# Xeroderma pigmentosum de type C : un nouveau cas français autochtone

Marie Larquey

▶ **To cite this version:**

Marie Larquey. Xeroderma pigmentosum de type C : un nouveau cas français autochtone. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01733330

**HAL Id: hal-01733330**
**https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733330**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE** **FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

**2015** **N° 7072**

**THÈSE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Marie LARQUEY**

Le 1er Octobre 2015

# Xeroderma pigmentosum de type C : un nouveau cas français autochtone

**Membres du Jury :**

| | |
|---|---|
| Mr le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ, PU-PH | Président |
| Mme le Professeur Annick BARBAUD, PU-PH | Juge |
| Mme le Docteur Anne-Claire BURSZTEJN, MCU-PH | Juge |
| Mme le Docteur Marie REIGNEAU, ACC | Juge |
| Mr le Docteur Hicham MEZZINE, Assistant | Juge |

**Président de l'Université de Lorraine**
:
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**
**Premier cycle** : Dr Guillaume GAUCHOTTE
**Deuxième cycle** : Pr Marie-Reine LOSSER
**Troisième cycle** : Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques* : Pr Bruno CHENUEL

*Formation à la recherche* : Dr Nelly AGRINIER
*Animation de la recherche clinique* : Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures* : Dr Frédérique CLAUDOT
*Vie Facultaire et SIDES* : Dr Laure JOLY
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
*Etudiant* : M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie* : Dr Guillaume GAUCHOTTE
*Commission de prospective facultaire* : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
*Universitarisation des professions paramédicales* : Pr Annick BARBAUD
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
*PACES* : Dr Chantal KOHLER
*Plan Campus* : Pr Bruno LEHEUP
*International* : Pr Jacques HUBERT

==========

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

==========

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

**==========**

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### 42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

**1ère sous-section :** ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
**2ème sous-section :** ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
**3ème sous-section :** ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

**1ère sous-section :** ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
**2ème sous-section :** ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

**1ère sous-section :** ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
**2ème sous-section :** ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
**4ème sous-section :** ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

**1ère sous-section :** ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
**2ème sous-section :** ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART

**3ème sous-section :** ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

### 46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

**1ère sous-section :** ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
**2ème sous-section :** ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
**3ème sous-section :** ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
**4ème sous-section :** ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

### 47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

**1ère sous-section :** ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
**2ème sous-section :** ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL
**3ème sous-section :** ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
**4ème sous-section :** ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

### 48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

**1ère sous-section :** ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
**2ème sous-section :** ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
**3ème sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)
**4ème sous-section :** ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

### 49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

**1ère sous-section :** ***(Neurologie)***
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT
**2ème sous-section :** ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
**3ème sous-section :** ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
**4ème sous-section :** ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH
**5ème sous-section :** ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

### 50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

**1ère sous-section :** ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
**2ème sous-section :** ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
**3ème sous-section :** ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
**4ème sous-section :** ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**
**1ère sous-section :** ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
**2ème sous-section :** ***(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
**3ème sous-section :** ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET
**4ème sous-section :** ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**
**1ère sous-section :** ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
**3ème sous-section :** ***(Néphrologie)***
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
**4ème sous-section :** ***(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**
**1ère sous-section :** ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
**2ème sous-section :** ***(Chirurgie générale)***
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
**1ère sous-section :** ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
**2ème sous-section :** ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
**3ème sous-section :** ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
**4ème sous-section :** ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**
**1ère sous-section :** ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
**2ème sous-section :** ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3ème sous-section :** ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
**==========**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**
Professeur Walter BLONDEL

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

**==========**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**
Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

**==========**

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

### 42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

**1ère sous-section :** ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
**2ème sous-section :** ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
**3ème sous-section :** ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

### 43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

**1ère sous-section :** ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
**2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

### 44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

**1ère sous-section :** ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)
**2ème sous-section** : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
**3ème sous-section** : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

### 45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

**1ère sous-section :** ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
***2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)***
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences)*
**3ème sous-section :** ***(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)***
Docteure Sandrine HENARD

### 46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

**1ère sous-section :** ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)
**2ème sous-section** ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
**3ème sous-section** ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

### 47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

**1ère sous-section :** ***(Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)***
Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

**2ème sous-section :** ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
**4ème sous-section :** ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

### 48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

**3ème sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**
**1ère sous-section** : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
**3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
**4ème sous-section** : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**
**3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
**4ème sous-section** : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**
**1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire)*

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**
**1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteure Laure JOLY

**==========**

## MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

**==========**

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

**5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**
Monsieur Vincent LHUILLIER

**19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**
Madame Joëlle KIVITS

**60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**
Monsieur Alain DURAND

**61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**
Monsieur Jean REBSTOCK

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66ème Section : PHYSIOLOGIE**
Monsieur Nguyen TRAN

**==========**

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

**Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
*Brown University, Providence (U.S.A)*
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
*Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)*
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
*Université de Montréal (Canada)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
*Université de Wuhan (CHINE)*
Professeur David ALPERS (2011)
*Université de Washington (U.S.A)*
Professeur Martin EXNER (2012)
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

# REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier en premier lieu mon Maître et Président de Thèse,

**Monsieur le Professeur Jean-Luc Schmutz**

Professeur de Dermatologie et Vénéréologie, CHU de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce Jury.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail.

Merci pour votre aide et vos conseils.

Merci pour votre générosité au cours de ces années d'internat, pour les connaissances que vous avez pu nous transmettre, et pour votre bienveillance.

Merci de nous avoir confortés dans notre attrait à la Dermatologie.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma respectueuse gratitude et de mon profond respect.

# REMERCIEMENTS

A mon Maître et Juge,

**Mme le Professeur Annick Barbaud**

Professeur de Dermatologie et de Vénéréologie, CHU de Nancy

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Chevalier de l'Ordre national de la légion d'honneur

Merci de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de juger ce travail.

Merci d'avoir partagé votre passion pour l'Allergologie, et ne nous avoir ainsi ouvert une autre perspective de la Dermatologie.

Merci d'avoir partagé vos connaissances chaque jour avec l'ensemble des internes.

Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude et de mon profond respect.

# REMERCIEMENTS

A mon Juge,

**Le Docteur Anne-Claire BURSZTEJN,**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénéréologie, CHU Nancy

Merci de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de juger ce travail.

Merci de votre patience et du temps que vous m'avez accordé pour mener à bien ce travail.

Merci de l'intérêt que vous avez porté au sujet et à mon travail.

Merci pour votre rigueur et votre perfectionnisme, qui ont contribué à finaliser cette thèse.

Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude et de mon profond respect.

# REMERCIEMENTS

A mon Juge,

**Le Docteur Marie REIGNEAU,**

Assistante Chef de Clinique de Dermatologie et Vénéréologie, CHU de Nancy

Merci de l'honneur que tu me fais en ayant accepté de faire partie de mon Jury.

Merci pour ta bonne humeur, et ta disponibilité permanentes.

Merci pour tes encouragements lors de ces deux semestres passés à tes côtés, et pour tous les conseils que tu as pu nous donner.

Merci pour ta gentillesse à toute épreuve.

Trouve dans ce travail toute ma gratitude et mon respect.

# REMERCIEMENTS

A mon Juge,

**Le Docteur Hicham MEZZINE**

Assistant en Chirurgie Maxillo-Faciale, Plastique et Reconstructrice, CHU de Nancy

Merci de l'honneur que tu me fais en ayant accepté de faire partie de mon Jury, dans une équipe de dermatologues.

Merci d'avoir contribué à me donner goût à la chirurgie dermatologique.

Merci de m'avoir aussi bien accueillie dans cet univers de chirurgien au cours du semestre passé à tes côtés.

Merci de m'avoir permis de t'apprendre ce qu'était un émollient.

Trouve dans ce travail toute ma gratitude et mon respect.

# REMERCIEMENTS

Au Dr Veran,

Merci de m'avoir aussi bien guidée dans mes premiers pas dans la Dermatologie.

Merci de m'avoir autant appris, soutenue, et encouragée.

Merci du partage de vos connaissances au cours des six mois passés à vos côtés.

Au Dr Truchetet,

Merci de ce que vous nous avez apportez, de votre gentillesse, de votre disponibilité et d'avoir partagé ainsi vos connaissances.

Un semestre auprès de vous aura été très enrichissant.

Au Dr Talbi,

Merci de m'avoir initiée aux bases de la chirurgie, avec toute la rigueur et la minutie dont vous pouvez faire preuve.

Merci de m'avoir aussi bien accueillie dans votre service et de m'avoir fait confiance.

Au Professeur Saiag et au Dr Mahé,

Merci d'avoir choisi de me faire confiance prochainement.

# REMERCIEMENTS

Merci à toute ma famille,

A mes parents qui ont cru en moi, qui m'ont soutenue tout au long de ces études. Merci de m'avoir donné la possibilité de faire ce que je souhaitais dans la vie. Merci de m'avoir supportée malgré tout, même si ce n'était pas toujours facile. Merci d'avoir toujours été présents autant que vous l'avez été.

A mon papa toujours prêt à aider face aux aléas de la vie.

A ma maman toujours disponible, qui a contribué à mon intérêt à la médecine.

A mon frère pour ses dons de traducteur anglais. Merci de ton investissement, même si tu n'y connaissais absolument rien au sujet débattu. Merci pour ton aide dans mes démarches professionnelles. Merci de m'avoir supportée, pas toujours évident, même si je sais que tu m'adores.

A mon grand-père, robuste, qui m'aura soutenu chaque fois que j'en avais besoin.

A ma marraine, Jeannine, sans qui ma vie n'aurait pas été la même sans le papillon de lumière.

A mon parrain, Jean-Yves, pour son soutien.

A ma cousine Alice, merci de m'avoir choisie comme ton médecin traitant, avant même que je ne sois thésée. Ça c'est de la confiance.

A Béatrice et Bernard, qui auront contribué à mon premier remplacement, dans le pays basque.

Merci aux autres également.

# REMERCIEMENTS

Merci à tous mes amis, auxquels je tiens beaucoup.

Merci à tous ceux que j'ai rencontrés à l'internat de Nancy lors de mon arrivée dans la région. Vous avez permis d'égailler ces premières journées grises passées en Lorraine, pas forcément évident au départ.

A Morgane, qui aura été présente lors des péripéties de ma vie nancéenne, mes joies, mes peines, mes victoires, mes échecs. Merci de m'avoir supportée sous le même toit. Merci d'avoir été une oreille à l'écoute, et une conseillère. Merci d'avoir cru en moi. Merci d'avoir su me tirer les vers du nez aussi souvent malgré mes réticences. Merci de m'avoir fait découvrir un nouvel animal de compagnie : le loutron. Merci d'être aussi mauvaise que moi pour garder en vie une plante. Merci de m'avoir fait rencontrer l'Ardèche. Merci pour toutes ces soirées passées ensembles, ces fous rires, et tous les autres bons moments vers never never et demi. Merci à Katy.

A Fanny, avec qui j'aurais également cohabité. Merci pour ton attitude délurée, tes bourdes à répétition, tes retards, ta tchatche, tes conseils, tes avis tranchés, tes coups de cœurs, tes tenues extravagantes parfois. Les frasques de Fanny resteront une légende sur Nancy. Merci d'avoir été présente comme tu l'as fait, et toujours à l'écoute. Bisous Biscotto.

A Maxime, un coéquipier hors pair, qui malgré ce qu'il veut bien avouer, m'aura détrônée dans le domaine. Parfois le spleen, mais surtout un « cardiac surgeon » dans toute sa splendeur. Paris Hilton t'embrasse.

A Juju, un mec du Sud-Ouest. Bon courage avec Jacques Henry, celui dont tu ne savais plus quoi faire à tes débuts.

A tous les autres, qui ont contribué à mettre une bonne ambiance à l'internat de Nancy lors de mon arrivée dans le grand Nord, mais aussi par la suite : Guillaume, Ali, Lucile, David, Dimitri, Julien C…

# REMERCIEMENTS

Merci aussi à tous ceux que j'ai rencontrés plus tard à Thionville, cette ville mille fois renommée.

A Meryem, probablement croisée sans le savoir à Bordeaux, rencontrée à Thionville face à une passion commune que nous partagions. Merci pour ces super moments, parfois un peu dans l'excès!

A Arthur et Oliviane, pour votre motivation sportive incomparable, assez contagieuse.

A Marine, toujours à 100 à l'heure, et avec un sourire à toute épreuve. Mais aussi des goûts musicaux très atypiques.

A Sophie, merci de m'avoir fait découvrir le disco-pant, mais surtout merci d'être aussi délurée.

A Manuela, pour ses petites siestes dans des endroits improbables

A tous les autres.

A toutes les autres personnes rencontrées à Nancy, qui ont contribué à mon épanouissement en Lorraine, et à me faire apprécier Nancy plus que prévu.

A Chloé, une de mes premières rencontre lors de mon arrivée en Lorraine. Merci pour ces petites soirées bien sympathiques.

A Timothée, soirées mouvementées assurées, pas toujours de tout repos. On en est là ?

A l'équipe de pneumologues : Arnaud, Laure-Aléa, Julien, bien obligée d'en adopter quelques-uns avec des colocataires pareil…

A Clémence, avec qui je vais fêter cet évènement. Merci pour cette organisation remarquable, et d'être sur la même longueur d'onde que moi.

A tous les autres avec qui j'aurais partagé du temps à Nancy … Merci de me faire regretter de partir.

# REMERCIEMENTS

Merci à mes amis de Bordeaux,

A Alexandra. Merci pour tous ces moments passés ensembles, ces fous rires et ces vacances. Merci de partager la passion des huîtres avec moi, et d'être toujours partante dans les bons comme dans les mauvais plans.

A Pauline, du club des Nou, un nanimol pas comme les autres. Merci pour toutes ces années d'amitié. Sigue, sigue ! Sigo, sigo ! Et une petite pensée pour vésicule.

A Victoria, plus fan de fringues que moi, qui a tout quitté pour la Cagolie. Respect! Vive le ménache ! Merci d'aimer au moins autant que moi le jus de raisin.

A Thaïs, merci pour ces bons moments, ces vacances atypiques et inoubliables, et ta bonne humeur permanente.

A Bérengère, avec qui les débuts auront été mouvementés, mais finalement une bonne amie.

A Mélanie, une belle rencontre à la faculté, des soirées entières à discuter, des petites crises de panique avant les examens, et bientôt des retrouvailles.

A Barna, Alex, Edmée, Stéphanie, Thomas, Brune, Amandine, Faïza…

# REMERCIEMENTS

Merci à mes co-internes,

A Laurent, le plus grand des moqueurs, mais aussi ma bouée de secours, grâce à ses brookies et sa bonne humeur. Merci de m'avoir appris le sourire-fleur. Merci pour tes conseils vestimentaires. Christina serait fière de toi, et pour de vrai, pas à titre compassionnel. Tu es également le premier à avoir découvert mes remarquables talents d'actrice.

A Fanny, toujours la forme et le sourire, qui a ainsi égaillé les journées au travail, quand c'était un peu gris. Merci d'être parfois un cliché de la dermatologue, encore plus que moi.

A Sophie et Gabrielle, des dermatologues comme moi. Sophie en plus Gaston Lagaffe, Gabrielle en plus paillettes, y'en a jamais assez.

A mes autres co-internes Axelle B qui mange des oranges d'Israël depuis que je la connais, Sandra une as du volant, Tanvir une chinoise pas comme les autres, Zineb une fille au regard qui tue, Olivia et ses coiffures à l'infini, Julie au rire communicatif, Hélène, Anne-Laure, Axelle de V. et à toutes les autres que je connais moins bien.

A mes co-internes temporaires en chirurgie : Valentin et Hélène. Merci de votre aide et d'avoir accepté une dermatologue dans votre équipe.

Au Dr Hosotte, Merci d'avoir été un des premiers à contribuer à mon développement en tant qu'interne, ainsi qu'à mon adaptation au climat lorrain. Merci de t'être autant moqué de ma valise papillon de lumière. Merci pour tes blagues et ta bonne humeur.

# REMERCIEMENTS

Merci à mes chefs de clinique,

A Bérangère, Estelle, Amélie, Cécile, Maud, merci de m'avoir aiguillée, de votre présence, et de vos connaissances partagées.

Merci aux autres médecins du service avec qui j'ai travaillé,

A Julie, Claire, Florence, Anne-Lise, Fadia. Merci pour votre présence et votre aide dans le service. Merci pour votre sympathie.

A l'équipe para médicale,

Aux infirmières qui sont souvent d'une grande aide.

Aux secrétaires, pour leur patience pour la frappe de nos courriers, et pour les appels téléphoniques de nos astreintes.

# SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLE DES MATIÈRES

## Xeroderma pigmentosum de type C : un nouveau cas autochtone

INTRODUCTION ……. 24

OBSERVATION ……. 29

DISCUSSION ……. 32

CONCLUSION …… 39

ANNEXES …….. 40

BIBLIOGRAPHIE …… 47

# INTRODUCTION

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une génodermatose rare, décrite pour la première fois à Vienne par Moritz Kaposi en 1874, devant 4 patients présentant une pathologie qu'il nomme initialement « xeroderma », ou « peau parchemin » (1). Cent ans plus tard, James Cleaver décrivait l'existence d'une anomalie dans la réparation de l'ADN dans les cellules des patients présentant un XP (2).

La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif, avec une pénétrance complète. Elle se manifeste dès l'enfance par une hyper-photosensibilité, associant atteinte cutanée et oculaire (3). La peau de l'enfant est normale à la naissance. En quelques mois le tableau clinique est caractéristique, et permet aisément le diagnostic sans avoir recours à des explorations complémentaires. L'âge de début et l'intensité des symptômes varient selon le gène impliqué et le type de XP, ainsi qu'avec les facteurs environnementaux.
Les modifications cutanées évoluent selon 3 stades. Au premier stade, un érythème persistant apparaît sur les zones découvertes lors des premières expositions solaires même minimes, d'intensité corrélée à la sévérité de la maladie et à la durée de l'exposition. Un coup de soleil est souvent évoqué, mais celui-ci a un caractère inhabituel puisqu'il apparaît tardivement après l'exposition solaire et persiste à distance de celle-ci. Il s'accompagne d'une photophobie, et d'une xérose avec chéilite. Il peut être absent dans 1/3 des cas, selon le type de XP (4).
Au second stade, des troubles pigmentaires apparaissent progressivement, à type de macules pigmentées lenticulaires, de macules hypochromiques ou achromiques, d'atrophie cutanée, et de télangiectasies.
Au troisième stade, des tumeurs cutanéo-muqueuses apparaissent à un âge précoce, de façon inéluctable. Elles font la gravité de la maladie. Il peut s'agir de tumeurs bénignes, pré-cancéreuses (kératoses actiniques), mais surtout de tumeurs malignes, principalement des carcinomes basocellulaires et épidermoïdes, avec un risque 10 000 fois plus élevé par rapport à la population

générale du même âge. Elles prédominent sur les zones photo-exposées, plus de 80% des lésions sont localisées sur la tête et le cou. Plus rarement on observe des mélanomes, avec un risque 2000 fois plus important que dans la population générale, le mélanome de Dubreuilh étant le type le plus fréquent, et l'atteinte des extrémités prédomine. L'âge médian de diagnostic du premier mélanome est de 22 ans, alors que celui des tumeurs non mélaniques est de 9 ans (fig.1) (5,6). Ces différences d'âge et de distribution anatomique suggèrent un mécanisme différent dans la carcinogenèse entre ces 2 types de tumeurs (7). Un grand nombre de tumeurs régresse spontanément et peut ainsi passer inaperçu. D'autres tumeurs cutanées ont également été observées, mais de façon plus rare : fibroxanthomes atypiques (8), et angiosarcomes (9).
Une atteinte ophtalmologique bilatérale est fréquemment observée, dont la gravité est souvent corrélée à celle de l'atteinte cutanée. La photophobie est le signe le plus précoce, et s'atténue par opacification cornéenne. Les conjonctives altérées peuvent s'épidermiser, avec formation d'ectropions et de tumeur (bénignes, ou carcinomes épidermoïdes et mélanomes) (10).
Les manifestations neurologiques existent chez 14 à 40% des patients XP, principalement dans les groupes A, B, D et G et concernent peu le XP de type C. Elles témoignent d'une dégénérescence des neurones centraux ou périphériques sous l'action de certains métabolites endogènes. Elles se manifestent par un déficit intellectuel, un syndrome pyramidal ou encore une neuropathie périphérique. Elles sont plus fréquentes chez les patients présentant une symptomatologie aiguë avec des brûlures précoces pour la moindre exposition solaire (4,5). L'âge médian de décès chez ces patients est plus précoce (29 ans contre 37 ans en l'absence d'atteinte neurologique) (10).
L'association à des néoplasies internes a également été décrite, avec un risque 10 à 20 fois plus important que dans la population générale (11).

Le diagnostic du XP est clinique devant un contexte familial évocateur avec consanguinité et d'éventuels antécédents familiaux connus de la maladie. Les tests de réparation de l'ADN après exposition aux UV ou l'UDS (Unscheduled DNA synthésis) permettaient de confirmer le diagnostic. Ces techniques sont actuellement remplacées par la biologie moléculaire recherchant les mutations génétiques de la maladie.

La survie à long terme est rare chez ces patients. L'évolution est souvent grave, et nécessite donc des mesures préventives adéquates. Les cancers cutanés et l'atteinte neurologique font la gravité de la maladie.

Les lésions cutanées dans le XP sont dues à une extrême sensibilité aux expositions solaires (12). Les rayons UV sont responsables de lésions sur l'ADN, des dimères de pyrimidines, principalement induits par les UVB et les UVC. Il en existe 2 types : les dimères cyclobutaniques de pyrimidines (CPD) qui sont les plus fréquents, et les pyrimidines(6-4)pyrimidone (6-4PP) (13,14). Ces lésions sont responsables d'une distorsion de la double hélice d'ADN par rapport à la conformation initiale. Cette distorsion va entraîner un blocage de la progression des ADN et ARN polymérases classiques. Si l'ADN n'est pas réparé, d'autres polymérases, appelées translésionnelles, prennent le relais. Elles passent outre les lésions, insérant ainsi une base incorrecte par défaut (une adénine) en face d'une base lésée. Il s'agit de la synthèse translésionnelle, infidèle, qui engendrera une mutation de l'ADN au cours du cycle de réplication suivant. Les mutations les plus fréquentes qui en découlent sont de type C->T, et la mutation CC->TT est reconnue comme spécifique des lésions UV-induites (15) (fig.2).

Ces lésions provoquées par les UV sur l'ADN sont réparées grâce à un mécanisme d'excision des bases endommagées, remplacées par d'autres bases insérées dans l'ADN, selon plusieurs étapes (2). A chaque étape une enzyme différente entre en jeu (16). Dans les cellules des patients présentant un XP, la réparation de l'ADN est soit fortement réduite, soit complètement absente (réduction de 0 à 90% de l'activité de réparation) (2,17). Les cellules du XP sont déficientes dans l'excision-réparation des dommages de l'ADN spécifiquement secondaires aux UV (18).

Ce système de réparation des lésions dues aux UV, aux rayons ionisants et aux substances chimiques UV ou radiomimétiques (tels que les agents alkyllants, l'acide nitreux…) est appelé système NER (Nucleotid Excision Repair) (14,19). Il repose sur deux voies : le GGR (Global Genome Repair) et le TCR (Transcription-Coupled Repair). Le GGR répare les lésions de l'ADN préalablement à la

transcription. Le TCR élimine les lésions sur la partie activement transcrite de l'ADN, et rattrape ainsi les erreurs commises par le GGR (14,20).
Onze protéines ont été identifiées comme pouvant être déficientes dans le système NER, chacune issue d'un gène différent. Elles agissent chacune sur une étape précise de la réparation de l'ADN. Elles sont responsables, en cas de dysfonctionnement, de pathologies regroupées sous le nom de NER syndrome : le xeroderma pigmentosum, le syndrome de Cockayne et la trichothiodystrophie (21).
Huit groupes génétiques ont été identifiés pour le XP, nommés selon leur chronologie de découverte : A, B, C, D, E, F et G, et XPV (22). La gravité de la maladie varie avec le type de XP. Certaines mutations induisent un déficit dans la réparation de l'ADN non compatible avec la vie, d'où l'hétérogénéité de l'incidence des différents groupes de XP (23). Lors des réparations impliquant la voie GGR, les protéines synthétisées par les gènes XPC et XPE vont permettre la reconnaissance des lésions photo-induites sur l'ADN. Lors des réparations impliquant la voie du TCR (XP de type A, B, D, F, G), l'ADN est sectionné, un nouveau fragment d'ADN est alors synthétisé et inclus (fig.3) (19,23). Dans le XP variant, le système NER est fonctionnel, mais une polymérase translésionnelle est déficiente. Une autre enzyme la remplace, mais celle-ci est moins fidèle (24,25).

La maladie est classée selon 3 formes cliniques selon les manifestations présentées. La forme grave dont la survie est courte, débute très précocement avant l'âge de 1 an, avec des tumeurs cutanées dès la première enfance. Le décès survient avant l'âge de 15 ans. Il s'agit du XPC maghrébin avec la mutation p.Val548AlafsX25 (26) et du XPA japonais. La forme intermédiaire débute moins précocement, avec une photophobie et un érythème moins marqués, une dyschromie avant 2 ans et des tumeurs cutanées après 10 ans. La forme peu sévère débute plus tard, après 3 ans. L'érythème et la photophobie sont rares, la dyschromie apparaît après 5 ans et les tumeurs cutanées malignes vers l'âge de 20 ans. L'atteinte neurologique est absente dans ces formes. Il s'agit des XPF et XPV (27).

Le XP du groupe C est le plus fréquent, et sa prévalence prédomine dans les pays méditerranéens et du Nord de l'Afrique. Nous rapportons ici le cas d'une patiente française caucasienne, présentant un XP de type C évoluant depuis l'enfance, avec une forme relativement modérée.

# OBSERVATION

Une patiente française, caucasienne, de 36 ans, originaire de la Meuse, de phototype 2-3, était suivie dans le service de Dermatologie du CHU de Nancy depuis 1982 pour un XP, diagnostiqué à l'âge de 4 ans. Elle était vue en consultation la première fois en 1982, car elle présentait depuis l'âge de 18 mois, une dermatose pigmentée du visage et des zones découvertes, constituée de lentigines, associées à une xérose importante et une atrophie cutanée débutante sur le visage (fig.4). Cette dermatose était photosensible, et il existait une photophobie majeure au moment du diagnostic. L'histologie réalisée sur une des lésions pigmentées lentigineuses, trouvait une hyperpigmentation épidermique avec de volumineux mélanocytes souvent immatures, et une altération des fibres élastiques dermiques. Le diagnostic de XP était posé. L'évaluation de la dose érythémateuse minimale (DEM) était normale (DEM = 70mJ/cm2 dans les UVB).

L'enfant était la seule personne atteinte de sa famille. Il existait une notion de consanguinité puisque les 2 arrières grand-mères maternelle et paternelle étaient sœurs, caucasiennes, d'origine meusienne, comme l'ensemble de la famille. Ses 2 parents étaient cousins germains. Son frère, plus âgé, ne présentait aucune symptomatologie de la maladie. Son oncle maternel et sa tante paternel étaient également mariés, et parents de 2 enfants qui ne présentaient aucune manifestation clinique de la maladie (fig.5).

Devant le diagnostic de XP, des mesures préventives étaient entreprises, basées sur une photo-protection par écran total et des lunettes avec verres teintés. Un suivi dermatologique très régulier était mis en place.

Elle était hospitalisée à l'âge de 4 ans pour sa première lésion tumorale dans le cadre de la maladie, à type de kératoacanthome de la joue gauche (fig.6), d'apparition rapide, confirmé à l'histologie. L'évolution était spontanément favorable (fig.7). Il existait par ailleurs, majoritairement sur le visage, mais également sur toutes les zones photo-exposées, des lésions kératosiques sans signe de malignité histologique. Un traitement par acide rétinoïque (étretinate 20mg/j) était débuté à l'âge de 4 ans devant l'apparition de multiples lésions

kératosiques précancéreuses et de kératoacanthomes. Les lésions kératosiques récidivantes étaient également traitées localement par fluorouracile crème, puis imiquimod. L'étretinate était prescrit par cures intermittentes, avec surveillance rapprochée, notamment en raison des risques sur la croissance. Le traitement s'était révélé efficace permettant une régression complète des lésions. En 1989, à l'âge de 11 ans, l'étretinate était remplacé par de l'acitrétine 10mg/j puis 20mg/j, bien tolérée.

En 1984, à l'âge de 6 ans, elle présentait son premier carcinome épidermoïde au niveau du menton, et un mélanome de Dubreuilh de la joue gauche la même année (fig.8). Ces 2 lésions étaient traitées chirurgicalement. A l'âge de 9 ans, un carcinome basocellulaire de grande taille de la paupière supérieure, d'évolution rapide et délabrante, avait nécessité pour la première fois une prise en charge par les chirurgiens maxillo-faciaux, avec réalisation d'un lambeau de transposition sus-sourcilier. Un autre carcinome basocellulaire de la face dorsale de la deuxième phalange du cinquième doigt de la main droite était retiré à l'âge de 21 ans, avec nécessité d'une greffe de peau totale.

A l'âge de 20 ans, un mélanome de l'avant-bras droit, de type SSM, de niveau I de Clark et d'indice de Breslow mesuré à 0.48mm d'épaisseur, était diagnostiqué. Le suivi clinique n'objectivait pas de localisation à distance ni de récidive par la suite. Quatre ans plus tard, un deuxième mélanome de Dubreuilh était diagnostiqué, étendu au niveau de l'éminence thénar et de la face latérale de la main. L'exérèse chirurgicale avec marge de sécurité de 1 cm, était suivie d'une reconstruction immédiate par greffe de peau totale.

Le traitement par acitrétine était maintenu et la patiente ne présentait pas de nouvelle lésion tumorale maligne pendant plusieurs années. Elle était suivie régulièrement dans le service de Dermatologie et les lésions kératosiques étaient traitées par cryothérapie en consultation, et application de fluorouracile et d'imiquimod à domicile. Une bonne observance de la part de la patiente et de sa famille permettait un contrôle de la majorité des lésions cancéreuses et précancéreuses. Ainsi, à l'âge de 36 ans, une surveillance dermatologique régulière avait permis le diagnostic précoce de plus de soixante lésions malignes, à type de carcinomes épidermoïdes, kératoacanthomes, carcinomes basocellulaires, 2 mélanomes de Dubreuilh et

un mélanome SSM, ainsi que de multiples lésions kératosiques. L'exérèse chirurgicale était possible à chaque fois de façon peu délabrante.
Elle était également suivie régulièrement sur le plan ophtalmologique. Avec le temps, on notait une nette régression de la photophobie et sa disparition à l'âge de 11 ans. Elle était traitée pour une cataracte de l'œil droit à l'âge de 32 ans, puis de l'œil gauche l'année suivante.
Après 22 années de traitement par acitrétine, une ulcération de cornée de l'œil droit, imputée au traitement, avait mené à son interruption. Par la suite, des lésions carcinomateuses étaient régulièrement opérées, de façon peu invasive. L'acitrétine n'a pas été repris depuis.
Aucune complication neurologique n'était observée tout au long de l'évolution de la maladie.
En 2007, devant des ménométrorragies abondantes et en l'absence totale de désir de grossesse, une hystérectomie totale était réalisée pour un léiomyofibrome.

Récemment nous avons réalisé chez cette patiente une étude moléculaire mettant en évidence la mutation connue non-sens c.658 C>T, p.Arg220X du gène XPC, présente à l'état homozygote. Cette même mutation était retrouvée chez ses 2 parents, à l'état hétérozygote, confirmant la transmission de cet allèle délétère par les parents porteurs sains.

Nous rapportons donc le cas d'un xeroderma pigmentosum de type C de forme relativement modérée, chez une patiente autochtone d'origine meusienne au phototype clair, dont l'évolution était plutôt favorable. La survenue régulière de lésions tumorales malignes était prise en charge chirurgicalement et précocement, et les lésions précancéreuses étaient traitées par topiques et cryothérapie. La recherche génétique confirmait la présence d'une mutation non-sens homozygote héritée du gène XPC chez la patiente. Il existait un impact relatif sur sa qualité de vie, et elle bénéficiait d'un emploi.

# DISCUSSION

Le XP est une maladie génétique à transmission autosomique récessive dont la prévalence est majeure dans les pays où la consanguinité est fréquente. Le XPC est ainsi majoritairement observé dans les pays du Maghreb. Les manifestations cutanées sont souvent majeures chez ces patients. Le cas que nous rapportons est original du fait de manifestations cutanées relativement modérées pour un XPC, survenant chez une patiente française d'origine meusienne autochtone.

Le XP est une maladie cosmopolite, décrite dans toutes les populations, avec une répartition régionale différente selon les types (10). Sa prévalence est estimée à 1/20 000 au Japon, avec une prédominance pour le XPA (28), à 1/250 000 aux Etats-Unis et à 2.3/1 000 000 en Europe (29). Elle est relativement fréquente dans les régions à fort taux de consanguinité et de familles nombreuses, comme au Moyen Orient et au Maghreb (incidence estimée à 1/10 000 en Tunisie) (30).
Le groupe C est une des formes les plus fréquentes de XP (25-40% de tous les XP), notamment en Europe et aux Etats-Unis. C'est le groupe le plus fréquemment rapporté dans les pays méditerranéens du sud de l'Europe et du nord de l'Afrique. En Europe, plus de la moitié des patients présentant un XP est issue de l'immigration. Cette population est principalement issue du Nord de l'Afrique en ce qui concerne la France. Ainsi, l'incidence du XP chez les patients autochtones est nettement inférieure à celle constatée dans la population immigrée en France. Elle est estimé à 0.8/1 000 000 chez les patients autochtones contre 1.8 à 2.3/1 000 000 chez les patients immigrés (21).

Jacobellli a décrit le premier cas d'une patiente française caucasienne présentant un XP du groupe C. La maladie s'était manifestée à l'âge de 5 ans, avec une évolution peu sévère, similaire à notre cas. La patiente avait présenté de multiples carcinomes basocellulaires, mais surtout dix mélanomes peu

invasifs avaient été diagnostiqués jusqu'à l'âge de 73 ans, sans extension à distance. Elle était toujours vivante et en bonne santé à l'âge de 83 ans. Il s'agissait ainsi d'un des patients porteurs d'un XP ayant vécu le plus longtemps. L'étude génétique trouvait une mutation hétérozygote sur les 2 allèles du gène XPC hors contexte de consanguinité (31).
En général la mortalité chez les patients XP est plus précoce, aux alentours de 35-40 ans, due aux cancers métastatiques. Il s'agit de carcinomes épidermoïdes le plus fréquemment, et plus rarement de mélanomes (5).

Chez notre patiente, les manifestations cutanées étaient précoces. Les premières lésions des zones photo-exposées apparaissaient avant l'âge de 2 ans, et la première tumeur cutanée était survenue à l'âge de 4 ans. Elle ne présentait aucune manifestation aiguë à type d'érythème persistant lors des expositions solaires. En général les patients XPC ne présentent pas de réaction aiguë à type d'érythème actinique ou de brûlure cutanée sévère lors d'expositions solaires minimes, mais plutôt une réponse normale et adaptée aux rayons UV (3), du fait de la place de la protéine XPC dans la cascade du système NER.
Dans la plupart des groupes de XP, les 2 voies du système NER (GGR et TCR) sont déficientes, mais pour le XPC, le déficit est spécifique de la voie GGR. La protéine du gène XPC étant la première à agir dans le système NER, en cas de faux pas, le système de réparation des lésions situées sur le brin transcrit d'ARN reste efficace via la voie TCR. Il corrige les lésions photo-induites grâce à la RNA polymerase II (20,23,32). Les cellules des patients XPC sont ainsi moins sensibles aux effets nocifs des UV que d'autres types de XP, et la DEM est en général similaire à celle de la population normale**.** Les réactions aiguës sont donc plutôt présentes chez les patients avec un déficit touchant à la fois les voies GGR et TCR (types A, B, D, F et G) (4,5). Dans les cellules des patients XPC, la survie cellulaire est néanmoins diminuée après l'exposition aux UV, mais Schäfer ne retrouve pas de corrélation entre ce taux de survie cellulaire et l'intensité de la photosensibilité clinique (6).
Paradoxalement, les patients XPC vont présenter des cancers cutanés à un âge plus précoce que les patients des groupes A, B, D, F et G (33), alors que dans la population générale l'érythème actinique représente un facteur de risque de

cancer cutané. Ceci pourrait être lié à une vigilance plus importante de la part des patients ayant présenté des brûlures cutanées à un âge précoce de leur vie, avec une photo-protection plus précoce et plus intense, et même une éviction complète des expositions solaires par la suite (4). La majorité des tumeurs chez les patients XPC est liée à des mutations dans les oncogènes : 50% des tumeurs présentent une mutation de l'oncogène RAS, et plus de 85% une mutation sur le gène suppresseur de tumeur P53 pour les tumeurs cutanées malignes non mélaniques (11). Le gène PTEN est plutôt impliqué dans les mélanomes (34). Les mutations concernant ces gènes sont largement impliquées dans la carcinogenèse (35).

Le gène XPC a été cartographié, il est localisé sur le chromosome 3p25, et est constitué de 940 acides aminés, il contient 16 exons et 15 introns (36–38).
Les mutations du gène XPC sont souvent identiques dans une même région, évoquant l'existence d'un ancêtre commun porteur de cette même mutation (effet fondateur). Cet ancêtre commun était asymptomatique. La consanguinité étant fréquente dans ces régions, elle génère des sujets porteurs homozygotes de la mutation, qui deviennent alors symptomatiques (6,30,39). Plus le nombre d'haplotypes communs entre 2 sujets est grand, plus l'ancêtre commun est proche en terme de générations (26,40). Schäfer retrouvait en Allemagne, sur 16 patients XPC, en proportion majoritaire une des mutations les plus fréquentes du gène XPC (p.Val548AlafsX25) (6). Elle était décrite comme une mutation fondatrice, retrouvée chez 87% des patients XPC en région méditerranéenne. Cette mutation serait survenue il y a environ 1250 ans, ce qui correspondrait au moment où les musulmans arabes ont migré en Europe du Sud (30). Par ailleurs la mutation V548A fs X572 est décrite comme étant responsable des formes cliniques sévères de XPC : dans l'étude de Rekaya sur des patients tunisiens, tous avaient une forme clinique sévère de XPC et étaient porteurs de cette mutation (26,41,42).

Plusieurs dizaines de mutations pathogènes ont été isolées jusqu'à présent concernant le gène XPC. Le XP du groupe C est le seul groupe pour lequel il existe une corrélation entre la mutation présente sur le gène et le taux d'expression d'ARNm dans les cellules. Le taux d'ARNm du gène XPC, détecté

par PCR dans les cellules des patients atteints homozygotes, est significativement réduit par rapport au taux d'ARNm du gène XPC dans les cellules des sujets sains. En fonction des études ce taux est variable (36,41,42).
Certaines mutations mènent à l'absence complète de synthèse de transcrit, alors que d'autres mutations ne sont responsables que d'une diminution de la transcription, avec des valeurs pouvant aller jusqu'à 80% de la normale. Le taux d'ARNm du gène XPC exprimés dépend du nombre d'allèles mutés sur le gène. Khan comparait deux familles originaires de Turquie, vivant dans le même environnement, avec des mutations différentes du gène XPC. Dans la famille présentant une atteinte cutanée très sévère avec de multiples cancers cutanés, le taux d'ARNm complets et normaux du gène XPC était indétectable. En revanche dans l'autre famille, l'atteinte était plus modérée sur le plan cutané, et le taux d'ARNm du gène XPC était de 3-5% par rapport à la normale. La persistance d'un faible taux d'ARNm pourrait donc être un facteur de protection contre la survenue de cancers cutanés (5,41).

Les mutations du gène XPC mènent pour la majorité à la création d'un codon stop prématuré sur l'ARN transcrit qui rend l'ARNm instable. Il s'agit le plus souvent de mutations non-sens. Celui-ci est donc dégradé spontanément, avant qu'il n'ait été traduit en protéine. Souvent la protéine XPC n'est donc pas exprimée. Il s'agit ici d'un mécanisme protecteur qui prévient la formation de protéines tronquées qui seraient non fonctionnelles et délétères.
Chez certains patients le taux d'ARNm et de protéines XPC étant indétectable, le gène XPC semble donc ne pas être indispensable à la prolifération cellulaire et à sa viabilité, contrairement à d'autres types de XP. En effet dans le XPD, le gène et la protéine sont essentiels à la survie cellulaire, et les mutations faux-sens en cause, compatibles avec la vie, mènent à la formation de protéines qui gardent néanmoins une part fonctionnelle (6).
Certaines mutations faux-sens sont plus rarement retrouvées dans le XPC, elles génèrent des altérations structurelles mineures de la protéine XPC, et sont souvent en lien avec un taux détectable d'ARNm du gène XPC. On pourrait imaginer qu'elles soient responsables de phénotypes cliniques moins sévères. Mais dans la plupart des cas rapportés, que ce soit en l'absence complète de protéines XPC ou en présence de protéines mutées, le phénotype clinique est

identique avec le même degré de sensibilité aux UV en terme de survie cellulaire. L'expression clinique des XPC est donc globalement homogène (6,42). En revanche dans son étude Khan, évoquait la possibilité qu'un taux même minime d'ARNm normaux du gène XPC semblerait fournir une légère protection contre la survenue de cancers cutanés (41), avec des formes cliniques moins graves.

En général les parents des patients XPC sont cliniquement normaux. Ils portent une mutation sur un seul allèle, ils sont hétérozygotes. Khan a montré qu'il existait chez les patients XPC homozygotes une diminution de la survie cellulaire après exposition aux UV, alors que celle-ci est normale ou presque chez les parents présentant une mutation sur un seul allèle (41). La présence d'une mutation sur un seul allèle semble néanmoins augmenter l'incidence et le risque de développer un cancer cutané après une exposition solaire prolongée chez ces mêmes sujets (39). Leurs cellules présentent une capacité réduite à réparer les dommages de l'ADN induits par les rayons UV, comparées aux cellules des patients normaux (41). Les transcrits et les protéines XPC chez ces patients sont retrouvés à des taux normaux, mais le taux d'ARNm mutants est nettement inférieur au taux d'ARNm normal. Ceci est lié à l'instabilité de l'ARNm muté porteur d'un codon stop, et l'expression de l'allèle non muté est privilégiée. Il pourrait donc exister un possible mécanisme de régulation de la transcription (16).

La mutation du gène XPC présentée par notre patiente, homozygote, est retrouvée chez ses parents apparentés et porteurs sains. Cette mutation non-sens c.658 C>T, p.Arg220X du gène XPC était déjà décrite par Soufir, qui étudiait les mutations génétiques du XPC chez des patients d'Afrique du Nord. Il retrouvait sur les 86 patients étudiés, un seul patient originaire du Nord de l'Afrique, porteur de la mutation du gène XPC avec un profil homozygote pour la mutation non-sens c.658 C>T, p.Arg220X (30). Chavanne décrivait également cette même mutation (42).

La prise en charge du XP est lourde quel que soit le type, et doit se faire à vie devant les risques majeurs de cancers de la peau. Elle repose sur une éviction solaire préventive précoce et à vie, mais aucun moyen curatif n'existe. La photo-protection doit être instaurée le plus tôt possible en prévention de l'apparition des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses. Les expositions aux UV du soleil et UV artificiels doivent être évitées : limitation des sorties entre 8h et 18h, port de vêtements longs à fort indice de protection recouvrant toutes les parties du corps, films UV sur les fenêtres, écrans solaires, sticks protecteurs des lèvres, sources lumineuses sans UV (16). Ces mesures doivent être particulièrement respectées et précoces chez les patients présentant un XPC (4,7), chez qui l'environnement du patient a un impact majeur sur l'expression de la maladie, avec des différences phénotypiques fonction de la qualité de la photo-protection (6,43).
Les patients XPC présentent plus rarement des manifestations cliniques à type d'érythème actinique, mais les tumeurs cutanées sont beaucoup plus précoces (33). Une surveillance cutanée régulière est donc indispensable pour le dépistage de ces lésions tumorales. Les kératoses actiniques doivent être traitées (cryothérapie, PDT, acitrétine, fluorouracile topique et imiquimod topique), et les tumeurs malignes doivent être retirées chirurgicalement, tout en restant conservateur autant que possible. Pour le traitement des carcinomes basocellulaires de petite taille l'imiquimod est efficace (44,45). L'isotrétinoïne et l'acitrétine sont efficaces dans la prévention des cancers cutanés, et le traitement des lésions actiniques, bien que leur mode d'action reste inconnu (44,46). Le mécanisme pourrait être en lien avec une inhibition de prolifération des cellules épithéliales, ou une modulation de la réponse immune anti-cancéreuse (47).

L'environnement joue un rôle majeur sur le phénotype de la maladie (6). Chez notre patiente, tout comme chez la patiente française de Jacobelli (31), l'exposition solaire moindre en France, notamment dans une région à faible ensoleillement comme la Meuse, peut en partie expliquer que le phénotype soit moins grave que chez les patients du Maghreb. Khan comparait 2 familles qui portaient la même mutation homozygote, et observait qu'avec une meilleure photo-protection chez une des familles, la survenue du premier

cancer cutané était retardée par rapport à l'autre famille. Un autre de ses patients avait présenté de multiples manifestations cutanées intenses et des cancers cutanés les 2 premières années de vie, avant que le diagnostic de XPC ne soit posé. Dès la mise en place d'une photo-protection complète, l'aspect cutané s'était stabilisé, avec une peau relativement normale par la suite (41).

Les règles de photo-protection probablement mieux respectée par notre patiente, et un traitement préventif prolongé dès l'enfance par rétinoïdes, peuvent donc expliquer l'évolution lente de la maladie et l'absence de gravité. Au Maghreb, la photo-protection est moins bien respectée, l'exposition est plus intense, et le niveau social peut également conduire à un diagnostic plus tardif, à un manque d'information et à une surveillance des patients moins rapprochée qu'en Europe de l'ouest. Le phénotype dans ces pays est donc plus sévère. En général, les patients XPC, sans atteinte neurologique, chez qui une photo-protection est mise en place de façon très précoce, mènent une vie quasiment normale, avec un répercussion moindre sur la vie quotidienne (6), comme c'est le cas chez notre patiente.
Un taux même minime d'ARNm normaux du gène XPC, dépendant du type de mutation, pourrait par ailleurs fournir une légère protection contre la survenue de cancers cutanés (41).
Par ailleurs, l'hypothèse de gènes modulateurs est à envisager. Ceux-ci peuvent interagir avec les différentes mutations et engendrer ainsi des expressions cliniques de la maladie de sévérité différente, indépendamment de l'environnement.

# CONCLUSION

Nous rapportons donc ici le cas original et rare, d'une patiente française meusienne, caucasienne, présentant un XP de type C, diagnostiqué précocement dans l'enfance. Elle présente une forme relativement modérée lui permettant une qualité de vie préservée. La chirurgie a été suffisante jusqu'à présent pour le traitement des lésions cancéreuses. L'observance de la part de la patiente, le respect de la photo-protection et un environnement moins ensoleillé ont permis cette évolution peu agressive de la maladie. La mutation que présente notre patiente est probablement responsable de formes cliniques moins sévères, comparée à d'autres mutations responsables des tableaux cliniques sévères de XPC, notamment chez les patients maghrébins. Les différences phénotypiques chez ces patients peuvent également faire envisager l'impact de gènes modulateurs au-delà de l'environnement.

# ANNEXES

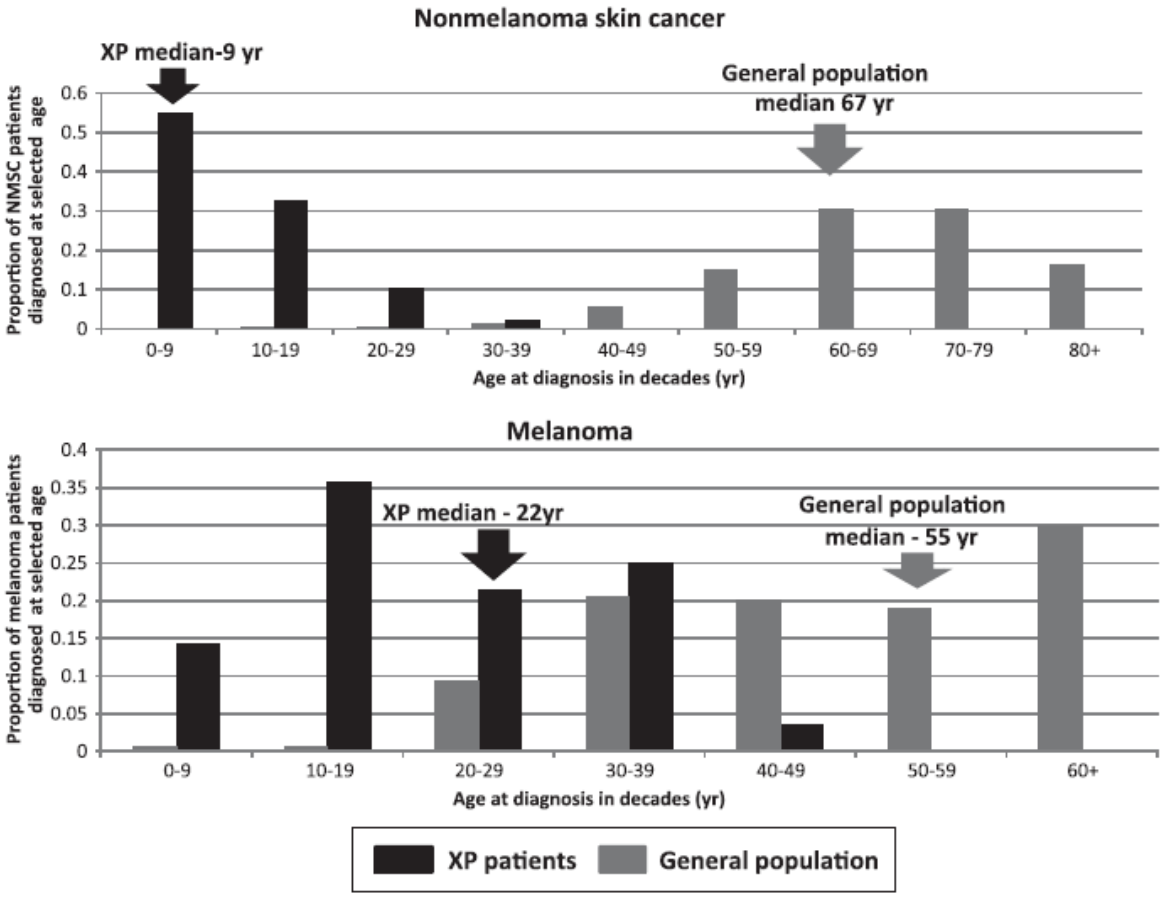


Fig.1. Age de survenue des premiers cancers cutanés comparé à la population générale

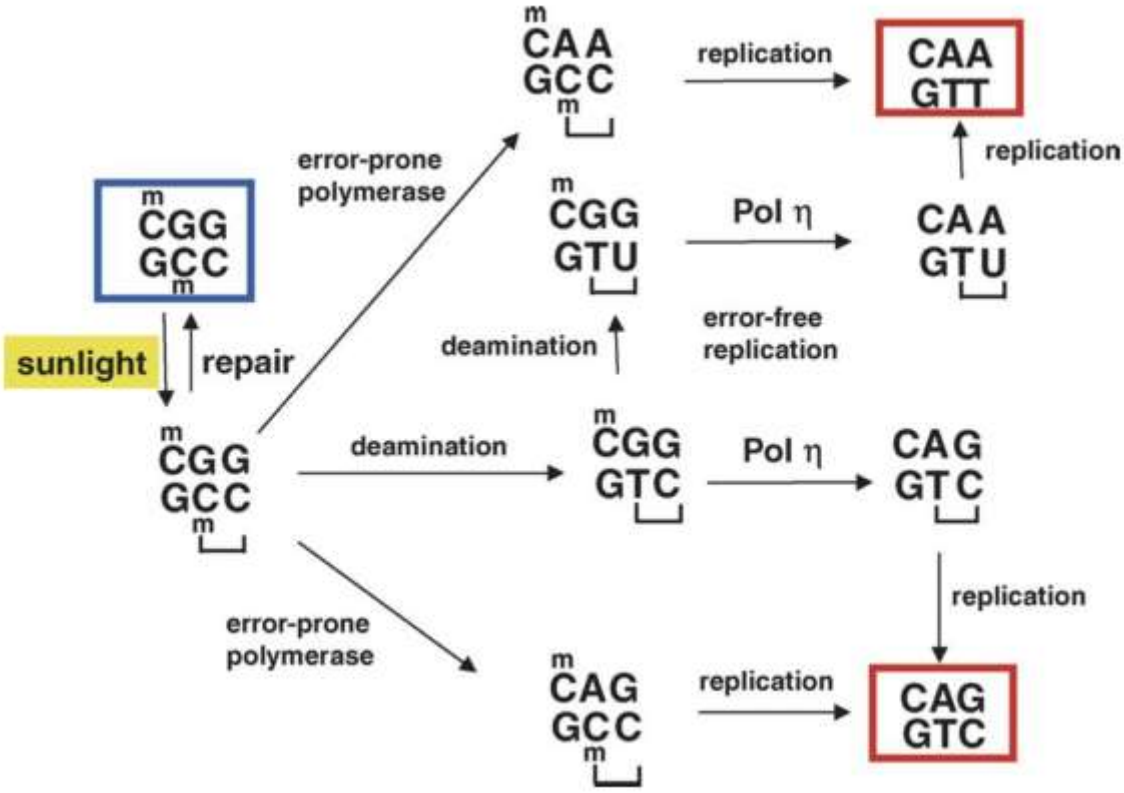


Fig.2. Mécanisme de formation des lésions induites par les UV.

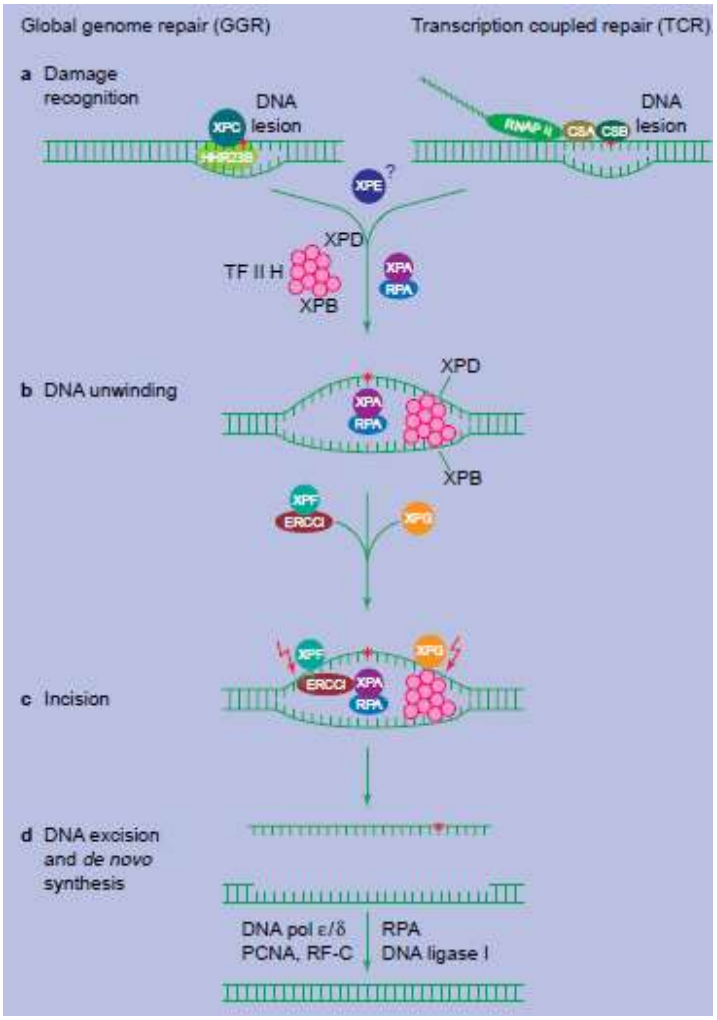


Fig.3. Système NER dans la réparation des lésions de l'ADN induites par les rayons (48)

Fig.4. Dermatose pigmentée du visage

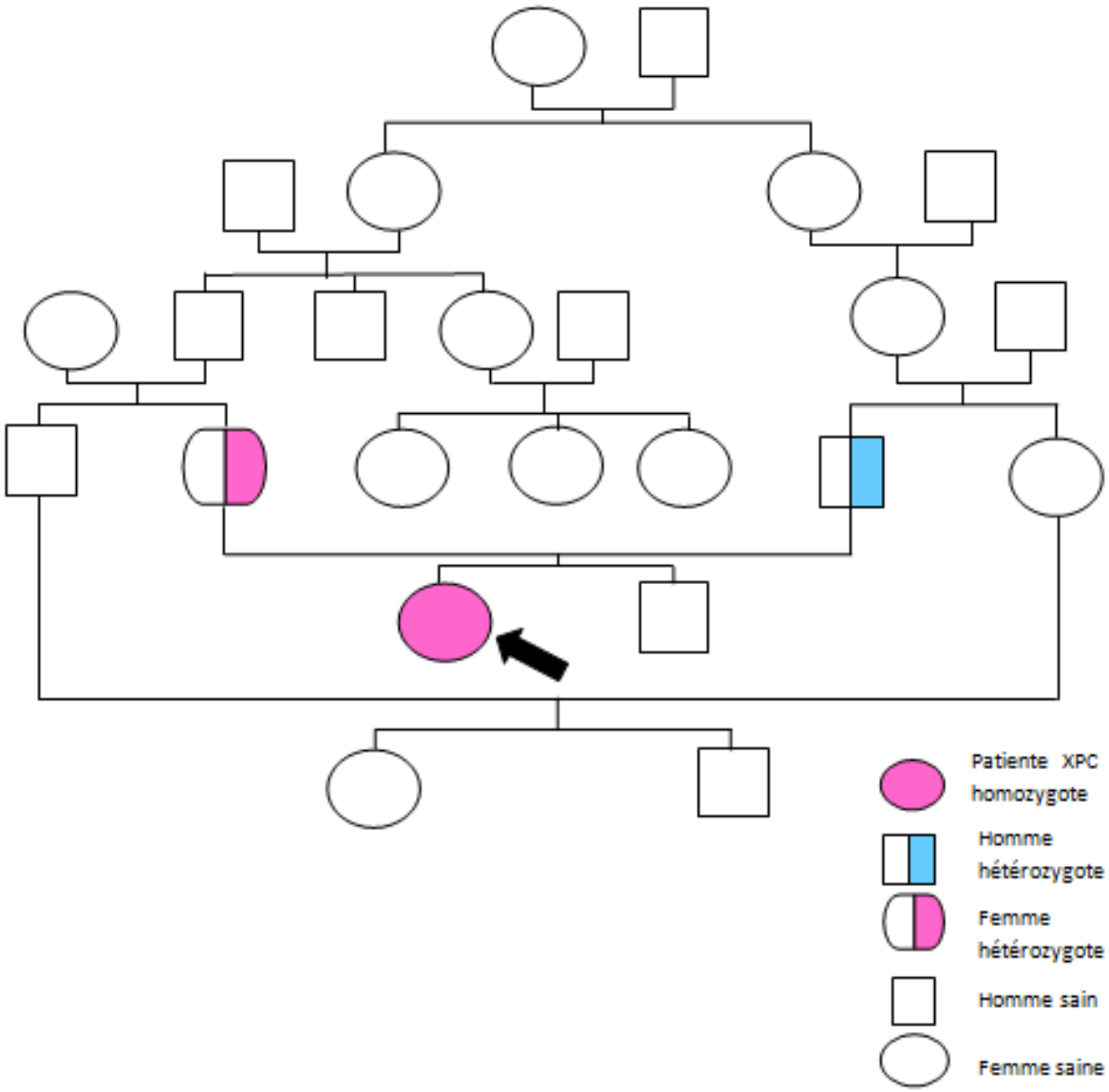


Fig.5. Arbre généalogique.

Fig.6. Kératoacanthome à 4 ans.

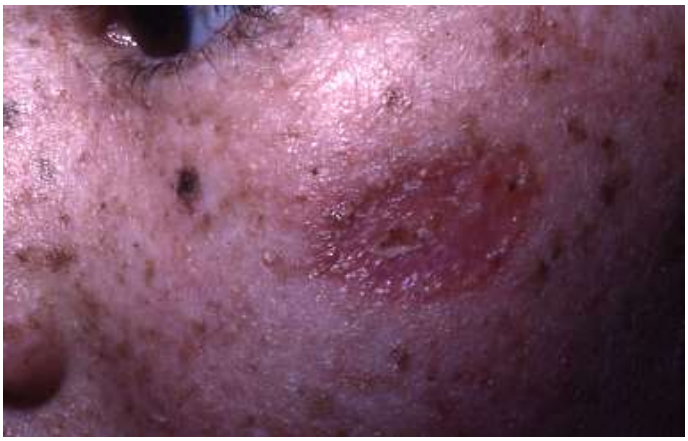

Fig.7. Evolution favorable spontanée du kératoacanthome.

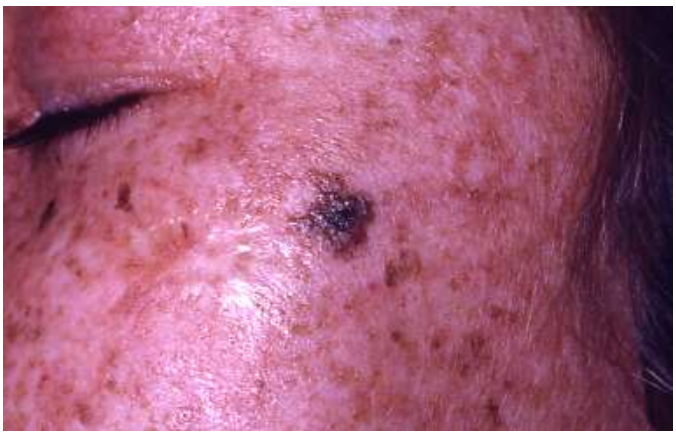

Fig.8. Mélanome de Dubreuilh à 6 ans.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Hebra F, Kaposi M. On Diseases of the Skin, Including Exanthemata. London : New Sydenham Society. 1874;3:252-8.

2. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. 1968. DNA Repair. 2004;3:183-7.

3. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. J Invest Dermatol. 2012;132:785-96.

4. Sethi M, Lehmann AR, Fawcett H, Stefanini M, Jaspers N, Mullard K, et al. Patients with xeroderma pigmentosum complementation groups C, E and V do not have abnormal sunburn reactions. Br J Dermatol. 2013;169:1279-87.

5. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. J Med Genet. 2011;48:168-76.

6. Schäfer A, Hofmann L, Gratchev A, Laspe P, Schubert S, Schürer A, et al. Molecular genetic analysis of 16 XP-C patients from Germany: environmental factors predominately contribute to phenotype variations. Exp Dermatol. 2013;22:24-9.

7. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. Arch Dermatol. 1994;130:1018-21.

8. Bandyopadhyay R, Nag D, Bandyopadhyay S, Sinha SK. Atypical fibroxanthoma: an unusual skin neoplasm in xeroderma pigmentosum. Indian J Dermatol. 2012;57:384-6.

9. Sharma S, Deshmukh AD, Bal MM, Chaukar DA, Dcruz AK. Angiosarcoma of the scalp associated with Xeroderma pigmentosum. Indian J Med Paediatr Oncol. 2012;33:126-9.

10. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol. 1987;123:241-50.

11. Giglia G, Dumaz N, Drougard C, Avril MF, Daya-Grosjean L, Sarasin A. p53 mutations in skin and internal tumors of xeroderma pigmentosum patients belonging to the complementation group C. Cancer Res. 1998;58:4402-9.

12. Friedberg EC. The discovery that xeroderma pigmentosum (XP) results from defective nucleotide excision repair. DNA Repair. 2004;3:183-95.

13. Setlow RB, Setlow JK. Evidence that ultraviolet-induced thymine dimers in DNA cause biological damage. Proc Natl Acad Sci U S A. 1962;48:1250-7.

14. Friedberg EC. DNA damage and repair. Nature. 2003;421:436-40.

15. Pfeifer GP, You Y-H, Besaratinia A. Mutations induced by ultraviolet light. Mutat Res. 2005;571:19-31.

16. Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. Biochimie. 2003;85:1101-11.

17. Cleaver JE. Common pathways for ultraviolet skin carcinogenesis in the repair and replication defective groups of xeroderma pigmentosum. J Dermatol Sci. 2000;23:1-11.

18. Epstein JH, Fukuyama K, Reed WB, Epstein WL. Defect in DNA synthesis in skin of patients with xeroderma pigmentosum demonstrated in vivo. Science. 1970;168:1477-8.

19. Volker M, Moné MJ, Karmakar P, van Hoffen A, Schul W, Vermeulen W, et al. Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo. Mol Cell. 2001;8:213-24.

20. Cleaver JE, Lam ET, Revet I. Disorders of nucleotide excision repair: the genetic and molecular basis of heterogeneity. Nat Rev Genet. 2009;10:756-68.

21. Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, Nardo T, Fawcett H, Gratchev A, et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. DNA Repair. 2008;7:744-50.

22. De Weerd-Kastelein EA, Keijzer W, Bootsma D. Genetic heterogeneity of xeroderma pigmentosum demonstrated by somatic cell hybridization. Nature New Biol. 1972;238:80-3.

23. Stary A, Sarasin A. The genetics of the hereditary xeroderma pigmentosum syndrome. Biochimie. 2002;84:49-60.

24. Cleaver JE. Xeroderma pigmentosum: variants with normal DNA repair and normal sensitivity to ultraviolet light. J Invest Dermatol. 1972;58:124-8.

25. Lehmann AR, Kirk-Bell S, Arlett CF, Paterson MC, Lohman PH, de Weerd-Kastelein EA, et al. Xeroderma pigmentosum cells with normal levels of excision repair have a defect in DNA synthesis after UV-irradiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1975;72:219-23.

26. Ben Rekaya M, Messaoud O, Talmoudi F, Nouira S, Ouragini H, Amouri A, et al. High frequency of the V548A fs X572 XPC mutation in Tunisia: implication for molecular diagnosis. J Hum Genet. 2009;54:426-9.

27. Zghal M, Fazaa B, Abdelhak S, Mokni M. Xeroderma pigmentosum. EMC-Dermatologie. 2014;9:1-13.

28. Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S-I, Noda A, Cullings HM, Macphee DG, et al. Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. Mutat Res. 10 2006;601:171-8.

29. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:70.

30. Soufir N, Ged C, Bourillon A, Austerlitz F, Chemin C, Stary A, et al. A prevalent mutation with founder effect in xeroderma pigmentosum group C from north Africa. J Invest Dermatol. 2010;130:1537-42.

31. Jacobelli S, Soufir N, Lacapere JJ, Regnier S, Bourillon A, Grandchamp B, et al. Xeroderma pigmentosum group C in a French Caucasian patient with multiple melanoma and unusual long-term survival. Br J Dermatol. 2008;159:968-73.

32. Sugasawa K, Ng JM, Masutani C, Iwai S, van der Spek PJ, Eker AP, et al. Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. Mol Cell. 1998;2:223-32.

33. Kraemer KH, Tamura D, Khan SG, Digiovanna JJ. Burning issues in the diagnosis of xeroderma pigmentosum. Br J Dermatol. 2013;169:1176.

34. Wang Y, Digiovanna JJ, Stern JB, Hornyak TJ, Raffeld M, Khan SG, et al. Evidence of ultraviolet type mutations in xeroderma pigmentosum melanomas. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:6279-84.

35. Daya-Grosjean L, Robert C, Drougard C, Suarez H, Sarasin A. High mutation frequency in ras genes of skin tumors isolated from DNA repair deficient xeroderma pigmentosum patients. Cancer Res. 1993;53:1625-9.

36. Legerski R, Peterson C. Expression cloning of a human DNA repair gene involved in xeroderma pigmentosum group C. Nature. 1992;359:70-3.

37. Li L, Bales ES, Peterson CA, Legerski RJ. Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group C. Nat Genet. 1993;5:413-7.

38. Legerski RJ, Liu P, Li L, Peterson CA, Zhao Y, Leach RJ, et al. Assignment of xeroderma pigmentosum group C (XPC) gene to chromosome 3p25. Genomics. 1994;21:266-9.

39. Swift M, Chase C. Cancer in families with xeroderma pigmentosum. J Natl Cancer Inst. 1979;62:1415-21.

40. Tamura D, DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Founder mutations in xeroderma pigmentosum. J Invest Dermatol. 2010;130:1491-3.

41. Khan SG, Oh K-S, Shahlavi T, Ueda T, Busch DB, Inui H, et al. Reduced XPC DNA repair gene mRNA levels in clinically normal parents of xeroderma pigmentosum patients. Carcinogenesis. 2006;27:84-94.

42. Chavanne F, Broughton BC, Pietra D, Nardo T, Browitt A, Lehmann AR, et al. Mutations in the XPC gene in families with xeroderma pigmentosum and consequences at the cell, protein, and transcript levels. Cancer Res. 2000;60:1974-82.

43. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. J Med Genet. 2011;48:168-76.

44. Giannotti B, Vanzi L, Difonzo EM, Pimpinelli N. The treatment of basal cell carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum with a combination of imiquimod 5% cream and oral acitretin. Clin Exp Dermatol. 2003;28:33-5.

45. Nagore E, Sevila A, Sanmartin O, Botella-Estrada R, Requena C, Serra-Guillen C, et al. Excellent response of basal cell carcinomas and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream. Br J Dermatol. 2003;149:858-61.

46. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. N Engl J Med. 1988;318:1633-7.

47. Anolik JH, Di Giovanna JJ, Gaspari AA. Effect of isotretinoin therapy on natural killer cell activity in patients with xeroderma pigmentosum. Br J Dermatol. 1998;138:236-41.

48. van Steeg H, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. Mol Med Today. 1999;5:86-94.

VU

NANCY, le **23 juillet 2015**
Le Président de Thèse

**Professeur Jean-Luc SCHMUTZ**

NANCY, le **2 septembre 2015**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

**Professeur Karine ANGIOI**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE / 7072

NANCY, le **7 septembre 2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Résumé de la thèse :**

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une génodermatose rare autosomique récessive responsable d'une hyperphotosensibilité, avec risque de cancers cutanés accru. Parmi 8 types, le plus fréquent est le type C (XPC). Son incidence est augmentée en Afrique du Nord.

Une patiente de 36 ans, caucasienne, meusienne, était diagnostiquée XP depuis l'âge de 4 ans, sans signe neurologique. Ses parents, caucasiens, étaient apparentés. Des tumeurs malignes étaient diagnostiquées régulièrement (la 1ere à 4 ans), dont 3 mélanomes non métastatiques. Leur traitement était chirurgical. Les lésions précancéreuses étaient traitées (cryothérapie, imiquimod, 5-fluorouracile). La prophylaxie par acitrétine dès 4 ans, la photo-protection, et une surveillance rapprochée, ont permis une prise en charge précoce des lésions. La mutation non sens c.658 C>T, p.Arg220X connue du gène XPC, était retrouvée à l'état homozygote.

Jacobelli décrivait en 2008 le premier cas de XPC français autochtone, sans consanguinité, avec deux mutations hétérozygotes. L'atteinte était peu sévère, avec 10 mélanomes non métastatiques jusqu'à 73 ans. L'incidence du XPC augmente dans les populations à fort taux de consanguinité. En Europe elle est de 2,3/1 000 000, mais de 0,8/1 000 000 chez les autochtones. Un déficit de réparation des lésions photo-induites de l'ADN dans le système NER induit les lésions cutanées, souvent moins sévère dans le XPC que dans d'autres types, car seule la voie GGR est déficiente. La mutation présentée par cette patiente était déjà rapportée. La photo-protection respectée, et une exposition solaire moindre en Meuse par rapport aux pays maghrébins peuvent expliquer l'atteinte moins sévère chez notre patiente.

Nous rapportons le 2ème cas d'une patiente française caucasienne présentant un XPC, relativement peu sévère. L'atteinte moins sévère est probablement liée à un environnement moins ensoleillé et un meilleur respect de la photo-protection.

**Titre en anglais :** Xeroderma pigmentosum type C : a new native case

**Discipline :** Dermatologie

**Mots clés :** Xeroderma pigmentosum, XPC, autochtone

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**
**Faculté de Médecine de Nancy**
9, avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex