Figure 2 : Répartition des patients en fonction de sexe

1-4. Origine :

Les patients provenaient de différentes régions du Maroc, surtout de la région du nord-est, avec une prédominance de la région de Fès (n=14). La majorité des patients était d'origine rurale (n=16). (Figure 3)

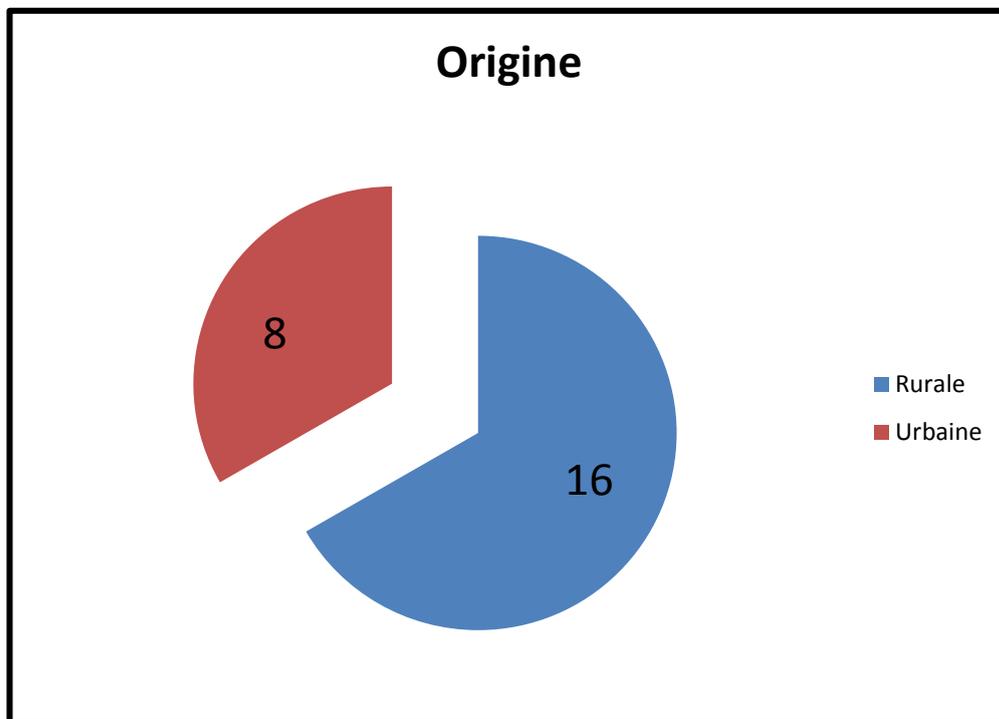


Figure 3 : Origine des patients

1-5. Consanguinité :

62,5% (n=15) de nos patients avaient une consanguinité de 1er degré, 16,7% (n=4) une consanguinité de 2ème degré et 20,8% (n=5) n'avaient pas de consanguinité. (Figure 4)

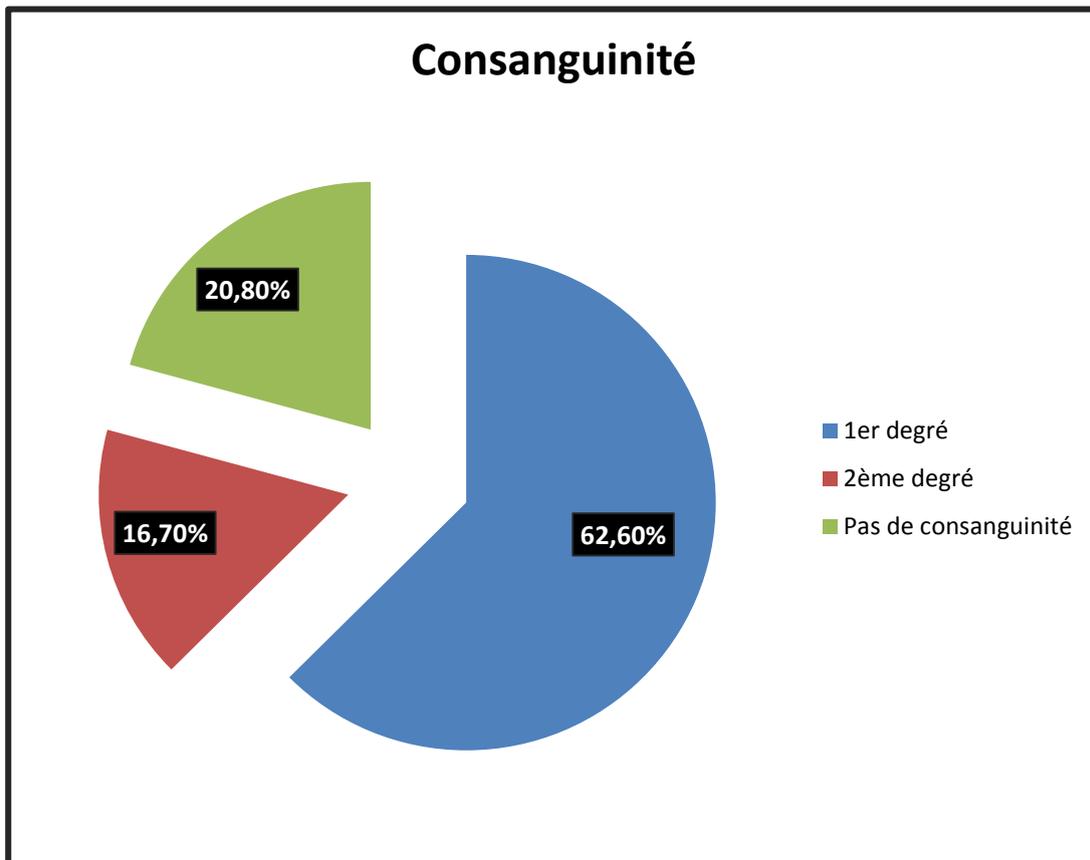
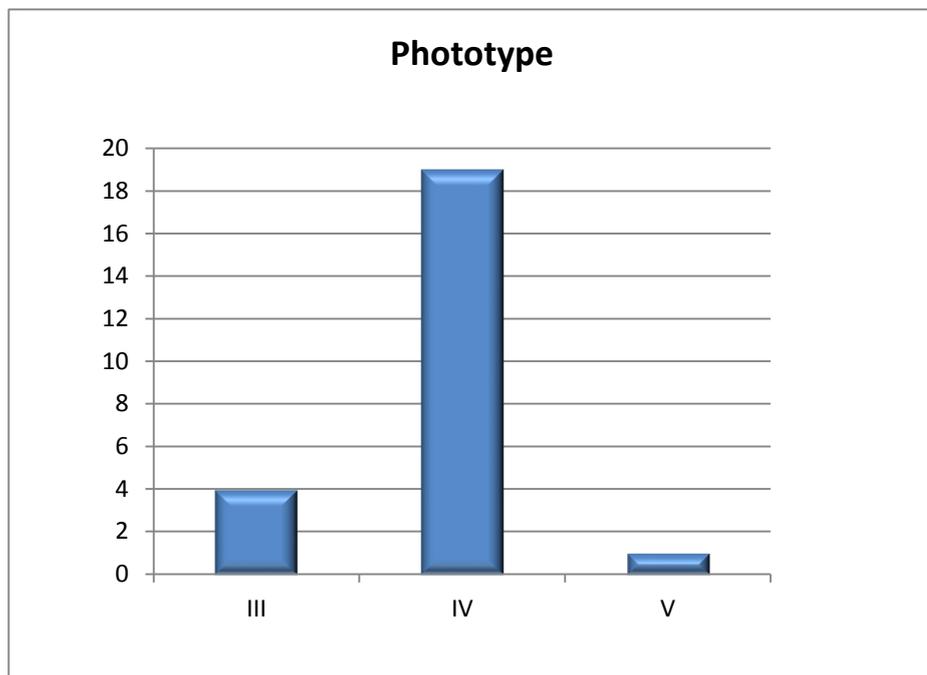


Figure 4 : Répartition de la consanguinité chez nos patients

## 2. Caractéristiques cliniques :

### **2-1. Phototype :**

Tous nos patients avaient un phototype foncé avec 79,2% (n=19) phototype IV, 16,7% (n=4) phototype III et 4,2% (n=1) phototype V. (Figure5)



**Figure 5 : Répartition selon le phototype**

### **2-2. Age de début de la maladie et du diagnostic :**

L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes de la maladie était de 42 mois avec des extrêmes allant de 1 mois jusqu'à 20 ans.

L'âge moyen de diagnostic de la maladie était de 9 ans et demi avec des extrêmes allant de 22 mois à 57 ans.

**2-3. Signes fonctionnels :**

La photophobie et la photosensibilité cutanée étaient des signes constants chez tous nos malades XP.

**2-4. Aspect poïkilodermie: Figure 6**

Cet aspect a été retrouvé chez tous nos malades. Avec les lentigines localisées surtout au niveau des régions photo-exposées (n=14). La xérose était présente chez tous les malades.



**Figure 6 :** Etat poïkilodermique chez une patiente ayant un XPC homozygote

2-5. Tumeurs cutanées bénignes : Tableau 1

La majorité des patients étaient porteurs de tumeurs cutanées bénignes (n=19), ces tumeurs étaient faites de naevi, verrues, kératoses séborrhéiques, granulomes pyogéniques, kératoacanthomes et angiomes rubis. (Figure 7, 8, 9, 10, 11 et 12)

Tableau 1 : Les différentes tumeurs cutanées bénignes chez les patients XP

Tumeurs cutanées bénignes	Nombre de patients (n)
Naevi	19 (79,2%)
Verrues	15 (62,5%)
Kératoses séborrhéiques	11 (45,8%)
Granulomes pyogéniques	6 (25%)
Kératoacanthomes	4 (16,7%)
Angiomes rubis	1 (4,2%)



Figure 7 : Naevus jonctionnel chez un patient XPC homozygote



Figure 8 : Verrue vulgaire chez une patiente XPC homozygote



Figure 9 : Kératose séborrhéique chez une patiente XPC hétérozygote



Figure 10 : Granulome pyogénique chez un patient XPC homozygote



Figure 11 : Kératoacanthome chez une patiente XPA homozygote



Figure 12: Angiome rubis chez un patient XPC homozygote

**2-6. Lésions précancéreuses et tumeurs cutanées malignes : Tableau 2**

Les patients présentaient des lésions précancéreuses à type de kératose actinique pigmentées et non pigmentées, différentes tumeurs cutanées malignes telles que le carcinome baso-cellulaire (CBC), le carcinome épidermoïde (CE) et le mélanome. Aucun cas de sarcome ou lymphome n'a été noté. (Figures 13, 14, 15 et 16)

**Tableau 2 : Lésions précancéreuses et tumeurs cutanées malignes chez les patients XP**

<b>Lésions précancéreuses et tumeurs cutanées malignes</b>	<b>Nombre de patients (n)</b>
Kératoses actiniques	16 (66,7%)
Carcinomes baso-cellulaire	17 (70,8%)
Carcinomes épidermoïde	9 (37,5%)
Mélanomes	3 (12,5%)
Sarcome	0 (0%)
Lymphome cutané	0 (0%)



Figure 13 : Kératose actinique chez une patiente XPA homozygote



Figure 14 : Carcinome baso-cellulaire chez une patiente XPC hétérozygote



Figure 15 : Carcinome épidermoïde chez un patient XPC homozygote



Figure 16 : Mélanome chez une patiente XPA homozygote

### 2-7. Signes neurologiques :

Seulement trois patients présentaient des signes neurologiques à type de retard des acquisitions mentales.

### 2-8. Atteinte oculaire :

Une conjonctivite allergique ou bactérienne a été notée chez 8 patients (33%), associée à un ptérygion chez deux patients. Trois patients ont développé des tumeurs oculaires à type de carcinome épidermoïde, responsables chez deux d'entre eux de cécité bilatérale et chez une patiente d'une énucléation unilatérale.

### 2-9. Autres :

Quatre patients avaient d'autres symptômes cliniques, deux patients avaient un retard staturo-pondéral, un autre avait un rachitisme et une patiente une hypertension artérielle.

### 3. Résultats de l'étude moléculaire :

#### 3-1. Analyse du gène XPC : Tableau 3

Les résultats ont montré la présence de :

- Délétion chez 14 patients (Figure 17, 18, 19)
- Polymorphisme bénin chez 7 patients (Figure 20, 21)
- Pas d'anomalie chez 3 patients (Figure 22)

##### a) L'étude de la délétion :

L'analyse des séquences de ces 14 patients a montré la présence de la délétion commune de 2 nucléotides T et G touchant l'exon 9 du gène *XPC* (c.1643\_1644delTG ou p.Val548Ala fsX25), 12 à l'état homozygote et 2 à l'état hétérozygote. (Figure 17, 18)

L'étude moléculaire chez les frères XP des deux familles a révélé la présence de cette délétion de l'exon 9 du gène XPC.

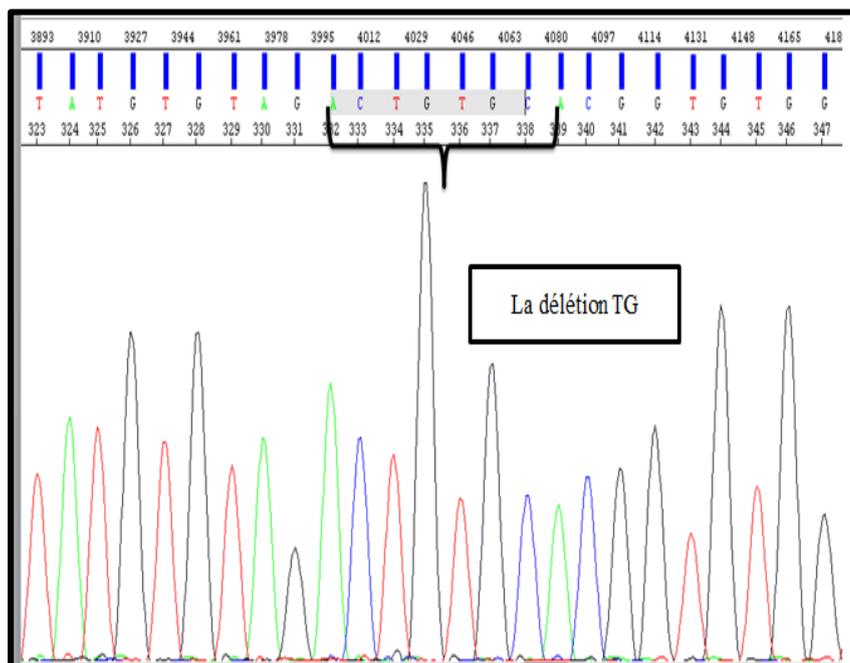


Figure 17 : Electrophèrogramme de l'exon 9 représentant la délétion TG.

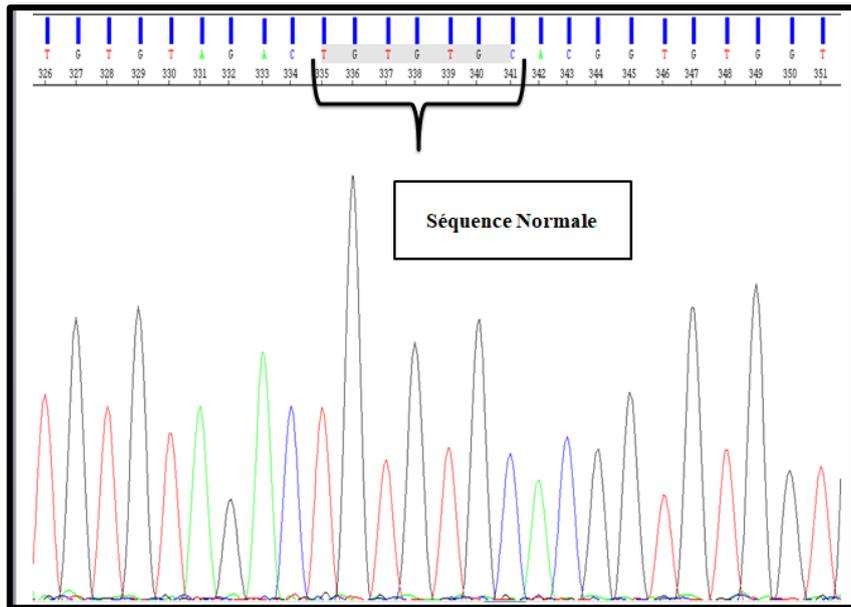


Figure 18 : Electrophérogramme de l'exon 9 sans délétion.

L'alignement avec la séquence requête de la base de données BLAST nous a permis de confirmer que la zone séquencée de l'exon 9 du gène *XPC* d'une taille 358 présente un pourcentage d'identité de 99% ainsi que de 2 Gaps incorporées présentaient une délétion TG à la position c.1643\_1644. (Figure 19)



**Figure 19 :** Alignement de la zone séquencée complète du gène *XPC* avec séquence de la base de données Blast

b) L'étude du polymorphisme bénin :

De même, l'analyse des séquences chez ces patients a révélé la présence d'un polymorphisme bénin, à l'état homozygote chez 3 patients et 4 à l'état hétérozygote (Figures 20 et 21).

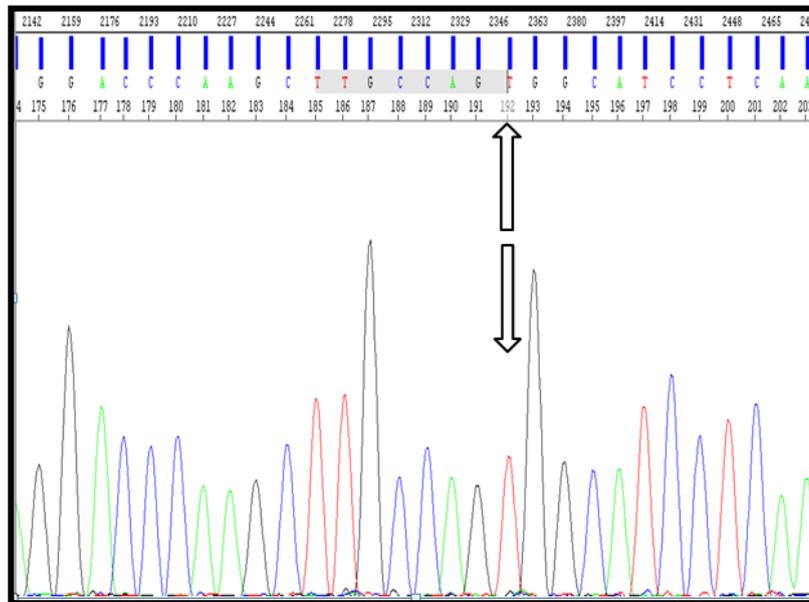


Figure 20 : Electrophérogramme de l'exon 9 présentant le polymorphisme bénin c.1496C>T (p.Ala499Val) à l'état homozygote.

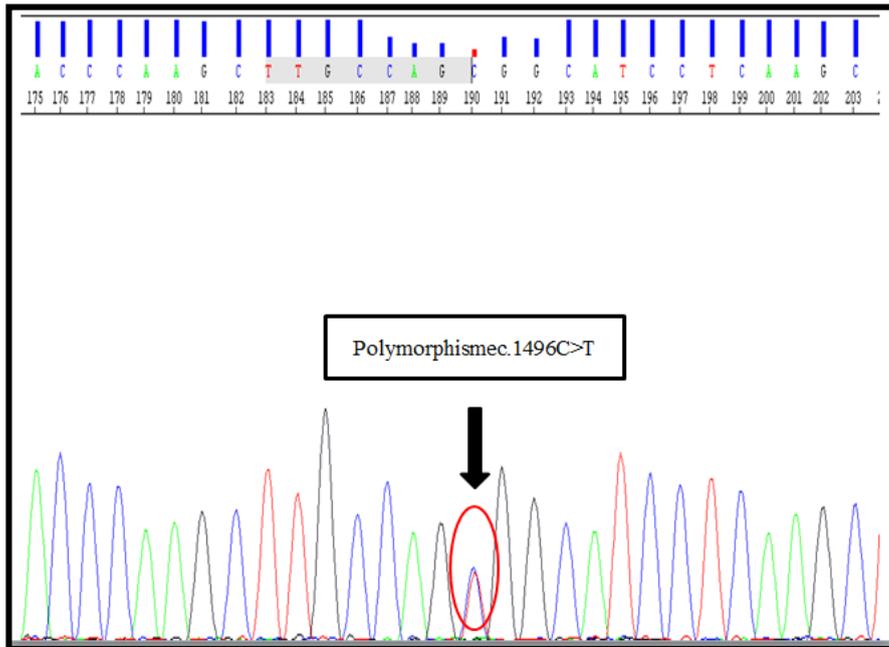


Figure 21 : Electrophérogramme de l'exon 9 représentant le polymorphisme bénin c.1496C>T (p.Ala499Val) à l'état hétérozygote (séquences F et R).

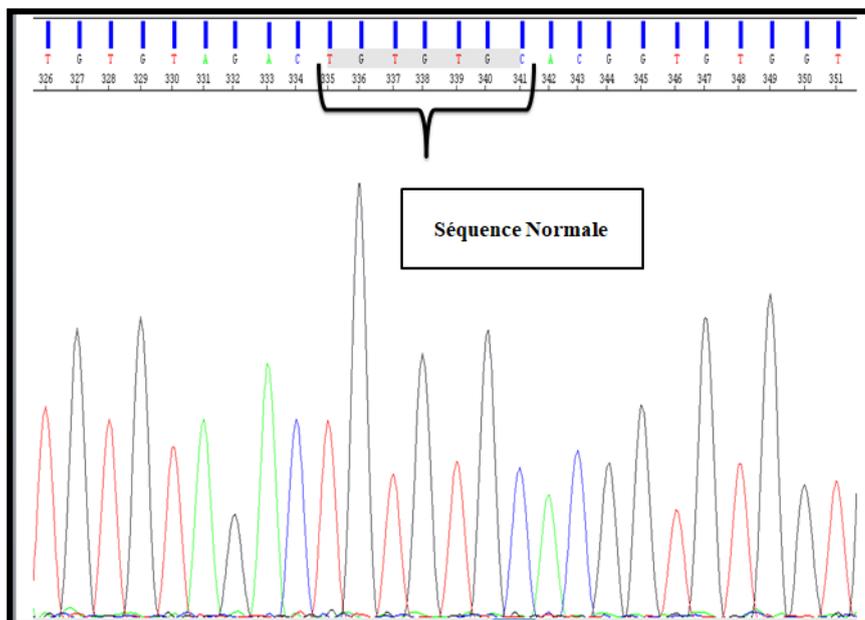


Figure 22 : Electrophérogramme de l'exon 9 du gène *XPC* de la séquence des patients négatifs (normale).

**Tableau 3 :** Résultat du séquençage de l'exon 9 du gène *XPC*

Résultat du séquençage de l'exon 9 du gène <i>XPC</i>	Nombre de patients (n)
Délétion TG à l'état homozygote	12 (50%)
Délétion TG à l'état hétérozygote	2 (8%)
Polymorphisme bénin à l'état homozygote	3 (12,5%)
Polymorphisme bénin à l'état hétérozygote	4 (17%)
Absence de mutation	3 (12,5%)

**2-2. Analyse du gène XPA :**

Sur les 10 patients chez qui l'analyse du gène XPC n'a pas révélé d'anomalie pathogène, 6 patients avaient une mutation non-sens (c.682C>T, p.Arg228X) siégeant au niveau du gène *XPA*, (Figure 23) et 4 patients n'avaient pas d'anomalie. (Figure 24)

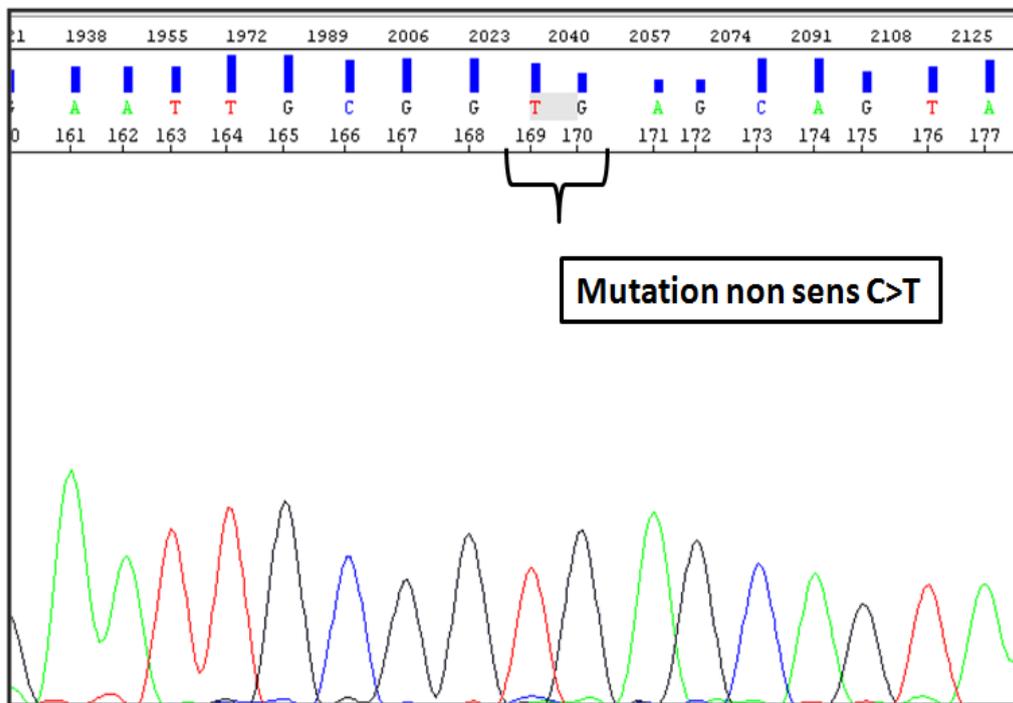
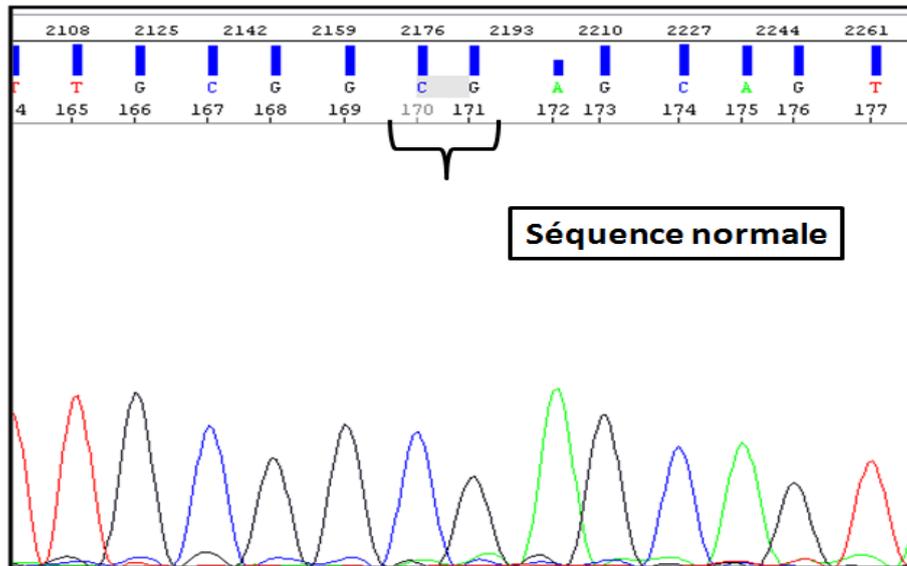


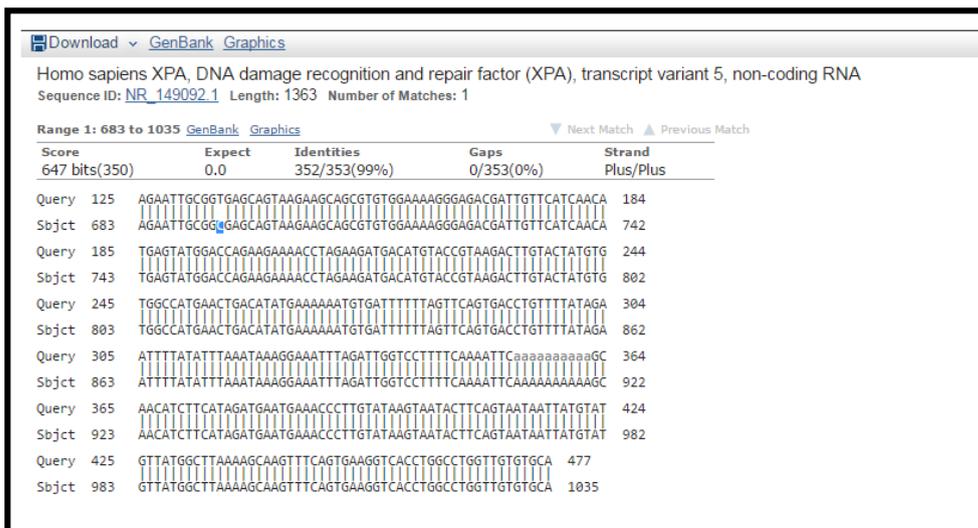
Figure 23 : Electrophérogramme de l'exon 6 représentant la mutation non-sens (c.682C>T, p.Arg228X).

## Etude génétique des patients Xeroderma Pigmentosum



**Figure 24 :** Electrophérogamme de l'exon 6 sans mutation.

L'alignement avec la séquence requête de la base de données BLAST nous a permis de confirmer que la zone séquencée de l'exon 6 du gène *XPA* présente un pourcentage d'identité de 99% ainsi qu'une mutation non-sens (c.682C>T, p.Arg228X). (Figure 25)



**Figure 25 :** Alignement de la zone séquencée complète du gène *XPA* avec séquence de la base de données Blast.

## Etude génétique des patients Xeroderma Pigmentosum

**Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et génétiques des vingt-quatre patients atteints de XP.**

Patient (code)	Région d'origine	Sexe	Age (ans)	Age d'apparition des premiers signes (mois)	Age d'apparition de la première tumeur maligne (ans)	consanguinité	Signes cliniques					Etude moléculaire
							Photophobie	Lésions cutanées	Cancers cutanés	Tumeurs oculaires	Atteinte neurologique	
XP01	Fès	F	10	10	9	1 <sup>er</sup> D	+	+	+++	-	-	XPC homozygote
XP02	Fès	M	19	24	15	2 <sup>ème</sup> D	+	+	+++	-	-	XPC homozygote
XP03	Fès	F	41	54	18	A.C	+	+	++	-	-	XPC hétérozygote
XP04	Fès	F	19	24	4	1 <sup>er</sup> D	+	+	++	+	-	XPA homozygote
XP05	Fès	F	25	36	5	1 <sup>er</sup> D	+	+	+	-	+	XPA homozygote
XP06	Meknès	F	63	240	26	1 <sup>er</sup> D	+	+	+	-	-	Polymorphisme bénin
XP07	Fès	M	6	8	6	A.C	+	+	+	-	-	XPC homozygote
XP08	Jrada	F	26	1	20	2 <sup>ème</sup> D	+	+	+++	+	-	XPC hétérozygote
XP09	Taza	M	7	24	7	2 <sup>ème</sup> D	+	+	+	-	-	XPC homozygote
XP10	Azrou	M	17	9	-	1 <sup>er</sup> D	+	+	-	-	-	XPA homozygote
XP11	Ouled Jamaa	F	7	18	7	1 <sup>er</sup> D	+	+	++	+	-	XPC homozygote
XP12	Fès	M	5	12	-	2 <sup>ème</sup> D	+	+	-	-	-	XPC homozygote
XP13	Fès	M	8	19	8	1 <sup>er</sup> D	+	+	+	-	-	XPC homozygote
XP14	Fès	F	6	9	6	1 <sup>er</sup> D	+	+	+	-	-	XPC homozygote
XP15	Fès	F	23	168	15	1 <sup>er</sup> D	+	+	+	-	-	Absence de mutation
XP16	Ouled Jamaa	M	2	12	-	1 <sup>er</sup> D	+	+	-	-	-	XPC homozygote
XP17	Nador	F	21	48	5	A.C	+	+	+	-	+	XPA homozygote
XP18	Tetouan	F	5	12	5	1 <sup>er</sup> D	+	+	+	-	-	XPC homozygote
XP19	Taounat	M	18	2	4	1 <sup>er</sup> D	+	+	+	-	+	XPA homozygote
XP20	Fès	F	9	12	5	A.C	+	+	+	-	-	XPA homozygote
XP21	Fès	M	15	144	-	A.C	+	+	-	-	-	Polymorphisme bénin
XP22	Fès	F	6	24	6	1 <sup>er</sup> D	+	+	+	-	-	XPC homozygote
XP23	Fès	F	13	24	12	1 <sup>er</sup> D	+	+	+	-	-	XPC homozygote
XP24	Rachidia	F	2	4	-	1 <sup>er</sup> D	+	+	-	-	-	Polymorphisme bénin

**B. Etude analytique :**

Grâce à l'intégration logicielle, nous avons étudié la corrélation entre les caractéristiques sociodémographiques, les signes cliniques et le résultat de l'étude génétique.

Les résultats de la corrélation entre l'origine géographique, le sexe, le type de consanguinité, l'âge de début de la maladie, le phototype, les tumeurs cutanées bénignes, les tumeurs cutanées malignes divisées en deux groupes tumeurs kératinisantes et non kératinisantes, le nombre de tumeurs cutanées malignes et le résultat de l'étude génétique (*XPA* ou *XPC*) n'ont pas révélé de différence significative. ( $p > 0,05$ )

Par contre, la corrélation s'est révélée significative entre les signes neurologiques, l'âge de l'apparition de la première tumeur cutanée maligne, la survenue de réaction aiguë au soleil, la prédilection des lentigines au niveau des régions photo-exposées et le résultat de l'étude génétique. ( $p < 0,05$ )

a. **Corrélation entre les signes neurologiques et résultat de l'étude génétique : Tableau 5**

L'atteinte neurologique était retrouvée de façon significative chez les patients *XPA*. ( $p = 0,023$ )

b. **Corrélation entre l'âge d'apparition de la première tumeur maligne et résultat de l'étude génétique : Tableau 5**

Dans cette analyse on a inclus les patients qui ont déjà présenté une tumeur cutanée maligne au cours de la période de l'étude. On a retrouvé que les patients *XPA*

faisaient apparaître plus précocement les tumeurs cutanées malignes (âge < 6 ans) par rapport aux patients *XPC*. (p=0,000)

c. Corrélation entre la survenue de réaction aiguë au soleil et résultat de l'étude génétique : Tableau 5

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

d. Corrélation entre la localisation des lentigines et résultat de l'étude génétique : Tableau 5

Contrairement à la survenue de réaction aiguë au soleil, la prédilection de lentigines au niveau des régions photo-exposées étaient retrouvée de façon significative chez les patients *XPC*. (p=0,001)

Tableau 5 : Tableau de corrélation significative entre le génotype et le phénotype des patients XP

		Etude génétique		p
		<i>XPC</i>	<i>XPA</i>	
Anomalies neurologiques	Oui	0(0%)	3(50%)	0,023
	Non	14(100%)	3(50%)	
Age d'apparition de la première tumeur cutanée maligne	≥ 6 ans	10 (91%)	0(0%)	0,000
	<6ans	1 (9%)	4(100%)	
Réaction aiguë au soleil	Oui	1 (7%)	6(100%)	0,000
	Non	13 (93%)	0(0%)	
Lentigines au niveau des régions photo-exposées	Oui	13 (93%)	1(16,7%)	0,001
	Non	1 (7%)	5(83,3%)	

# DISCUSSION

Le xéoderma pigmentosum est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive appartenant au groupe NER Syndrome. [15] Les patients atteints par cette affection présentent cliniquement une photosensibilité, une photophobie avec un état poïkilodermique. Ils développent également des tumeurs cutanées malignes et bénignes UV-induites à un âge précoce. [16] Le diagnostic de présomption est clinique mais le diagnostic de certitude de cette pathologie est difficile avec un recours à des explorations photobiologiques telles que l'UDS pour éliminer d'autres pathologies photosensibilisantes. [12] Il s'agit là d'une problématique commune à l'ensemble des maladies rares que les équipes de recherche ont longtemps délaissé en raison de leur faible incidence dans la population générale. Quelques équipes marocaines se sont intéressées à l'analyse moléculaire chez les patients XP. L'équipe du laboratoire de génétique moléculaire humaine de l'Institut Pasteur et de la Faculté de médecine de Casablanca en collaboration avec le service de Dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Rochd et le laboratoire de génomique et d'oncogénétique biomédicale de l'Institut Pasteur de Tunis, ont réalisé une étude dont le but était de déterminer la fréquence de la mutation *XPC* la plus commune et de décrire les caractéristiques cliniques des patients marocains atteints de XP. [13] En 2017, cette équipe a décrit le profil génétique des patients marocains *XPA*. [17] Une autre étude réalisée à Rabat par l'équipe du centre de génétique humaine de la Faculté de médecine et de pharmacie en collaboration avec le département de génétique médicale de l'Institut national de la santé et le Centre national de référence en néonatalogie et nutrition a déterminé la fréquence des porteurs de la mutation récurrente hétérozygote c.1643\_1644delTG du gène *XPC* chez le nouveau-né marocain et a estimé la prévalence de XP dans la population marocaine. [18] Cette même équipe a détecté une nouvelle mutation jamais décrite

auparavant au niveau de l'exon 9 du gène *XPC*. [19] L'étude moléculaire de Soufir et ses collaborateurs portée sur 66 familles XP non apparentées de différents pays notamment du pays du Maghreb y compris le Maroc avait comme objectif de caractériser le spectre des mutations chez ces patients XP. [3]

Notre travail constitue la première étude réalisée dans notre région et au Maroc s'intéressant à la recherche des deux mutations des gènes *XPA* et *XPC* chez les patients XP marocains.

Notre but était de définir le profil mutationnel des patients XP non apparentés du Nord-est du Maroc. La connaissance de ces mutations est importante pour le conseil génétique. Cela va grandement simplifier le diagnostic moléculaire permettant ainsi la recherche ciblée et rapide des deux mutations les plus fréquentes dans notre contexte. Ainsi cela offrirait la possibilité d'effectuer un conseil génétique pour les proches de XP dans notre pays, pour instaurer une prise en charge précoce et réduire la morbidité et la mortalité liée à cette maladie.

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

## A. Données descriptives :

### 1. Caractéristiques sociodémographiques :

Nous avons pu caractériser 24 patients XP, le plus grand groupe analysé au Maroc à ce jour. Le sexe ratio de nos patients était de 0,6 avec une prédominance féminine, cela rejoint les résultats de l'étude de Soufir en 2010. [3] La consanguinité était retrouvée dans 79,2% des cas, cela pourrait être expliqué par le fait que la majorité de nos patients était d'origine rurale. La consanguinité des parents est fréquente chez les patients atteints de maladies rares autosomiques récessives et a été rapportée dans environ 30% des cas d'XP. [20] L'âge moyen de début de la maladie était de 42 mois dans l'étude de Soufir comme dans la nôtre. [3] Tandis que le diagnostic de la maladie était posé plus tard à un âge moyen de 9 ans et demi.

### 2. Caractéristiques cliniques :

Les manifestations cliniques étaient faites de photophobie, photosensibilité, prurit, poïkilodermie et xérose chez tous les malades, ceci est en concordance avec les résultats rapportés dans la littérature. [3, 4] On a noté une prédilection des lentigines au niveau des régions photo-exposées à prédominance acrale vu le style vestimentaire au Maroc surtout le monde rural. Les réactions de brûlures après exposition au soleil n'ont été notées que chez 7 de nos patients. Schafer et al. ont également signalé cela chez seulement 31,3% de leurs patients *XPC*. [21] Ces patients XP présentent également des tumeurs cutanées bénignes à type de naevus, de verrue, de kératose séborrhéique, de botriomycome, de kératoacanthome et d'angiome rubis, avec une fréquence variable. Les tumeurs cutanées malignes sont apparues chez 79% des patients XP, avec un CBC dans 70,8% des cas, un CE dans 37,5% des cas et un mélanome chez 12,5% des patients. Cette fréquence élevée de tumeurs cutanées pourrait être expliqué par le retard du diagnostic de la maladie et donc le retard

d'instauration des mesures de photoprotection. Soufir et al. en 2010 et Senhaji et al. en 2012 ont retrouvé les mêmes résultats. [3, 13] Dans notre étude, l'âge moyen du développement du premier cancer de la peau était de 9,3 ans, tous les patients qui ont développé un cancer de la peau ont développé au moins un cancer autre qu'un mélanome (CBC et/ou CE) dans les régions exposées au soleil.

Les caractéristiques cliniques que nous avons trouvées étaient tout à fait comparables aux résultats rapportés dans les quelques études rapportées dans la littérature. [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28] Chavanne et al. en 2000, ont signalé que l'âge moyen du développement du premier cancer cutané était de 11,7 ans chez 7 patients *XPC* en provenance du sud de l'Europe. [29] Schafer et al. en 2012, ont rapporté un âge moyen précoce de 7,1 ans chez 16 patients *XPC* originaires de l'Allemagne. [21]

La faible fréquence de l'atteinte neurologique dans notre série était similaire à celle rapportée dans l'étude de Soufir. [3]

### 3. Etude moléculaire :

Le séquençage-PCR a révélé que la mutation non-sens (c.682C>T, p.Arg228X) siégeant au niveau du gène *XPA* étaient présentes chez 25% (n=6) des patients XP de notre série. Tandis que la délétion commune des 2 nucléotides T et G touchant l'exon 9 du gène *XPC* (c.1643\_1644delTG ou p.Val548Ala fsX25) a été objectivée chez 58% (n=14) des patients, 12 à l'état homozygote et 2 à l'état hétérozygote. Chez ces deux patients hétérozygotes, une autre mutation devrait être recherchée pour parler d'une hétérozygotie composée.

L'étude moléculaire de Soufir et al. sur 66 familles non apparentées de la région du Maghreb ont montré que 85% des patients présentaient des mutations du gène *XPC* ; parmi eux, 87% ont partagé la mutation fondatrice (environ 1643\_1644delTG). 12% des patients XP présentaient des mutations dans le gène *XPA* avec une fréquence de mutation (c.682C> T) d'environ 87,5%. [3]

Dans la série algérienne, la mutation *XPA* (c.682C> T) était présente chez 2 patients sur 19 (10,5%) et la mutation *XPC* (c. 1643 1644delTG) a été identifiée chez 17 patients sur 19 (89,5%) à l'état homozygote. [30]

La mutation *XPC* (c. 1643 1644delTG) a été estimée responsable de plus de 76% de XP chez des patients marocains dans une étude réalisée au CHU de Casablanca. [13] Une autre étude réalisée au sein du même CHU, portant sur les patients XP avec atteinte neurologique a révélé la présence de la mutation non-sens (c.682C> T) à l'état homozygote au niveau du gène *XPA* chez 78% des patients. [17]

La fréquence de la mutation *XPA* avait déjà été décrite en Afrique du Nord, mais celle-ci est plus courante au Japon. [3, 31, 32, 33]

La mutation commune *XPC* à l'état homozygote (c.1643\_1644delTG) a été décrite en Afrique du Nord et principalement chez des patients de Tunisie, et trois patients d'Italie, d'Égypte et d'Afrique respectivement. [14, 29, 34, 35, 36, 37, 38] Deux patients hétérozygotes composés (XP132BE et XP30BE) sont originaires des États-Unis et du Honduras. [36]

### **B. Données analytiques :**

La corrélation entre le génotype et le phénotype a montré que les patients ayant la mutation *XPA* étaient plus à risque de présenter des réactions de brûlures secondaires à l'exposition solaire par rapport aux patients *XPC*, cela explique le fait qu'ils aient développer plus précocement des tumeurs cutanées malignes. L'atteinte neurologique a été retrouvée exclusivement chez les patients *XPA*. En revanche, les patients *XPC* présentaient une prédilection des lentigines au niveau des régions photo-exposées. Ces résultats rejoignent les données de la littérature. [21, 33, 39, 40] (Figure 26)

## Etude génétique des patients Xeroderma Pigmentosum

**Table S1.**

General and dermatological features

Clinical features	Total	Mild XP-A <sup>*</sup>	% XP-A	% XP-B	% XP-C	% XP-D	% XP-E	% XP-F	% XP-G	% XP-V									
Total cases reported	89	10	11	8	9	2	2	28	31	14	16	4	4	3	3	8	9	12	13
Men	38	6	60	4	50	0	2	14	50	7	50	0	2	67	4	50	7	58	
Women	41	4	40	4	50	2	100	14	50	7	50	4	100	1	33	4	50	5	42
Median age as of December 2014 (y)		35		17	45			14	24			56		23		19		55	
Median age at diagnosis (y)		32		8	36			5	4			47		9		8		44	
Age at onset of cutaneous symptoms (y) (average)		4		0,4	1			3	0,6			17		1		0,6		27	
Sunburn severity score (median)		1		3	3			0	3			1		3		3		0	
Mean age at onset of lentiginos stated (y)		3		7	3			3	8			15		15		6		15	
Age photoprotection started (y) (average)		24		3	2			10	10			17		15		10		39	
Presence of lentiginos at exposed sites		10	100	7	88	2	100	28	100	10	7	4	100	1	33	6	75	12	100
Hypopigmented macules		7	70	3	38	2	100	24	86	10	71	4	100	0	5	63	7	58	
Cutaneous atrophy/actinic damage present		1	10	0	0	2	100	7	25	9	64	3	75	0	0	0	11	92	
Malignant skin neoplasms																			
Present		2	20	1	0	1	50	15	54	9	64	3	75	0	0	0	10	83	
Absent																			
Age first skin cancer (y) (median)		38		8	22			11	14			15		NA		NA		36	
Type of first cutaneous neoplasm																			
BCC		1						11	8			2		NA		NA		3	
SCC				1				2	1					NA		NA		2	
Melanoma/MIS		1			1			2				1		NA		NA		5	

\*This is the group of XP-A with the c.555+8A > G mutation. NA, Not applicable.

**Table S3.**

Neurological disease features

Clinical features	Total	Mild XP-A	% XP-A	% XP-B	% XP-C	% XP-D	% XP-E	% XP-F	% XP-G	% XP-V									
Total cases reported	89	10	11	8	9	2	2	28	31	14	16	4	4	3	3	8	9	12	13
Median age as of December 2014 (y)		35		17	45			14	24			56		23		19		55	
Total cases reported with neurologic abnormalities		0	0	7	88	2	100	1	4	11	79	0	0	1	33	7	88	1	8

**Figure 26 :** Corrélacion entre le génotype et le phénotype des patients XP [39]

Dans notre étude, on n'a pas trouvé de différence significative entre les patients *XPA* et *XPC* concernant l'âge de début de la maladie. Contrairement à la littérature où on décrit un âge plus précoce de déclaration de la maladie chez les *XPA*. [33, 39]

La prévalence de tumeurs cutanées malignes est plus élevée chez les patients *XPC* par rapport aux patients *XPA*, cela pourrait être expliqué par le fait de la précocité de déclaration de la maladie chez les *XPA* conduisant ainsi à une photoprotection précoce prévenant ainsi la survenue de tumeurs cutanées. [39] Cette différence n'a pas été retrouvée dans notre étude, cela est peut-être dû au retard de consultation des parents du fait de la méconnaissance de cette pathologie.

Zhou et al ont expliqué que cette différence entre les groupes *XPA* et *XPC* par rapport aux réactions aigues au soleil, peut être due au fait que les cellules *XPC* sont défectueuses dans la réparation du génome global (GGR), l'un des deux sous-voies du NER. Cependant, lorsque les deux sous-voies GGR et la voie de réparation couplée à la transcription sont atteintes dans les cellules *XPA*, la protection contre les effets des radiations ultraviolets aigus est perdue. [40] Ce phénomène constitue un facteur de risque déjà connu de cancer de la peau à un âge précoce dans la population générale. [41]

Dans la littérature, l'atteinte oculaire lors du XP est variable selon les groupes de complémentation, à type de photophobie, conjonctivite, kératite, entropion, ectropion ou tumeurs oculaires. Les groupes *XPC* et *XPA* ont un risque plus élevé de développer ce type d'atteinte par rapport au groupe *XPE*. [39] On en sait très peu sur l'étiologie de ces problèmes de surface oculaire et il n'existe aucune étude sur le contrôle du cycle cellulaire, la réplication de l'ADN ou la réponse aux dommages de l'ADN dans les cellules de la surface oculaire. Dans notre étude, les résultats rejoignent celles de la littérature sans différence de sévérité de l'atteinte oculaire quel que soit le groupe génétique. [39]

Parmi les patients XP de notre étude chez qui on n'a pas décelé de mutation au séquençage PCR, deux avaient un phénotype de XP variant. Ce groupe de complémentation constitue un sous-type de XP à symptomatologie légère, avec le risque de développer des tumeurs cutanées à un âge plus tardif et sans atteinte neurologique. La maladie est due à des mutations dans le gène *polh* (*XPII*) (locus 6p21.1-p12) codant pour l'ADN-polymérase eta (pol-eta) qui est chargée de

resynthétiser la zone excisée et restaurer la continuité de l'ADN lors de la réparation par NER. Les cellules *XPV* sont en effet capables de mener à bien le processus de réparation par excision de nucléotides mais présentent un défaut dans la réplication des ADN endommagés par les ultraviolets. [42, 43]

# CONCLUSION

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

Au cours de notre travail, les altérations des deux gènes *XPA* et *XPC* responsables de la maladie xeroderma pigmentosum dans un échantillon de 24 cas index appartenant à 22 familles non apparentées ont été caractérisées, révélant 14 cas de patients *XPC* et 6 cas *XPA*.

Après avoir comparé nos résultats avec ceux rapportés dans différentes études des populations voisines, nous avons constaté qu'il était intéressant d'élargir l'effectif de la population étudiée pour appuyer nos résultats concernant la fréquence des mutations et le taux de consanguinité évoqués dans ce travail.

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

L'étude de la corrélation entre le génotype et le phénotype dans notre étude a mis en évidence que les patients *XPA* développent plus précocement les tumeurs cutanées malignes par rapport aux patients *XPC*, ce qui impose une mise en place plus précoce de stratégie de photoprotection afin de prévenir ces dégâts.

A travers ce travail, nous voulons souligner certaines recommandations :

- La méconnaissance de la pathologie explique en partie le diagnostic tardif ce qui limite l'efficacité de la prise en charge, d'où l'intérêt d'une éducation sur la maladie et d'une sensibilisation auprès de la population et des omnipraticiens.
- L'ensoleillement de notre pays, le niveau socio-économique bas des malades, les mariages consanguins, l'absence de traitement curatif et le pronostic sombre de cette maladie nécessitent la réduction de la survenue de nouveaux cas par un planning familial ciblé.
- La réalisation des conventions ou des réseaux pluridisciplinaires comprenant médecins généralistes, pédiatres, généticiens, dermatologues, ophtalmologues, neurologues, psychiatres semble plus que nécessaire, afin de permettre une meilleure prise en charge des patients et de leurs proches.
- Mettre l'accent sur l'intérêt du dépistage précoce soit lors des caravanes médicales ou par le biais des médias. Cela va permettre la prévention des complications chez ces patients tout en insistant sur une instauration précoce de mesures de photoprotection qui sont :
  - Une photoprotection horaire qui consiste à limiter les sorties de ces enfants durant la journée, en particulier entre 8h00 et 18h00 en hiver, et plus tard pendant la saison estivale ;

- Le port de vêtements longs, couvrant toutes les parties du corps, de gants, de chaussures fermées, de chapeaux à bords larges et de lunettes de soleil avec des verres de taille suffisante filtrant les UV avec des montures latérales larges est indispensable;
- La pose de films filtrant les UV sur les fenêtres des habitations et des salles de classe dans les écoles, et sur les pare-brise des véhicules ;
- L'application de topiques photoprotecteurs externes de haute qualité, le choix portera sur des produits présentant un indice de photoprotection de 50 ou supérieur (classés 50+, c'est-à-dire de très haute protection selon la recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité). L'application devra être renouvelée toute les deux heures. Le produit doit être appliqué à la dose recommandée (2 mg/cm<sup>2</sup>). L'application du photoprotecteur doit être pratiquée même si le patient reste à l'intérieur de la maison (l'éviction des UV à 100 % à l'intérieur est pratiquement impossible à réaliser, surtout dans les pays ensoleillés comme le nôtre) ;
- L'utilisation des sticks photoprotecteurs sur les lèvres ;
- L'utilisation uniquement de sources lumineuses sans UV (lampe à filament, LED, etc.). Il faut éviter les lampes halogènes, les tubes néon et les lampes économiques fluorescentes qui émettent des rayons UV ;
- La non-prescription de médicaments phototoxiques et de substances qui peuvent altérer l'ADN ;
- L'adjonction de vitamine D qui constitue un traitement adjuvant de la photoprotection, pour éviter le rachitisme.

De cette étude, nous recommandons vivement l'utilisation de l'analyse de fragments, c'est la méthode la plus simple et la plus rentable pour le diagnostic XP, dans des échantillons d'ADN provenant de pays où la mutation c.1643\_1644delTG du gène *XPC* est connue pour être répandue. Le niveau élevé de consanguinité et la grande taille des familles avec plus d'un frère affecté ainsi qu'un taux élevé de tumeurs cutanées malignes, fournissent une démonstration claire que la maladie est un problème de santé majeur. La disponibilité d'un simple test de dépistage dans les familles à risque est justifiée et peut grandement faciliter le conseil génétique chez les familles exposées et aider à promouvoir la prise en charge précoce des patients touchés. D'autant plus que ce test de dépistage reste de loin moins coûteux à la santé publique par rapport au coût de la maladie en vue de ces complications.

La suite logique de ce travail, serait donc de proposer un test génétique aux individus issus de familles à risque afin de mettre en place une stratégie de prévention à travers le conseil génétique pour l'identification des hétérozygotes et le diagnostic prénatal.

## Résumé

### Introduction :

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

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

À ce jour, huit gènes (XPA à XPG et XPV) sont responsables de la maladie. Parmi eux, les gènes XPA et XPC décrits comme les plus fréquemment mutés chez les patients XP dans les pays du Maghreb.

### Objectif de l'étude :

Dans ce travail, nous avons effectué une étude moléculaire des gènes *XPA* et *XPC* chez les patients atteints du XP suivis au service de Dermatologie du CHU Hassan II de Fès afin de déterminer leur profil génétique. Par la suite, on a analysé la relation entre les mutations retrouvées et les particularités symptomatiques et évolutives.

### Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective, réalisée par le service de Dermatologie et de Génétique du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, elle consiste à l'exploration de deux mutations qui par la littérature semblent les plus fréquentes dans les pays du Nord-Africain : Mutation non-sens (c.682C> T, p.Arg228X) siégeant au niveau du gène *XPA*, et une délétion de deux paires de bases (c.1643\_1644delTC ou p.Val548Ala fsX25) au niveau du gène *XPC*. L'étude s'est portée sur 24 patients XP

et l'exploration des mutations a été réalisée par la technique de biologie moléculaire PCR-séquençage.

### Résultats :

L'étude s'est portée sur 24 patients soit 22 familles, et l'exploration des mutations a été réalisée par optimisation des conditions expérimentales des techniques de biologie moléculaire ; PCR-Séquençage ce qui a permis un diagnostic précis. L'analyse bio-informatique a montré que parmi les 24 cas, 14 cas présentaient la mutation delTG (délétion de 2pb) à l'état homozygote. Les 10 cas chez qui on n'a pas révélé de mutation pathogène sur l'exon 9 du gène *XPC*, les résultats du séquençage de l'exon 6 du gène *XPA* ont montré la présence d'une mutation non-sens (c.682C>T, p.Arg228X) chez 6 patients et 4 cas étaient négatifs.

On a également réalisé une étude analytique qui a objectivé que la survenue de réaction aiguë au soleil se voyait de façon significative chez les patients ayant la mutation du gène *XPA*, tandis que l'apparition de lentigines au niveau des régions photo-exposées était associée significativement à la mutation du gène *XPC* et enfin l'âge précoce d'apparition de tumeur cutanée maligne était associé à la présence de mutation du gène *XPA* par rapport à celle du gène *XPC*.

### Conclusion :

Les résultats obtenus ont révélé que la mutation (p.Val548AlafsX25) est la cause majeure du xeroderma pigmentosum dans les familles de la région du Nord-est du Maroc.

La conception d'une méthode simple pour permettre le diagnostic moléculaire précis, aurait un impact important sur l'amélioration de la prise en charge des patients et de leurs proches. Cela pourrait également contribuer à moyen terme à la mise en place d'un programme « conseil génétique » pour les familles à risque.

A long terme, les résultats obtenus contribueront au dépistage des porteurs asymptomatiques pour diminuer la fréquence d'hétérozygotie ainsi que la fréquence de cette maladie.

Ce travail est en cours de publication.

**Mots clés :** Xeroderma pigmentosum, *XPA*, *XPC*, Système NER, Mutation, Région de Fès.

## Références :

1. Kaposi M. Xeroderma pigmentosum. Wien: Medizinische Jahrbücher; 1882. p. 619-33.
2. Crocker HR. Three cases of xeroderma pigmentosum (Kaposi) or atrophoderma pigmentosum. Med Chir Trans. 1884; 67: 169-188.5.
3. Soufir N, Ged C, Bourillon A, Austerlitz F, Chemin C et al. A prevalent mutation with founder effect in xeroderma pigmentosum group C from north Africa. J Invest Dermatol 2010; 130:1537-1542.
4. Robbins JH, Kraemer KH, Lutzner MA et al. Xeroderma pigmentosum: an inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair. Ann Intern Med 1974; 80:221-48.
5. Davis BE, Koh HK, Rohrer TE et al. Sunlight avoidance and cancer prevention in xeroderma pigmentosum. Arch Dermatol 1994; 130:806-8.
6. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. DNA Repair. 2004;3:183-7.
7. Weerd-Kastelein E, Keijzer W, Bootsma D. Genetic heterogeneity of xeroderma pigmentosum demonstrated by somatic cell hybridization. Nature 1972; 238: 80-83.
8. Cleaver J. Xeroderma pigmentosum: variants with normal DNA repair and normal sensitivity to ultraviolet light. Journal of Investigative Dermatology 1972; 58: 124-128.
9. Arase S, Kozuka T, Tanaka K, Ikenaga M, Takebe H. A sixth complementation group in xeroderma pigmentosum. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 1979; 59: 143-146.

10. Keijzer W, Jaspers N, Abrahams P, Taylor A, Arlett C, Zelle B, Takebe H, Kinmont P, Bootsma D. A seventh complementation group in excision-deficient xeroderma pigmentosum. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1979; 62: 183–190.
11. B. FAZAA, M.R. KAMOON. Xéroderma pigmentosum. *Ann dermatovenereol* 2003; 130: 69–73.
12. Lehmann A, Stevens S. 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* 1980; 69: 177–190.
13. M. Senhaji et al. c.1643\_1644delTG XPC mutation is more frequent in Moroccan patients with xeroderma pigmentosum. *Arch Dermatol Res.* 2013; 305(1):53–57.
14. Ben Rekaya M, Messaoud O, Talmoudi F, Nouria S, Ouragini H, Amouri A, Boussen H, Boubaker S, Mokni M, Mokthar I, Abdelhak S, Zghal M. High frequency of the V548A fs X572 XPC mutation in Tunisia: implication for molecular diagnosis. *Journal of Human Genetics* 2009; 54: 426–429.
15. Zghal M, Fazaa B, Abdelhak S, Mokni M. Xeroderma pigmentosum. *EMC – Dermatologie* 2014;9(3):1–13.
16. J. Malvey et al. Dermoscopy of skin lesions in two patients with xeroderma pigmentosum. *British Journal of Dermatology* 2005; 152, pp271–278.
17. Kindil Z, Senhaji MA, Bakhchane A, Charoute H, Chihab S, Nadifi S, Barakat A. Genetic investigation of XPA gene: high frequency of the c.682C>T mutation in Moroccan XP patients with moderate clinical profile. *BMC Res Notes.* 2017 Dec 6;10(1):704.

18. Doubaj Y1, Laarabi FZ, Elalaoui SC, Barkat A, Sefiani A. Carrier frequency of the recurrent mutation c.1643\_1644delTG in the XPC gene and birth prevalence of the xeroderma pigmentosum in Morocco. *J Dermatol.* 2012 Apr;39(4):382–4.
19. Doubaj Y1,2, Smaili W3, Laarabi FZ3, Sefiani A3,4. A novel frameshift mutation in the XPC gene in a Moroccan patient: a case report. *J Med Case Rep.* 2017 Jun 15;11(1):158.
20. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987; 123: 241–50.
21. Schäfer A1, Hofmann L, Gratchev A, Laspe P, Schubert S, Schürer A, Ohlenbusch A, Tzvetkov M, Hallermann C, Reichrath J, Schön MP, Emmert S. Molecular genetic analysis of 16 XP-C patients from Germany: environmental factors predominately contribute to phenotype variations. *Exp Dermatol.* 2013 Jan;22(1):24–9.
22. Moussaid I; Benchikhi H; Boukind e.-H; Sqalli S; Mouaki N; Kadiri F; Lakhdar H. Tumeurs cutanées au cours du xeroderma pigmentosum au Maroc étude de 120 cas. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2004 vol. 131, no1, CAH1, pp. 29–33.
23. Kenneth H Kraemer, MD. xeroderma pigmentosum. *GeneReviews* 2003; pages: 1–24.
24. Zghal M, Fazaa B, Kamoun M R. Xéroderma pigmentosum. Elsevier Masson (2006): 1–20.
25. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132:785–796.

26. Alymlahi E, Dafiri R. Bilateral facial squamous cell carcinoma in an 18-month-old girl with xeroderma pigmentosum. *J Postgrad Med* 2005; 51:128–30.
27. Huet-Lamy P, Dereure O, Degavre B, Atlan PY, Guillot B, Guilhou JJ. Carcinoma of the tongue in xeroderma pigmentosum. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119:980–2.
28. Fazaa B, Zghal M, Bailly C, Zeglaoui F, Goucha S, Mokhtar I, et al. Kharfi. Melanoma in xeroderma pigmentosum: 12 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:503–6.
29. Chavanne F, Broughton BC, Pietra D et al. Mutations in the XPC gene in families with xeroderma pigmentosum and consequences at the cell, protein, and transcript levels. *Cancer Res* 2000; 60:1974–82.
30. BENSENOUCI S., LOUHIBI L., DE VERNEUIL H., MAHMOUDI K., SAIDI-MEHTAR N. 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 Res Int.* 2016;2016:2180946.
31. Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S-I, Noda A, Cullings HM, MacPhee DG, Kodama K, Mabuchi K, Kraemer KH, Land CE, Nakamura N. Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2006; 601: 171–178
32. Satokata I, Tanaka K, Miura N, Narita M, Mimaki T, Satoh Y, Kondo S, Okada Y. Three nonsense mutations responsible for group A xeroderma pigmentosum. *Mutation Research/DNA Repair* 1992; 273: 193–202.
33. Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee. *Xeroderma*

- pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol.* 2017 Oct;44(10):1087–1096.
34. Li L, Bales ES, Peterson CA et al. Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group C. *Nat Genet* 1993; 5:413–7.
35. Nishigori C, Zghal M, Yagi T et al. High prevalence of the point mutation in exon 6 of the xeroderma pigmentosum group A-complementing (XPAC) gene in xeroderma pigmentosum group A patients in Tunisia. *Am J Hum Genet* 1993; 53:1001–6.
36. Khan SG, Oh KS, Shahlavi T et al. (2006) Reduced XPC DNA repair gene mRNA levels in clinically normal parents of xeroderma pigmentosum patients. *Carcinogenesis* 27:84–94.
37. Mahindra P, DiGiovanna JJ, Tamura D et al. Skin cancers, blindness, and anterior tongue mass in African brothers. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:881–6.
38. Ridley AJ, Colley J, Wynford-Thomas D et al. Characterisation of novel mutations in Cockayne syndrome type A and xeroderma pigmentosum group C subjects. *J Hum Genet* 2005; 50:151–4.
39. Fassihi H, Sethi M, Fawcett H, Wing J, Chandler N, Mohammed S, Craythorne E, Morley AM, Lim R, Turner S, Henshaw T, Garrod I, Giunti P, Hedderly T, Abiona A, Naik H, Harrop G, McGibbon D, Jaspers NG, Botta E, Nardo T, Stefanini M, Young AR, Sarkany RP, Lehmann AR. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Mar 1;113(9):E1236–45.

40. Zhou EY, Wang H, Lin Z, Xu G, Ma Z, Zhao J, Feng C, Duo L, Yin J, Yang Y. Clinical and molecular epidemiological study of xeroderma pigmentosum in China: A case series of 19 patients. *J Dermatol*. 2017 Jan;44(1):71–75.
41. Buller DB, Cokkinides V, Hall HI, et al. Prevalence of sunburn, sun protection, and indoor tanning behaviors among Americans: review from national surveys and case studies of 3 states. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:S114–S123.
42. Masutani C, Kusumoto R, Yamada A, Dohmae N, Yokoi M, Yuasa M, Araki M, Iwai S, Takio K, Hanaoka F. The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase  $\eta$ . *Nature* 1999; 399: 700–704.
43. Yamada A, Masutani C, Iwai S, Hanaoka F. Complementation of defective translesion synthesis and UV light sensitivity in xeroderma pigmentosum variant cells by human and mouse DNA polymerase  $\eta$ . *Nucleic acids research* 2000; 28: 2473–2480.

# ANNEXE

ROYAUME DU MAROC  
MINISTÈRE DE LA SANTÉ  
CHU HASSAN II – FES



المملكة المغربية  
وزارة الصحة  
لمركز الاستشفائي الحسن الثاني

**SERVICE DE DERMATOLOGIE**

**Xeroderma Pigmentosum**  
FICHE D'EXPLOITATION N° : .....

Identité du patient (IP) : ..... N°TEL : ..... Adresse : .....  
Nom et prénom : .....  
SEXE :  F  M  
Consanguinité :  1<sup>er</sup> degré  2<sup>ème</sup> degré  Non

**ATCD**

**Cas similaire dans la famille:**

**CLINIQUE**

**Age de début de la maladie :**  
**Age d'apparition de la première tumeur maligne :**

**Signes fonctionnels :**

- Photosensibilité  
 Photophobie  
 Prurit  
 Réaction aiguë à l'exposition solaire

Autres :

**EXAMEN CLINIQUE**

- Phototype :  
-Poikilodermie :  
-Xérodémie :  
- Lentigines généralisées  Lentigines localisées au niveau des régions photo-exposées  
-Tumeurs cutanées bénignes :  Naevus  Verrue  Botriomycome  Kératose séborrhéique  
 Kératoacanthome  Angiome rubi  
-Lésions précancéreuses et tumeurs cutanées malignes :  Kératose actinique  CBC  
 Carcinome épidermoïde  Mélanome  
 Autres :  
-Nombre de tumeurs cutanées malignes :  CBC :  
 Carcinome épidermoïde  
 Mélanome  
 Autres  
-Atteinte neurologique :  
-Retard staturo-pondéral  
-Autres

**BIOLOGIE MOLECULAIRE**

Mutation XPA  Mutation XPC  Absence de mutation