

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Xeroderma Pigmentosum Argumentaire

Filière FIMARAD : Santé Maladies Rares Dermatologiques

Septembre 2021

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
1 Introduction	6
1.1 Définition	16
1.2 Épidémiologie	16
1.3 Mécanismes et classification	17
1.4 Évolution et pronostic	18
1.4.1 Manifestations cutanées	18
1.4.2 Manifestations oculaires	20
1.4.3 Manifestations neurologiques	21
1.4.4 Évaluation endocrinienne	24
1.4.5 Association à des néoplasies internes	25
1.4.6 Pronostic	25
1.4.7 Bilan	25
2 Diagnostic et évaluation initiale	27
2.1 Objectifs	32
2.2 Professionnels impliqués	32
2.3 Méthodes diagnostiques	32
2.3.1 Diagnostic clinique	32
2.3.2 Diagnostic moléculaire	33
2.4 Diagnostic différentiel	33
2.5 Annonce du diagnostic	34
2.6 Évaluation initiale	35
2.6.1 XP-C	35
2.6.2 XP-A	35
2.6.3 XP-D et XP-B	35
2.6.4 Autres formes de XP	35
3 Conseil génétique	35
4 Prise en charge thérapeutique	37
4.1 Objectifs	45
4.2 Professionnels impliqués	45
4.3 Prise en charge sociale, éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie	45
4.3.1 Entretien social et accompagnement	45
4.3.2 Éducation thérapeutique	46
4.3.3 Aménagement du mode de vie	46
4.4 La photoprotection	47
4.5 Autres traitements préventifs	48
4.6 Traitements des complications	48
4.6.1 Prise en charge des tumeurs cutanées épithéliales (CE, CBC)	48
▶ La chirurgie	49
▶ La radiothérapie	49
▶ Chimiothérapie	49
▶ Immunothérapie	49
▶ Les traitements topiques	50
▶ Les autres traitements locaux	50
4.6.2 Prise en charge des mélanomes	50
4.6.3 Prise en charge des tumeurs internes	50
4.6.4 Prise en charge des complications ophtalmologiques	51
4.6.5 Prise en charge des complications neurologiques	52

5	Suivi	53
5.1	Objectifs	55
5.2	Professionnels impliqués	55
5.3	Rythme des consultations au centre de référence	55
5.4	Contenu des consultations médicales	55
5.4.1	Examen dermatologique	55
5.4.2	Examen ophtalmologique	56
5.4.3	Examen neurologique	56
5.4.4	Surveillance cancérologique	56
5.4.5	Surveillance endocrinienne et gynécologique	57
5.4.6	Examens complémentaires	57
5.5	Consultations paramédicales et éducation thérapeutique	58
5.6	Prise en charge médico-sociale	58
5.6.1	Suivi psychologique	58
5.6.2	Kinésithérapie/ ergothérapie/ psychomotricien / orthophoniste	59
5.7	Attention portée à l'entourage	59
6	Réseau de soin	59
7	Réseau associatif	61
8	Annexe 1 : recherche documentaire et sélection des articles	63
9	Annexe 2 : liste des participants	66
10	Annexe 3 : modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire.....	67
11	Annexe 4 : stratégie diagnostique et thérapeutique des lésions cutanées suspectes chez le patient atteint de XP	68
12	Annexe 5 : Diagramme décisionnel de prise en charge des tumeurs cutanées	70
13	Références bibliographiques	72

Liste des abréviations

CBC	Carcinome BasoCellulaire
CDES	Commission Départementale d'Education Spéciale
CE	Carcinome Epidermoïde
Cotorep	Commission Technique d'Orientation et de Reclassement Professionnel
DLQI	Dermatology Life Quality Index
HAS	Haute Autorité de Santé
IOP	Insuffisance Ovarienne Prématuration
KA	Kératoses Actiniques
MDPH	Maison Départementale pour les Personnes Handicapées
NER	Nucleotide Excision Repair
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SC	Syndrome de Cockayne
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
UV	UltraViolet
XP	Xeroderma Pigmentosum

Préambule

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé, la prise en charge actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de Xeroderma Pigmentosum (XP).

C'est un outil pratique auquel le médecin traitant¹, en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de XP, celle-ci se faisant principalement dans les sites hospitaliers de dermatologie.

¹

Médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie.

1 Introduction

Tableau 1 Études cliniques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention(s)	Critères de jugement	Résultats et signification
Santiago, 2020, Brésil, <i>Comprehensive germline mutation analysis and clinical profile in a large cohort of Brazilian xeroderma pigmentosum patients</i> (1)	Décrire les résultats cliniques et moléculaires d'une cohorte de 32 patients brésiliens atteints de Xeroderma Pigmentosum (XP).	Étude de cohorte prospective Grade C Niveau 4	32 patients atteints XP	Suivi clinique	Étude génétique, recherche de variants et évaluation clinique	Chez tous les patients, des variants bi-alléliques pathogènes ou potentiellement pathogènes sont mis en évidence. Neuf variants sont nouvellement décrits. Le variant pathogène c.2251-1G> C XPC, rapporté comme variant fondateur chez des patients des Comores et du Pakistan, a été observé dans 15 cas. Sept patients homozygotes pour les variants POLH / XPV ont développé leurs symptômes à un âge moyen de 7,7 ans. Des variants ERCC2 / XPD, DDB2 / XPE et ERCC5 / XPG ont été identifiés chez quelques patients. Outre les mélanomes et les tumeurs cutanées non mélaniques, des patients ont respectivement développé un carcinome sébacé cutané, un léiomyosarcome, un angiosarcome, un carcinome mucoépidermoïde, un adénocarcinome gastrique et un carcinome ovarien. Notons une fréquence élevée de XP-C.
Lehmann, 2020, Royaume Uni, <i>Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of</i>	Décrire l'intérêt de l'analyse moléculaire dans la prise en charge du XP	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	110 patients atteints de XP	Analyse phénotype/génotype	Étude du phénotype en fonction des types de XP	La création en 2010 d'un Hôpital de Jour-XP multidisciplinaire au Royaume-Uni a permis une analyse détaillée des corrélations génotype-phénotype chez les patients atteints XP et dans plusieurs cas de proposer un pronostic fiable. Les variants pathogènes d'épissage pour les XP-A et XP-D et les mutations faux sens pour les XP-D sont

<p><i>patients with xeroderma pigmentosum</i> (2)</p>						<p>associés à des phénotypes mineurs., Les patients atteints de XP-F présentent des modifications discrètes de la pigmentation réduites et une plus faible sensibilité au cancer de la peau par comparaison aux patients des autres groupes. Chez un patient XP-C avec un angiosarcome métastatique avancé, l'analyse moléculaire de l'ADN tumoral a suggéré que l'immunothérapie, normalement non recommandée pour ce type de lésion, pourrait dans ce cas être bénéfique. Et une guérison a été constatée après ce traitement. Ces études montrent que les analyses moléculaires peuvent améliorer la prise en charge, le pronostic et le traitement des personnes atteintes de XP.</p>
<p>Ventéjou, 2019, France, <i>Cancers cutanés chez les patients de phototype V et VI atteints de xeroderma pigmentosum de sous-groupe C (XP-C) : une étude rétrospective</i> (3)</p>	<p>Déterminer la prévalence des cancers cutanés dans une cohorte de patients mahorais atteints de XP-C.</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4</p>	<p>18 patients atteints de XP-C avec un âge médian de 12,9 ans 7 femmes et 11 hommes</p>	<p>Étude de dossier</p>	<p>Évaluation la prévalence et de l'âge d'apparition des cancers</p>	<p>Tous les patients étaient porteurs du même variant pathogène. L'âge médian au diagnostic clinique de XP était de 1,8 an. Au total, 144 cancers cutanés dont 94 CE, 30 CBC, 14 mélanomes, 5 sarcomes et 1 carcinome sarcomatoïde ont été observés chez 11 des 18 patients (61 %). Onze patients (61 %) ont eu au moins 1 CE, 6 (33 %) au moins 1 CBC, 6 (33 %) au moins 1 mélanome et 4 (22 %) au moins 1 sarcome. Les cancers sont survenus en zone photo-exposée dans 95,5 % des cas. L'âge médian était de 5,4 ans au premier cancer et de 6,4 ans au second. Les CE et les sarcomes survenaient plus précocement que les CBC et les mélanomes. Tous les patients avaient une poïkilodermie associée à une photophobie, et 50 % avaient des lésions pigmentées palmo-plantaires. Un tiers des patients avait une atteinte de la muqueuse orale, 78 % des lésions oculaires. Une atteinte des phanères (ongles, cheveux) a été notée chez 17 % des patients. Le</p>

						score médian de photoprotection (évalué sur 7 items) était de 6/7, et de 4/30 pour le questionnaire de qualité de vie (DLQI). La sévérité de la poïkilodermie était significativement corrélée à la survenue des cancers. Ici, la prévalence et le nombre de cancers cutanés chez des patients de phototype V et VI exposés à des radiations UV en zone tropicale sont élevés. L'âge de survenue du premier cancer est précoce (5,4 ans) comparé aux publications. Les CE sont les tumeurs les plus fréquentes et les plus précoces. La prévalence des mélanomes est importante, avec un surrisque par comparaison aux personnes de même phototype. De plus, les sarcomes (5 patients) ont une prévalence élevée et un délai de survenue court.
Fassihi, 2016, Royaume Uni, <i>Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect</i> (4)	Étudier le phénotype des différents types de XP	Étude de cohorte Grade D Niveau 4	89 patients atteints de XP	Suivi clinique	Description des caractéristiques cliniques, de la sévérité et des variants pathogènes identifiés	Cet article montre une hétérogénéité phénotypique, entre et au sein des groupes de XP. Les cancers cutanés sont plus fréquents chez les patients XP-C, XP-E et XP-V. Ces patients ont des réactions normales aux « coups de soleil » : le diagnostic est plus tardif et les patients semblent moins adhérer à la protection anti-UV. Les patients XP-C sont plus sensibles aux lésions oculaires, et les patients XP-F et XP-G semblent présenter un moindre sensibilité aux cancers cutanés comparativement aux autres groupes de XP. Au sein des groupes de XP, différents variants associés ou non à l'atteinte neurologique.
Sun, 2015, Chine, <i>Genotype-phenotype correlation of Xeroderma</i>	Étudier les variants pathogènes du XP dans la population Han	Étude de cohorte Grade D Niveau 4	13 patients avec une suspicion de XP	Étude clinique	Recherche de variants pathogènes par séquençage direct ; évaluation clinique	Le séquençage direct de l'ensemble de la région codante des 8 gènes responsables de XP a révélé des variants pathogènes chez 12 patients. Cette étude a identifié 13 nouveaux variants pathogènes et étend le spectre de variants pathogènes de XP dans la

<p><i>pigmentosum in Chinese Han population</i> (5)</p>	<p>Identifier une corrélation génotype-phénotype et proposer un outil simple et efficace pour le diagnostic moléculaire de XP.</p>					<p>population Han. Ici, les patients XP-G n'ont aucun symptôme neurologique, les patients XP-A et XP-V ont une incidence élevée de cancer, tandis que le manque de photoprotection rigoureuse et le diagnostic tardif influent de manière importante sur le pronostic.</p>
<p>Viana, 2013, Etats-Unis, <i>Histopathology of the inner ear in patients with xeroderma pigmentosum and neurological degeneration</i> (6)</p>	<p>Décrire l'histopathologie de l'oreille interne chez deux personnes atteintes de XP avec dégénérescence neurologique et discuter des causes possibles de surdité chez ces patients.</p>	<p>Étude de cas Grade D Niveau 4</p>	<p>2 patients, un atteint de XP-A et l'autre XP-D</p>	<p>Autopsie</p>	<p>Prélèvement et analyse histopathologique de l'oreille interne à l'autopsie</p>	<p>Le patient XP-D a un phénotype auditif plus sévère que le patient XP-A, bien que les deux aient eu une atrophie de l'organe de Corti, de la strie vasculaire et des ganglions spinaux conduisant à une perte auditive neurosensorielle sévère ou profonde dès la troisième décennie. Le rôle de la perte des cellules neuroépithéliales dans la dégénérescence neuronale n'a pas été clairement élucidé.</p>
<p>Yuksel, 2013, Turquie, Management of Cataracts and Oculo-Cutaneous Malignancy in Xeroderma Pigmentosum (7)</p>	<p>Décrire la prise en charge d'un patient atteint de XP avec cataracte bilatérale, CE conjonctival gauche et carcinome épidermoïde du</p>	<p>Étude de cas Grade D Niveau 4</p>	<p>1 femme de 17 ans atteinte de XP</p>	<p>Suivi clinique</p>	<p>NA</p>	<p>Il s'agit du premier cas de XP avec cataracte développée sans traumatisme oculaire, sans régime alimentaire particulier ou utilisation antérieure de corticostéroïdes. Les auteurs pensent que la cataracte peut résulter de la mauvaise réparation de l'ADN des cellules épithéliales du cristallin chez les patients atteints de XP.</p>

	nez.					
Leclerc-Mercier, 2015, France, Melanoma in xeroderma pigmentosum type C children: Overrepresentation of desmoplastic type? (8)	Etudier les caractéristiques histologiques des mélanomes opérés chez des patients atteints de XP-C	Etude rétrospective Niveau 4 Grade C	31 patients atteints de XP-C pour un total de 208 tumeurs	Etude de dossiers, examen histologique	Caractéristiques histopathologiques, survie	Trois histopathologistes ont réétudié 208 échantillons tumoraux de patients atteints de XP-C. Parmi eux, 11 mélanomes sont identifiés, tous de nature desmoplastique. L'incidence de cette tumeur est de 2.4/million dans la population générale. Sa localisation est principalement à la tête, au cou et aux extrémités dans la population générale. Chez les patients atteints de XP, elle concerne principalement les zones photo exposées.
Kouatcheu, 2021, Etats-Unis, Thyroid nodules in xeroderma pigmentosum patients: a feature of premature aging (9)	Déterminer la prévalence de nodules thyroïdiens chez les patients atteints de XP	Etude transversale Niveau 4 Grade C	29 patients atteints de XP	Echographie de la thyroïde, séquençage ADN	Présence/nombre de nodules thyroïdiens, nature histologique des nodules	Des nodules sont identifiés chez 18 patients (62%). La médiane d'âge des patients avec ces nodules est de 20 ans, 67% des patients ont entre 2 et 4 nodules thyroïdiens. Un adénome folliculaire est identifié chez la moitié des patients. Le séquençage de la tumeur révèle la présence de mutations rares chez 2 patients présentant un cancer papillaire de la thyroïde.

<p>Kohyama, 2005, Japon, Convulsive episodes in patients with group A xeroderma pigmentosum. Acta Neurologica Scandinavica (10)</p>	<p>Déterminer l'incidence des épisodes convulsifs chez les patients atteints de XP-A</p>	<p>Etude rétrospective Niveau 4 Grade C</p>	<p>33 patients atteints de XP-A</p>	<p>Analyse de dossier, enquête</p>	<p>Crises convulsives : âge d'apparition et caractérisation</p>	<p>Cinq patients ont présenté plusieurs crises convulsives après l'âge de 12 ans. Parmi les 33 patients, 15% présentent de l'épilepsie et 3% des convulsions fébriles. Les patients japonais atteints de XP-A présentent une plus faible incidence de convulsions fébriles, et une plus forte incidence d'épilepsie.</p>
<p>Hayashi, 2005, Japon, Oxidative nucleotide damage and superoxide dismutase expression in the brains of xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome (11)</p>	<p>Etudier l'implication des dommages oxydatifs des nucléotides dans la dégénérescence neurologique des patients atteints de XP-A et de syndrome de Cockayne</p>	<p>Etude cas-témoins Niveau 3 Grade C</p>	<p>5 cas atteints de XP-A et de syndrome de Cockayne, et 10 témoins appariés sur l'âge</p>	<p>Etude clinique et génétique</p>	<p>Immunohistochimie</p>	<p>Cette étude montre l'influence des radicaux libres dans le tissu nerveux des patients atteints de XP-A. L'altération de la superoxyde dismutase observée suggère l'intérêt d'un traitement par cette enzyme pour les désordres neurologiques chez les patients atteints de XP-A.</p>
<p>Moriwaki, 1993, Japon, A case of xeroderma pigmentosum complementation group F with neurological abnormalities (12)</p>	<p>Manifestations neurologiques chez un patient atteint de XP-F</p>	<p>Série de cas Niveau 4 Grade C</p>	<p>1 homme de 48 ans atteint de XP-F et ayant des manifestations neurologiques</p>	<p>Etude de cas</p>	<p>Présentation clinique, génotypage, caractéristiques histologiques, survie</p>	<p>Ce patient présente une déficience intellectuelle, une atrophie cérébrale et une ataxie cérébelleuse. Les tests génétiques permettent le diagnostic de XP-F. le patient décèdera à 50 ans d'un carcinome des voies biliaires.</p>

<p>Kassubek, 2012, Allemagne, The Cerebro-Morphological Fingerprint of a Progeroid Syndrome: White Matter Changes Correlate with Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum (13)</p>	<p>Décrire les phénotypes neurologiques chez de patients allemands atteints de XP</p>	<p>Etude de cohorte Niveau 4 Grade C</p>	<p>14 patients atteints de XP</p>	<p>Examen neurologique</p>	<p>Morphologie cérébrale, signes cliniques</p>	<p>Les principaux signes cliniques neurologiques sont une ataxie cérébelleuse, une atteinte pyramidale, et des troubles cognitifs. L'imagerie cérébrale montre une altération du développement de l'hippocampe et de la substance blanche dans le thalamus, le tractus cortico-spinal et la région dorsale du corps calleux.</p>
<p>Fazaa, 2001, Tunisie, Melanoma in Xeroderma Pigmentosum: 12 cases (14)</p>	<p>Etudier les caractéristiques des mélanomes des patients atteints de XP</p>	<p>Etude rétrospective Niveau 4 Grade C</p>	<p>12 patients atteints de XP et ayant développé un mélanome</p>	<p>Examen de dossiers</p>	<p>Age médian d'apparition, localisation, option thérapeutique, survie</p>	<p>Huit patients développent un mélanome. Pour 4 patients le mélanome est métastasé. L'âge médian d'apparition du premier mélanome est de 17, 5 ans. Tous les mélanomes sont localisés sur le visage, ce qui suggère l'association de cette lésion avec l'exposition aux UV. Les lentigos sont les plus fréquents. Les tumeurs sont traitées chirurgicalement. Le pronostic est difficile en raison du nombre élevé de tumeurs cutanées concomitantes. Mis à part un cas fatal de mélanome orbitaire, les auteurs rapportent une survie prolongée même dans les situations de mélanome métastasé.</p>

Ueda, 2017, Japon, Quantitative analysis of brain atrophy in patients with xeroderma pigmentosum group A carrying the founder mutation in Japan (15)	Etudier l'apparition et la progression de l'atrophie cérébrale chez les patients atteints de XP-A	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	12 patients atteints de XP-A	Imagerie cérébrale	Volume de substance blanche et grise et liquide cephalo- rachidien	L'IRM montre une atrophie progressive de l'ensemble du cerveau chez les patients atteints de XP-A. les analyses volumétriques montrent une réduction de de la substance grise et du cerveau dès l'âge de 5 ans comparativement aux témoins sains du même âge.
---	---	---	------------------------------------	-----------------------	---	--

Tableau 2 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Kraemer, 2016, Etats-Unis, <i>Xeroderma Pigmentosum</i> (16)	Résumer les principales caractéristiques cliniques, diagnostiques et thérapeutiques du XP	Non	Non	XP	Clinique, génétique	Le XP est caractérisé par une hypersensibilité au soleil se traduisant par des lésions cutanées et oculaires. Le XP favorise l'apparition de tumeurs. Le diagnostic est clinique, génétique et peut être orienté par l'histoire familiale. Il n'existe pas de traitement spécifique du XP. Des mesures de photoprotection sont essentielles pour limiter le risque de tumeurs cutanées.
Krasikova, 2021, Russie, Nucleotide Excision Repair: From Molecular Defects to Neurological Abnormalities	Présenter les mécanismes de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER). Expliquer le lien de la NER avec la	Non	Non	Système NER	Génétique	Le système NER est un système capable de réparer une grande variété de lésions de l'ADN. L'altération de ce système entraîne des maladies génétiques autosomiques récessives comme le XP. L'apparition de lésions neurodégénératives chez ces patients est liée à l'incapacité de NER à réparer correctement l'ADN.

(17)	dégénérescence neurologique					
Kraemer, 1987, Etats-Unis, Xeroderma Pigmentosum Cutaneous, Ocular, and Neurologic Abnormalities in 830 Published Cases (18)	Déterminer la fréquence des différentes lésions cutanées, oculaires et neurologiques chez les patients atteints de XP	Oui. Interrogation de National Institute of Health, Bethesda, et National Library of Medicine	Séries de cas publiés entre 1874 et 1983	XP	Description et données sur les lésions cutanées, oculaires et neurologiques	297 études sont incluses, pour un total de 830 patients. Les symptômes cutanés apparaissent vers l'âge de 1-2 ans. Notons que 55% des patients développent un CE ou un CBC. Ainsi, 97% des CE et CBC, et 65% des mélanomes sont localisés sur le visage, la tête ou le cou. Les lésions oculaires sont rapportées dans 40% des cas : ectropion, opacités cornéennes et tumeurs. Les anomalies neurologiques sont rapportées dans 18% des cas : atteinte neurodégénérative progressive, hypo voire aréflexie, surdité.
Fassihi, 2013, Grande-Bretagne, Spotlight on "Xeroderma Pigmentosum" (19)	Résumer les connaissances sur le XP	Non	Non	XP	Etiologie, épidémiologie, biologie cellulaire, diagnostic, prise en charge et traitement	L'étude des patients atteints de XP a mis en évidence l'importance du système de réparation NER dans la survenue des cancers cutanés et de la neurodégénérescence. Ceci a consolidé le lien entre exposition aux UV, dommages de l'ADN, mutations somatiques et cancers cutanés. Bien qu'il n'y ait pas de traitement curatif, le diagnostic précoce, l'incitation à la photoprotection stricte, et la prise en charge individualisée peuvent améliorer considérablement la qualité de vie et augmenter l'espérance de vie des patients.
Nishigori, 2019, Japon, Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care (20)	Discuter des aspects cliniques du XP	Non	Non	XP	Symptômes cliniques, mécanismes génétiques, prévention	Au Japon, une très grande fréquence de XP-A, comparativement aux pays d'Europe, est observée. Le cancer le plus fréquent chez ces patients est le CBC, suivi du CE et du mélanome. La fréquence de ces cancers a diminué ces 20 dernières années. Ils surviennent plus tardivement.

Zghal, 2018, Tunisie, Xeroderma Pigmentosum (21)	Décrire la présentation clinique, le diagnostic du XP et la prise en charge des patients atteints	Non	Non	XP	Epidémiologie, signes cliniques, diagnostic prise en charge	Le XP est une maladie génétique rare caractérisée par des lésions polymorphes avec dyschromie caractéristique. Ces patients présentent un surrisque de tumeurs cutanées. Le traitement chirurgical est l'option de choix. La prise en charge de ces patients doit être réalisée dans un centre spécialisé et être associée à un soutien psychologique approprié. L'amélioration de la qualité des soins est associée à des complications plus tardives.
--	---	-----	-----	----	---	---

Tableau 3 Recommandations de bonnes pratiques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/Non)	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Moriwaki, 2017, Japon, <i>Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines</i> (22)	Présenter un guide de bonnes pratiques pour la prise en charge du XP	Non	Non	NA	XP	Le XP est associé à une photosensibilité sévère en lien avec un déficit dans la capacité de réparation des dommages à l'ADN induits par les UV. Le photovieillissement et la dyschromatose sont progressifs. Des tumeurs malignes apparaissent sur la peau photoexposée d'autant plus que la photoprotection n'est pas stricte. Chez la majorité des patients japonais, le XP est associé à des anomalies du système nerveux central et périphérique, dont la progression et la gravité influencent le pronostic. Le diagnostic de XP est confirmé par une analyse moléculaire. Un diagnostic certain précoce, une formation sur la photoprotection, une détection et un traitement précoces des tumeurs cutanées contribuent à l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leurs familles.

1.1 Définition

Le Xeroderma Pigmentosum (XP) correspond à un groupe de maladies rares, transmises sur le mode autosomique récessif, caractérisées par une extrême sensibilité au rayonnement ultra-violet (UV) en particulier UVB (1). Le XP appartient au groupe des maladies qui prédisposent au cancer.

- Pour la majorité des patients, le XP résulte d'une anomalie d'un des systèmes de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), le système excision-resynthèse des nucléotides (NER). Cette anomalie est à l'origine de 7 groupes différents de XP : XP-A, XP-B, XP-C, XP-D, XP-E, XP-F, et XP-G. Il s'agit des formes dites classiques de XP.
- Dans les autres situations, ce système de réparation n'est pas endommagé. La maladie résulte d'une altération du processus de réplication de l'ADN. On parle alors de XP variant (XP-V). Chez ces patients, les symptômes apparaissent plus tardivement.

Selon les formes de XP, des différences phénotypiques existent. Certains patients présenteront surtout une atteinte cutanée (XP-C), alors que d'autres présenteront une atteinte neurologique souvent de mauvais pronostic (XP-A, XP-B, XP-D, XP-F et XP-G).

Aucun traitement curatif n'est aujourd'hui disponible. Seule la prévention (photoprotection) permet de diminuer les complications cutanées et oculaires. En l'absence de photoprotection, des manifestations dyschromiques (macules hypo et hyperpigmentées) apparaissent, dans la plupart des cas, au cours de la première année de vie.

Par ailleurs, l'importance du retentissement socio-psycho-affectif du XP justifie une prise en charge précoce (assistant socio-éducatif, psychologue). Des consultations régulières d'éducation thérapeutique (du patient et de son entourage familial), ainsi que des consultations de dépistage des complications sont essentielles.

1.2 Épidémiologie

L'incidence du XP est estimée entre 1 et 3/1 000 000 naissances en Europe (1,23,24). Dans certains pays comme le Japon, en Afrique du Nord ou au Proche-Orient, la prévalence est beaucoup plus élevée. Au Japon cette maladie concerne une personne sur 22 000. Notons que près de 1% de la population japonaise porte l'un des nombreux variants pathogènes dans le gène *XP-A* expliquant la fréquence et l'effet fondateur pour la maladie dans ce pays.

La prévalence mondiale des différentes formes de XP est variable selon les zones géographiques (tableau A (16)). Bien que le XP-C soit le plus fréquent dans le monde (43%), la forme prévalente de XP varie selon les régions. En France, le XP-C est majoritaire, suivi du XP-A, XP-D et XP-B (16,22).

Tableau A: Prévalence des gènes à l'origine de XP en fonction de l'origine géographique (16)

Type de XP	Gène	Proportion de XP en fonction de l'origine géographique		
		Etats-Unis	Japon	Europe
XP-E	<i>DDB2</i>	3%	3%	-
XP-D	<i>ERCC2</i>	28%	5%	16%

XP-B	<i>ERCC3</i>	1%	0%	2%
XP-F	<i>ERCC4</i>	0%	7%	3%
XP-G	<i>ERCC5</i>	3%	1%	9%
XP-V	<i>POLH</i>	7%	25%	13%
XP-A	<i>XPA</i>	9%	55%	20%
XP-C	<i>XPC</i>	43%	3%	31%

1.3 Mécanismes et classification

A l'exception du XP-V, le XP résulte d'une altération des gènes codant les protéines du système de réparation par excision de nucléotides de l'ADN ou NER (pour Nucleotide Excision Repair). L'une des protéines du système NER n'est alors plus fonctionnelle. Les gènes impliqués sont *XPA*, *XPB* (*ERCC3*), *XPC*, *XPD* (*ERCC2*), *XPE* (*DDB2*), *XPF* (*ERCC4*), *XPG* (*ERCC5*). Le gène *XPV* code, quant à lui, une ADN polymérase (*POLH*) impliquée dans la réplication de l'ADN (22).

Les défauts du système NER en cause dans les différentes formes de XP provoquent une perte d'efficacité du processus d'excision des nucléotides altérés par l'irradiation UV. Deux systèmes assurent la réparation de ces lésions : le GG-NER (global genome NER) fonctionnel à toutes les étapes du cycle cellulaire et le TC-NER (Transcription coupled-NER) plus rapidement fonctionnel sur les gènes activement transcrits. Ces deux systèmes sont présentés dans la figure 1 (17).

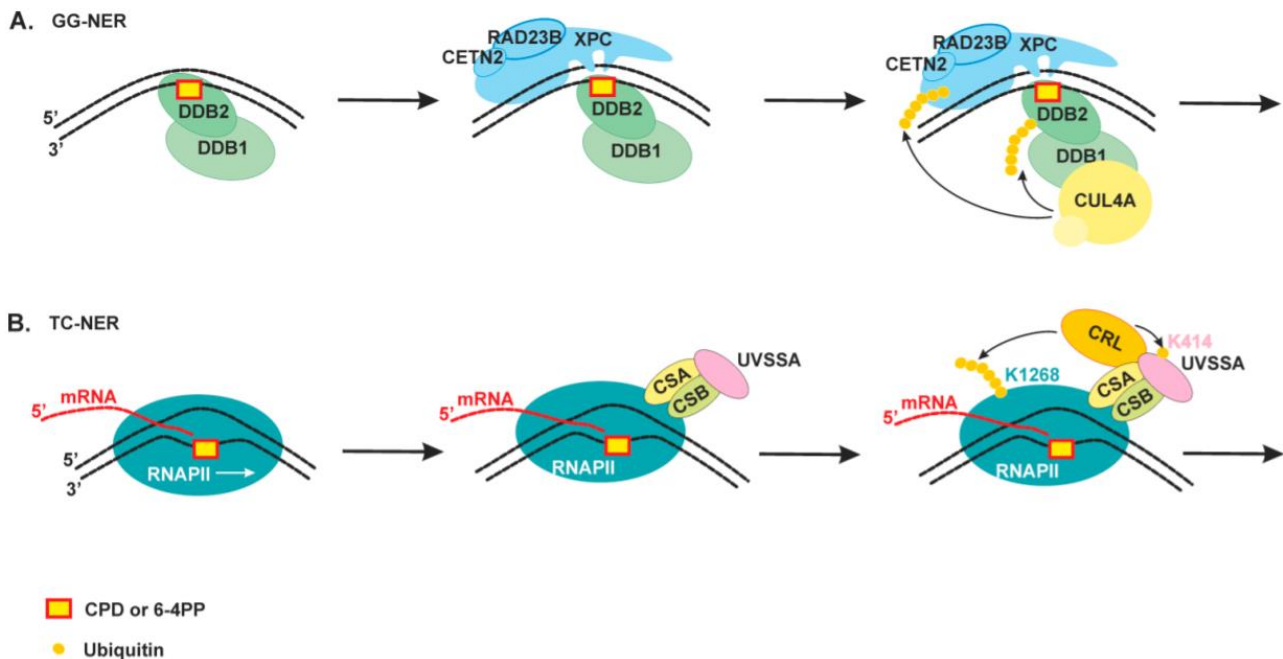


Figure 1 : Présentation des deux systèmes NER. A. GG-NER et B. TC-NER (17)

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

capable de tolérer certaines lésions de l'ADN grâce à l'activité de synthèse translésionnelle assurée par la polymérase POLH-XPV. En cas de défaut de réparation, l'apoptose des cellules concernées est activée alors que l'accumulation de mutations favorise la prolifération de cellules transformées de type tumoral. L'extrême sensibilité aux UV des zones photo-exposées des patients atteints de XP se traduit par l'apparition de multiples tumeurs cutanéomuqueuses et oculaires. L'atteinte neurodégénérative est vraisemblablement liée au défaut de réparation des lésions oxydatives neuronales liées au métabolisme endogène. Une classe particulière de dérivé oxydé serait en cause : la formation de cyclopurines (8,5'-cyclopurine-2'déoxynucléoside) qui est favorisée par l'hypoxie et les rayons γ . Ces composés, qui s'accumulent avec l'âge, sont des substrats exclusifs du système NER et sont capables de bloquer la transcription et la réplication. Il a également été proposé qu'un dysfonctionnement mitochondrial participe aux mécanismes neurodégénératifs étant donné la forte dépendance énergétique neuronale (17).

Les caractéristiques moléculaires de chaque forme de XP sont décrites dans le tableau B (16,22).

Tableau B: Caractéristiques moléculaires selon la forme de XP (16,22)

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

1.4 Évolution et pronostic

Le XP est associé à une sensibilité aux UV, et peut entraîner des manifestations cutanées, oculaires et parfois neurologiques. L'intensité et l'âge d'apparition des symptômes varient d'une forme de XP à une autre. Les différentes modifications cutanées débutent généralement dès les premières expositions solaires.

1.4.1 Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont caractérisées par des modifications polymorphes de la peau photo-exposée et la survenue de différentes néoplasies cutanéomuqueuses (21).

Erythème solaire (XP-A, XP-B, XP-C, XP-D, XP-F et XP-G).

Un érythème solaire sévère et anormal apparaît rapidement après une courte exposition au soleil sur les zones découvertes non protégées (par exemple, visage, nuque, oreilles, dos des mains et membres). Contrairement aux simples « coups de soleil », cet érythème solaire sévère peut être associé à une brûlure du premier degré qui s'intensifie 3 à 4 jours suivant l'exposition, et peut persister pendant au moins une semaine. Au cours du XP-C, cette photosensibilité clinique peut être discrète. Des macules pigmentées ressemblant à des taches de rousseur et des macules hypochromiques se développent sur

les zones photoexposées (visage, nuque, dos des mains, décolleté) et évoluent vers un aspect de poikilodermie (atrophie épidermique, troubles pigmentaires et télangiectasies). Ces macules augmentent en nombre avec la répétition des expositions. Les zones de la peau exposées au soleil sont facilement sèches (xérose) et de multiples tumeurs cutanées pré-cancéreuses (kératoses actiniques, KA), et surtout malignes (carcinome basocellulaire CBC, carcinome épidermoïde CE, etc.) peuvent apparaître dès l'enfance. Les patients présentent donc un surrisque de développer des cancers cutanés (mélanomes, CB et CE), et ce risque est majoré s'ils n'utilisent pas de protection stricte contre les rayonnements UV (16,22).

Un algorithme décrivant la stratégie diagnostique des lésions cutanées suspectes est proposée en [annexe 4](#).

La maladie évolue habituellement en trois stades (21) :

- **Stade de l'érythème persistant** : c'est un érythème des parties découvertes qui apparaît dès les premières expositions au soleil, dont l'intensité est corrélée à la durée de l'exposition et à la forme du XP. Il évoque un coup de soleil, toutefois inhabituel par son apparition tardive et son caractère persistant. Il s'accompagne d'une **xérose** cutanéomuqueuse souvent associée à un prurit, avec chéilite et photophobie. L'utilisation d'émollients est essentielle ;
- **Stade de dyschromies** : les troubles pigmentaires s'installent progressivement et deviennent évidents à partir de l'âge de 12 mois. Ils sont constitués de minuscules macules pigmentées et hypopigmentées voire hypochromiques lenticulaires, à limites imprécises, décrites classiquement comme des lentigines ou des éphélides, évoluant vers une **poikilodermie**. Cependant, le nombre et la densité de ces lésions sont variables dans le temps et ne correspondent pas toujours, sur le plan histologique, à de vrais lentigos ou éphélides. Tardivement, dans les régions péri-orificielles, un certain degré de sclérose peut limiter la fermeture buccale et palpébrale. Le photovieillissement est accéléré (22).
- **Stade de tumeurs cutanéomuqueuses** : l'apparition de tumeurs cutanéomuqueuses fait toute la gravité de la maladie, mais peut être prévenue par la photoprotection. Il s'agit de diverses tumeurs pré-cancéreuses (KA), et de tumeurs malignes (carcinomes et mélanomes) de survenue précoce, souvent dès la petite enfance.

Bien que peu de cas aient été rapportés, le XP-F se caractérise généralement par des manifestations cutanées modérées tardives et la survenue d'un carcinome cutané dans moins de 50% des cas.

Tumeurs à évolution indéterminée (21)

Les tumeurs à évolution indéterminée sont essentiellement représentées par les kératoacanthomes qui correspondent à des tumeurs cutanées épithéliales très bien différenciées, d'apparition rapide, pouvant parfois régresser spontanément. Histologiquement les kératoacanthomes sont difficiles à distinguer d'un authentique CE en particulier sur une biopsie. Ils sont le plus souvent pris en charge comme des CE bien différenciés (exérèse).

Tumeurs malignes (21)

Il s'agit surtout de carcinomes plus rarement de mélanomes, et exceptionnellement de sarcomes.

- Carcinomes (21)

Les carcinomes basocellulaires (CBC) et les carcinomes épidermoïdes (CE) sont les tumeurs malignes les plus fréquentes, leur nombre peut atteindre plusieurs dizaines chez un même patient. Les CBC sont plus précoces et plus nombreux, l'âge médian d'apparition est de 9 ans (16).

La présentation anatomo-clinique est classique pour chaque type de carcinome, CBC ou CE :

- Les CBC siègent surtout sur le visage, en particulier sur le nez et épargnent les muqueuses. La présentation classique est celle d'une lésion brillante dite « perlée » sur laquelle on distingue des télangiectasies. Il existe trois sous-types : nodulaire (nodule bien limité ou lésion plane à bordure perlée), superficiel (surtout sur le tronc ou les membres, plaque érythémateuse mal limitée avec quelques télangiectasies d'évolution lentement progressive) et sclérodermiforme (lésion blanchâtre brillante, un peu dure, qui insidieusement va évoluer en profondeur comme un iceberg et devenir rétractile et destructrice). Les trois formes peuvent être pigmentées ce qui peut poser des difficultés diagnostiques mais sans valeur pronostique. L'ulcération peut survenir d'emblée ou secondairement au cours de l'évolution de la tumeur : elle constitue en général un élément histologique plus défavorable. L'évolution des CBC est purement locale mais parfois destructrice selon la localisation et le type histologique.

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

- Mélanomes (21)

Il existe un surrisque de mélanome chez les patients atteints de XP. Le mélanome occupe la deuxième place des cancers après les carcinomes, et concerne 11 à 15 % des patients. L'âge moyen de survenue (entre 11 et 19 ans), varie selon le type de XP et est plus tardif que celui des carcinomes. Le mélanome de Dubreuil est la forme la plus fréquente (14). Le mélanome peut être révélé par une métastase d'emblée surtout ganglionnaire. Des formes desmosplastiques ont été récemment décrites chez les patients XPC (8). La dermoscopie est d'un grand apport dans la détection précoce du mélanome au cours du XP.

- Autres tumeurs cutanées malignes (21)

Des observations isolées de fibroxanthomes atypiques, de fibrosarcomes, d'angiosarcomes ou de carcinomes annexiels, notamment sébacés ont été rapportées.

Une étude de cohorte menée sur une population de 18 patients mahorais atteints de XP-C a montré que l'âge d'apparition du premier cancer (5,4 ans) était comparable aux données publiées. En zone tropicale, l'exposition aux radiations UV semble être associée à une prévalence élevée de sarcomes avec un délai de survenue court. Cette observation est liée à une exposition plus longue au soleil, sur une période plus courte. Dans ces régions, les patients vivent à l'extérieur sur une plus longue durée dans la journée (3).

1.4.2 Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires se développent avec l'exposition solaire répétée aux UV. Elles concernent les paupières et la surface oculaire - conjonctive, limbe et cornée. Compte tenu du rôle joué par l'exposition aux UV, les lésions sont généralement situées dans l'aire d'ouverture palpébrale. La conjunctivite, le syndrome sec oculaire, la néovascularisation cornéenne, la cataracte et le ptérygion sont des complications fréquentes du XP. Les tumeurs conjonctivales comme le CE ou plus rarement le mélanome sont moins souvent observées (23).

La photophobie est le signe le plus constant et le plus précoce. Elle permet d'évoquer le diagnostic dans des familles à risque, avant même l'apparition des signes cutanés. Elle est en grande partie due à

la sécheresse oculaire et peut être apaisée par des filtres solaires et des traitements lubrifiants. Les patients avec une photophobie ont une attitude caractéristique : tête baissée, yeux entrouverts et larmoyants, recherche de l'obscurité. Les conjonctives sont très altérées, hyperhémées, télangiectasiques, parsemées de taches pigmentées et peuvent, à terme s'épidermiser. La cornée est souvent atteinte (action des UV, conséquences de la sécheresse oculaire, d'une statique palpébrale altérée, inflammation) : kératites, ulcères et cicatrices cornéennes. Elle est fréquemment le siège de phénomènes atropho-cicatriciels avec conjonctivalisation (cornéenne), à l'origine d'altérations de la fonction visuelle. L'apparition d'un ectropion, aggravant le pronostic oculaire est possible. La sévérité de l'atteinte oculaire réside dans la survenue de tumeurs bénignes et surtout malignes (CE et mélanomes), de siège palpébral, limbique ou conjonctival, mettant en jeu le pronostic fonctionnel et vital. Cette atteinte oculaire est plus fréquente au cours du XPC (1). Les lésions palpébrales malignes sont des CBC ou CE. Les lésions oculaires sont habituellement classées en néoplasies épithéliales (dont CE, les plus fréquents) ou mélanocytaires de la surface oculaire.

Fassihi et al., ont développé un système de score permettant d'évaluer la sévérité de l'atteinte oculaire sur une échelle de 0 (absence d'atteinte) à 12 (atteinte très sévère) (Tableau C, (4)) :

Tableau C : Évaluation de la sévérité des atteintes oculaires chez les patients XP (4)

Caractéristiques	Attribution des points
Photophobie	1
Mélanose conjonctivale interpalpébrale	2 si patient de phototype I-II
Injection conjonctivale	1
Vaisseaux conjonctivaux tortueux	1
Ptérygion	1
Pinguécula avant l'âge de 50 ans	1
Lagophtalmie / ectropion	1
Kératopathie	1
Cicatrices cornéennes / néovascularisation	1
Cancer de la surface oculaire	2

La pigmentation conjonctivale naturelle, dite « mélanose ethnique », varie en fonction de l'origine géographique du patient. Par ordre décroissant, elle est plus fréquente dans la population afro-caribéenne (95%), asiatique (30%) et européenne (5%). Dans cette dernière, la pigmentation conjonctivale est plus souvent pathologique (mélanose primitive acquise) et prédispose aux mélanomes conjonctivaux, expliquant la pondération proposée dans le tableau.

Les patients atteints de XP présentent un surrisque de développer une tumeur de la surface oculaire (CE, mélanome), et ce, à un âge précoce : l'âge moyen d'apparition de ces tumeurs est de 11 ans. Les CE de la conjonctive sont très fréquents, mais ces lésions peuvent aussi concerner le limbe et la cornée. Le diagnostic est souvent difficile car les conjonctives sont remaniées chez ces patients, et ces tumeurs apparaissent rarement sur des muqueuses saines (18).

1.4.3 Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques, rapportées chez 14 à 40 % des patients atteints de XP (groupes XP-A, B, D, F et G), apparaissent généralement plus tardivement que les manifestations cutanées. La présence ou la sévérité des manifestations neurologiques ne sont pas corrélées à la sévérité de l'atteinte cutanée, mais elles ont tendance à s'aggraver avec l'âge. Les différentes manifestations neurologiques ne sont pas spécifiques et sont différentes selon le type de XP. Chez certains patients, les manifestations neurologiques peuvent précéder les signes dermatologiques ou ophtalmologiques. Le neurologue orientera alors le patient vers les consultations de dermatologie et d'ophtalmologie.

Le XP-A est le groupe le plus fréquemment associé à une atteinte neurologique, qui témoigne d'une dégénérescence des neurones centraux ou périphériques, sous l'action potentielle de certains métabolites endogènes. Les principales manifestations neurologiques observées peuvent être une atteinte cognitive développementale et/ou progressive, une neuropathie périphérique ainsi que des atteintes pyramidale, extra-pyramidale et cérébelleuse généralement lentement progressives. La combinaison de ces atteintes pyramidale, extra-pyramidale et cérébelleuse peut provoquer des troubles de la marche et une dysarthrie notamment. Lorsque le sous-type XP-A est associé à un tableau neurologique, neurosensoriel et développemental extrêmement sévère il est parfois dénommé syndrome de De Sanctis-Cacchione. Les sous-types XP-B, XP-D et XP-G sont parfois également associés à des signes neurologiques, neurosensoriels et développementaux de gravité variable qui à l'extrême se rapprochent du syndrome de Cockayne (CS) et sont alors dénommés formes mixtes XP-CS.

Quelques rares cas de XP-F présentent des symptômes neurologiques (22). Carré et al., ont rapporté deux patients européens atteints de XP-F souffrant d'ataxie cérébelleuse progressive et de chorée. Les premiers signes neurologiques sont tardifs : après 30 ans pour 3 patients sur 4. Cependant, pour l'un des patients, l'atrophie cérébelleuse, asymptomatique, a été découverte 7 ans avant les symptômes cutanés. Dans certains cas, l'ataxie cérébelleuse est révélatrice du diagnostic de XP-F (25). Les manifestations neurologiques ne sont pas rapportées au cours du XP-V (16). Les sous-types XP-C et XP-E ne sont classiquement et généralement pas associés à des symptômes neurologiques sévères même si une atteinte a minima est en réalité possible (26).

Déficience intellectuelle

Un retard des acquisitions, généralement modéré, et/ou une détérioration cognitive progressive sont décrits chez 80 % des patients ayant des troubles neurologiques, principalement dans la forme XP-A. Ils ne sont pas décrits au cours du XP-C (17). Cette atteinte est en rapport avec une neurodégénérescence progressive parfois associée à une microcéphalie. L'IRM peut montrer une atrophie corticale globale touchant à la fois la substance grise et la substance blanche, ainsi qu'une dilatation ventriculaire « a vacuo » (13,15). Une perte neuronale diffuse sus- et sous-tentorielle a été objectivée lors d'examen neuropathologiques (11).

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est sensitivomotrice, longueur dépendante, probablement primitivement axonale et souvent mixte axono-myélinique, d'aggravation progressive ; elle est responsable d'une hyporéflexie progressive parfois masquée initialement par l'atteinte pyramidale. Elle se traduit par une diminution significative d'amplitude des potentiels d'action moteurs et sensitifs et par une réduction souvent modérée des vitesses de conduction nerveuse à l'examen électrophysiologique (27). Les études histologiques ont montré une importante perte des fibres myélinisées, avec fibrose endo-neurale progressive qui précède l'expression clinique (16).

Atteinte pyramidale

Une atteinte pyramidale se manifeste par une hypertonie spastique généralement modérée, des réflexes ostéo-tendineux (ou réflexes d'extension) vifs et un signe de Babinski positif. Les réflexes tendineux profonds peuvent ensuite disparaître progressivement avec la progression de la neuropathie périphérique (22). Dans l'étude de Hadj-Rabia et al., 62% des patients d'une cohorte de 31 patients avec un XP-C présentaient un syndrome pyramidal (26).

Autres manifestations neurologiques

Une atteinte cérébelleuse (4), et une atteinte extrapyramidale avec chorée ou dystonie ont également été décrits, toujours dans les sous-types XP-A, XP-B, XP-D, XP-F ou XP-G. Des cas de dystonie laryngée ont été rapportés, notamment dans le sous-type XP-A (28). Des anomalies de l'électroencéphalogramme peuvent être observées et une épilepsie peut concerner 15% des patients atteints de XP-A (10). Enfin une surdité neurosensorielle progressive est également possible (29% des cas selon Totonchy et al (29)), essentiellement dans les sous-types XP-A et XP-D (6).

Nakano et al., ont proposé une échelle d'évaluation de la gravité des atteintes neurologiques (Tableau D). Le type XP-A étant prédominant au Japon, cette échelle est probablement basée sur l'étude de ce groupe de patients (30).

Tableau D : Echelle d'évaluation de la gravité des atteintes neurologiques des patients XP proposé par Nakano et al. (30)

Section 1	Activités de la vie quotidienne		
1.1 La parole	0-normale 1-légèrement affectée 2-moderément affectée 3-sévèrement altérée 4-inintelligible	1.6 Hygiène	0-normale 1-légèrement affectée 2-moderément affectée 3-sévèrement altérée 4-impossible
1.2 La déglutition	0-normale 1-étranglement rare 2-suffocation occasionnelle 3-nécessite des aliments mous 4-nécessite une alimentation par sonde	1.7 Tourner dans le lit	0-normal 1-légèrement affecté 2-moyennement atteint 3-gravement touché 4-impossible
1.3 Respiration	0-normale 1-pneumonie rare 2-pneumonie occasionnelle 3-nécessite une trachéotomie 4-nécessite une ventilation mécanique	1.8 Tomber	0-Jamais 1-chute rare 2-moins d'une fois par jour 3-en moyenne une fois par jour 4-plus d'une fois par jour
1.4 Manipulation des aliments	0-normale 1-légèrement affectée 2-moyennement atteinte 3-gravement touchée 4-doit être nourri	1.9 Miction	0-normale 1-légèrement affectée 2-moyennement atteinte 3-gravement touchée 4-impossible nécessite un cathétérisme
1.5 Écriture manuscrite	0-normale 1-légèrement affectée 2-moderément affectée 3-gravement touchée 4-impossible	1.10 Système digestif, évacuation des selles	0-normal 1-légèrement affecté 2-moyennement atteint 3-gravement touché 4-impossible nécessite une couche
1.6 Habillage	0-normal 1-légèrement affecté 2-moyennement atteint 3-gravement touché 4-impossible	1.11 Audition	0-normale 1-légèrement affectée 2-moyennement atteinte 3-besoin d'une aide auditive 4-perte auditive totale
Section 2	Fonctions motrices		
2.1 Expressions faciales	0-normales 1-légèrement affectées 2-aphatique 3-bave	2.4 Réflexes	0-normaux 1-légèrement diminués 2-moderément diminués

	4-visage masqué		3-abolis dans certaines extrémités 4-totalement abolis
2.2 Mouvements involontaires	0-aucun 1-légers ou peu fréquents 2-modérés et intermittents 3-sévères ou continus 4-sévères et continus	2.5 Position debout	0-normale 1-légère difficulté 2-modérément déficitaire 3-besoin d'aide 4-impossible
2.3 Contracture	0 – normale 1 - limitation légère 2 - limitation modérée 3 - limitation marquée 4-contraction dans plusieurs articulations	2.6 Marche	0 – normale 1 - légère difficulté 2 - altération modérée 3 - besoin d'aide 4 - impossible
Section 3	Cognition		
3.1 Retard intellectuel	0-absence de retard 1-légèrement affecté 2-moyennement atteint 3 - gravement touché 4 - totalement déficient	3.2. Réalisation des tâches et activités quotidiennes	0-normale 1-légèrement affectée 2-loisirs restreints 3-activités quotidiennes restreintes 4-incapable de faire une tâche
Échelle mondiale du handicap			
Handicap global	0- pas de handicap 1-déficiência légère 2-nécessite une assistance partielle 3-difficulté modérée 4-déficiência grave 5-au lit		

Une seconde échelle, sur 8 points et plus simple a été développée par Fassihi et al., (Tableau E).

Tableau E : Échelle d'évaluation des atteintes neurologiques chez les patients XP, proposée par Fassihi et al. (4)

Caractéristiques	Points
Neuropathie périphérique (motrice ou sensorielle)	1
Signes cérébelleux	1
Perte auditive neurosensorielle	1
Troubles cognitifs	1
Dysphagie / gastrostomie percutanée, endoscopique	1
Réponse pupillaire anormale / mouvements oculaires anormaux	1
Marche assistée	1 ou 2 si fauteuil roulant
<i>Notez que (i) ce score de gravité est basé sur les systèmes neurologiques atteints dans XP ; et (ii) un score fonctionnel reflétant la mobilité de base est également inclus.</i>	

1.4.4 Évaluation endocrinienne

Les manifestations endocriniennes peuvent être de plusieurs types.

- Un déficit en vitamine D est fréquent chez ces patients, quel que soit le type de XP. La peau sous l'influence des UVB permet la synthèse de 60% des apports quotidiens en vitamine D. La

protection solaire stricte chez les patients XP entraîne une carence. La vitamine D agit sur l'os en stimulant les ostéoblastes et ainsi, la minéralisation de la matrice osseuse. Un défaut de calcification peut entraîner un rachitisme, une faiblesse et une courbure des os porteurs chez l'enfant, et une ostéomalacie chez l'adulte (31). L'hypothèse qu'une carence en vitamine D pendant la période de croissance puisse être associée à une plus petite taille moyenne que la population générale a été proposée (32).

- Des nodules thyroïdiens sont fréquemment observés chez les patients XP-C. Le risque de cancers thyroïdiens est élevé et une surveillance échographique de la thyroïde est nécessaire tous les 1-2 ans, dès l'âge de 10 ans. Cependant peu de données sont disponibles sur les anomalies de la thyroïde chez les patients atteints de XP (9,21,33). Les nodules thyroïdiens ont été décrits dans d'autres formes de XP (9).
- Sur le plan gynécologique : les patientes atteintes de XP-C semblent présenter un risque de développer une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (34). Les mécanismes exacts ne sont pas connus, mais une IOP a été également décrite dans d'autres pathologies impliquant des anomalies des systèmes de réparation de l'ADN qui semblent jouer un rôle dans le maintien de la réserve ovarienne au cours de la vie (34,35)

1.4.5 Association à des néoplasies internes

De nombreuses tumeurs extra-dermatologiques ont été décrites dans la population des patients atteints de XP, comme des hémopathies lymphoïdes ou myéloïdes, des carcinomes (pulmonaires, coliques, utérins, thyroïdiens) et des gliomes de bas ou de haut grade. De plus, des goitres thyroïdiens multinodulaires semblent fréquents. L'incidence précise de ces différentes manifestations tumorales n'est pas définie. Aucun examen systématique de dépistage n'est préconisé du fait de leur relative rareté. Cependant, les patients et leurs familles doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement en cas de signes évocateurs. Il est nécessaire d'insister sur une hygiène de vie excluant aussi le tabac et l'alcool. Les suivis gynécologiques habituels doivent être organisés.

1.4.6 Pronostic

Le pronostic semble différer en fonction du type de XP. Les manifestations cliniques, la gravité de la maladie et l'âge d'apparition des cancers cutanéomuqueux dépendent principalement de l'exposition aux UV et du type de XP (5).

Les patients XP-C développent plus facilement des lésions oculaires, qu'elles soient bénignes ou malignes. Les variants géniques pathogènes responsables de XP-A et XP-D semblent associées à des phénotypes plus graves. Les patients atteints de XP-F ou XP-G semblent présenter des modifications de pigmentation cutanée plus discrètes et un risque moindre de développer un cancer de la peau par rapport aux patients atteints par des autres formes de XP (2,4).

Les cancers de la peau sont plus fréquents chez les patients atteints de XP-C, XP-E et XP-V. Ces patients ne présentent pas d'érythème solaire lorsqu'ils sont exposés au soleil. Le diagnostic et la photoprotection sont plus tardifs.

Les pronostics fonctionnel et vital dépendent aussi de plusieurs facteurs (22) :

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

1.4.7 Bilan

Les caractéristiques cliniques selon la forme de XP sont résumées dans le tableau F.

Tableau F : Caractéristiques cliniques en fonction de la forme de XP

Forme de XP	Gènes	Photosensibilité	Cancer cutané (âge moyen d'apparition)	Symptômes neurologiques
XP-A	<i>XPA</i>	+++	9,7	+++
XP-B	<i>ERCC3</i>	++	+	- à ++
XP-C	<i>XPC</i>	++	14	-
XP-D	<i>ERCC2</i>	++	38	- à +++
XP-E	<i>DDB2</i>	+	38	-
XP-F	<i>ERCC4</i>	+	43,7	-/+
XP-G	<i>ERCC5</i>	++	32	- à ++
XP-V	<i>POLH</i>	+	41,5	-

2 Diagnostic et évaluation initiale

Tableau 4 Etudes cliniques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention(s)	Critères de jugement	Résultats et signification
Tsuji, 2020, Japon, <i>Progressive length-dependent polyneuropathy in xeroderma pigmentosum group A</i> (27)	Étudier la progression de l'atteinte du système nerveux périphérique (SNP) et clarifier la place de neurodégénérescence dans le XP-A	Étude de cohorte prospective Grade C Niveau 3	17 patients atteints de XP-A et 34 témoins	Examens électrophysiologiques	Évaluation des caractéristiques électrophysiologiques du SNP chez les patients atteints de XP-A	Chez les patients atteints de XP-A, sont observées une diminution significative de l'amplitude des potentiels d'action des nerfs moteurs et sensitifs, et une légère diminution de leur vitesse de conduction. Ces altérations prédominent sur les nerfs sensitifs et aux membres inférieurs. Elles apparaissent dès la petite enfance et s'aggravent avec l'âge. Les caractéristiques électrophysiologiques de ces patients correspondent à une polyneuropathie axonale progressive s'aggravant avec l'âge.
Carré, 2017, France, <i>Xeroderma pigmentosum complementation group F: A rare cause of cerebellar ataxia with chorea</i> (25)	Présenter les observations de 2 patients européens atteints de XP-F (séquençage mini-exome) souffrant d'ataxie cérébelleuse tardive et de chorée.	Étude de cas Grade D Niveau 4	2 patients atteints de XP-F de 31 et 67 ans	Electromyographie et IRM pour suivi clinique	Évaluation des atteintes neurologiques	Les auteurs rapportent deux patients présentant une ataxie cérébelleuse progressive, une chorée, une légère déficience cognitive frontale sous-corticale et dans un cas une polyneuropathie sévère. L'IRM cérébrale a montré une atrophie cérébelleuse et corticale. Les deux patients n'avaient qu'une légère photosensibilité et aucun cancer de la peau. Cette approche de séquençage de mini-exome révèle 2 variants pathogènes hétérozygotes du gène <i>ERCC4</i> . Le XP-F est une cause rare d'ataxie cérébelleuse, et peut dans certains cas mimer une chorée de Huntington. L'association de l'ataxie, de la chorée, et de l'hypersensibilité au soleil sont les principaux signes orientant vers un XP.

<p>Yamashita, 2016, Japon, Diagnosis of eight groups of xeroderma pigmentosum by genetic complementation using recombinant adenovirus vectors (36)</p>	<p>Etablir une procédure de diagnostic plus simple et plus précise pour tous les groupes de XP grâce à l'utilisation d'adénovirus recombinants.</p>	<p>Étude expérimentale</p>	<p>/</p>	<p>Culture cellulaire</p>	<p>Construction d'adénovirus recombinants et expression de l'ADNc inséré Récupération spécifique des cellules XP irradiées aux UV-C après transfection par des adénovirus recombinants. Complémentation biologique de cellules dérivées de XP par des adénovirus recombinants. Analyse par cytométrie de flux des cellules XP-V</p>	<p>Les résultats de l'étude montrent que les 8 groupes de XP peuvent être différenciés par une procédure faisant usage de plusieurs adénovirus recombinants. Cela est aussi valable pour les XP-E et V.</p>
<p>Nakano, 2016, Japon, The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale (30)</p>	<p>Caractériser le XP au Japon</p>	<p>Enquête Grade D Niveau 4</p>	<p>170 patients atteints de XP (dont 80 hommes)</p>	<p>Enquête</p>	<p>Évaluation de la fréquence des différents types de XP, de la fréquence et des dates d'apparition des cancers de la peau, définition d'une échelle de gravité</p>	<p>La répartition des formes de XP au Japon est très différente de celle des autres pays (fréquence plus élevée du XP-A). Le CBC est le cancer de la peau le plus fréquent chez les patients atteints de XP, suivi du CE et du mélanome. La fréquence de ces cancers cutanés chez les patients atteints de XP-A a diminué. Ces cancers cutanés apparaissent plus tardivement. Diagnostiquer plus précocement le XP semble encourager les patients et leurs parents à utiliser une protection solaire, qui aide à prévenir les cancers de la peau. Les auteurs ont également créé une échelle de gravité du XP et évalué les symptômes neurologiques de XP-A. Cette échelle pourrait permettre en pratique clinique d'évaluer la progression des symptômes et, dans l'avenir, les effets du traitement.</p>

<p>Hadj-Rabia, 2012, France, <i>Unexpected extradermatologic findings in 31 patients with xeroderma pigmentosum type C</i> (26)</p>	<p>Caractériser les manifestations cliniques d'une cohorte génétiquement confirmée de patients atteints de XP-C.</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4</p>	<p>31 patients atteints de XP-C</p>	<p>Étude de dossier</p>	<p>Recueil d'informations cliniques</p>	<p>Au total, 31 patients sont évalués. L'âge moyen au diagnostic est de 3 ans ; les premiers symptômes cutanés apparaissent en moyenne à l'âge de 1,5 ans. La moitié des patients présentent une petite taille, 65% un syndrome pyramidal, et 45% une photophobie ou une conjonctivite. 77% des patients ont au moins un cancer cutané. La moyenne d'âge d'apparition du cancer est de 4, 8 ans. Les CBC sont les plus fréquents. Les mélanomes sont rares, et principalement desmoplastiques. Des granulomes pyogéniques sont retrouvés chez 4 patients.</p>
<p>Totonchy, 2013, Etats-Unis, <i>Auditory analysis of xeroderma pigmentosum 1971–2012: hearing function, sun sensitivity and DNA repair predict neurological degeneration</i> (29)</p>	<p>Évaluer le rôle de la réparation de l'ADN dans le maintien de la fonction auditive et de l'intégrité neurologique</p>	<p>Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4</p>	<p>79 patients atteints de XP</p>	<p>Suivi clinique</p>	<p>Évaluation de l'état auditif, de la fonction neurologique, du type de XP et des antécédents dermatologiques</p>	<p>Au total, 178 audiogrammes réalisés chez 77 patients sont évalués. Une perte d'audition clinique est objectivée chez 23 (29%) d'entre eux. Sur les 17 patients montrant des signes de dégénérescence neurologique, 13 développent une surdité et tous sont atteints de XP-A ou XP-D et rapportent des lésions cutanées sévères après une exposition solaire minimale. L'âge moyen de détection de la surdité chez les patients atteints de XP associé à une dégénérescence neurologique est de 19 ans. La sévérité de la perte d'audition est parallèle à la dégénérescence neurologique chez ces patients. Ces résultats montrent l'importance et l'implication du système de réparation de l'ADN dans le maintien de l'intégrité de la fonction neurologique chez les patients atteints de XP-A.</p>
<p>Mohamed, 2019, Inde, <i>Vitamin D supplementation in patients with xeroderma</i></p>	<p>Évaluer et comparer la taille des patients XP avec la population indienne normale de même âge</p>	<p>Étude de cohorte Grade D Niveau 4</p>	<p>31 patients atteints de XP âge médian 28 ans</p>	<p>Suivi clinique</p>	<p>Évaluation de la taille et du taux de vitamine D</p>	<p>L'étude révèle que les patients atteints de XP sont plus petits et présentent un déficit en vitamine D. Bien que les facteurs spécifiques contribuant à un retard de croissance ne puissent pas être étudiés, il est supposé qu'une carence en vitamine D pendant l'enfance pourrait perturber la croissance. Il est</p>

<i>pigmentosum</i> (32)	obtenue à partir de l'analyse des publications.					important de sensibiliser tous les professionnels de santé en contact avec ces patients à la nécessité d'une supplémentation en vitamine D dans le suivi.
----------------------------	---	--	--	--	--	---

Tableau 5 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Lehmann, 2014, Allemagne, <i>Xeroderma pigmentosum: Diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches</i> (23)	Décrire les procédures diagnostiques, la prise en charge interdisciplinaire des patients et les nouvelles approches thérapeutiques	Non	Non	XP	Épidémiologie et génétique ; profil clinique du XP ; diagnostic ; traitements	Le tableau clinique des patients atteints de XP est très varié et comprend un vieillissement cutané accéléré, des cancers cutanés induits par les UV, et des symptômes ophtalmologiques et neurologiques. Les patients doivent pouvoir bénéficier de soins multidisciplinaires : dermatologues, ophtalmologistes, ORL, neurologues et généticiens. Le diagnostic de XP est clinique, mais cela peut être étayé par des analyses moléculaires et fonctionnelles. Les informations permettent de prédire plus concrètement l'évolution de la maladie et de proposer au patient des options thérapeutiques personnalisées.
Schubert, 2014, Allemagne, Clinical utility gene card for: Xeroderma pigmentosum	Décrire l'utilité clinique d'une analyse moléculaire pour les patients atteints de XP	Non	Non	XP	Caractéristiques des tests génétiques (sensibilité/spécificité), utilité clinique,	D'après les auteurs, l'analyse moléculaire est très utile pour plusieurs raisons. Elle permet au patient de connaître la mutation exacte responsable de la maladie et de mieux comprendre la nature de ses symptômes. Les frères et sœurs peuvent être informés de leur statut. Cela permet d'étendre les connaissances sur la corrélation génotype-phénotype. Cette connaissance améliore le conseil génétique et la prise en charge future.

Tableau 6 Recommandations de bonnes pratiques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/Non)	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
---	--------------------	--	--	---	--	---

2.1 Objectifs

- Détecter précocement la maladie.
- Confirmer le diagnostic de XP.
- Identifier les comorbidités.
- Remettre un document attestant du diagnostic, mentionnant les liens utiles et conduites d'urgence.
- Planifier la prise en charge thérapeutique.
- Organisation de la vie familiale autour de la maladie chronique et de la photoprotection
- Initier l'éducation thérapeutique du patient et/ou de son entourage.
- Assurer l'information du patient et/ou de son entourage.
- Obtenir et délivrer une information génétique.

2.2 Professionnels impliqués

La maladie relève souvent de la consultation spécialisée (dermatologue, neurologue, pédiatre, ophtalmologue, généticien).

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une équipe pluridisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialisé au sein d'un centre de référence et font intervenir :

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

2.3 Méthodes diagnostiques

Les consultations et les explorations initiales sont adaptées à l'âge et à la situation du patient. Sont initialement organisées :

- Une consultation spécialisée pour le patient,
- Une consultation spécialisée pour l'entourage familial,
- Une consultation de conseil génétique
- Une analyse du panel de gènes incluant les gènes impliqués dans le XP

Les tests UDS (Unscheduled DNA synthesis) ou tests de complémentation ne sont plus réalisés en routine ; le séquençage haut débit leur est préféré.

2.3.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic du XP est généralement clinique. Il repose sur la confrontation des examens dermatologique, ophtalmologique et neurologique.

Les signes cliniques cutanés sont (16) :

- Une réaction anormalement intense après exposition solaire, même minime : érythème sur les zones exposées, inhabituel par son intensité et sa durée. Des phlyctènes sont possibles.

- Des macules pigmentées sur les zones photoexposées
- Une poikilodermie des zones photo-exposées ou mal protégées (protection vestimentaire insuffisante). Cette poikilodermie associe anomalies dyschromiques (macules hypopigmentées, macules hyperpigmentées), atrophie épidermique et télangiectasies. Elle s'accompagne de sécheresse cutanée.
- Des cancers cutanés dès la première décennie de vie en l'absence de photoprotection

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

Les signes cliniques oculaires sont (16) :

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

Les signes cliniques neurologiques sont (16) :

- Une hypo voire une aréflexie
- Une microcéphalie dans certaines formes de XP
- Une déficience intellectuelle progressive dans certaines formes de XP
- Une perte progressive de l'audition dans certaines formes de XP

Plus rarement, on retrouvera, dans la famille, des collatéraux atteints de XP (intérêt de l'arbre généalogique et de l'analyse des antécédents).

2.3.2 Diagnostic moléculaire

Trois types d'analyses peuvent être utilisées lors du diagnostic moléculaire : analyse en série d'un gène unique, analyse d'un panel de gènes pertinents ou des analyses plus larges de l'ADN et du génome.

La recherche de variants ciblés, pour lesquels un effet fondateur a été décrit, peut simplifier l'analyse génétique de première intention. Ainsi, le choix du gène analysé est guidé par les signes cliniques et la fréquence relative des XP dans la population d'origine du patient. Les variants des gènes *XPC*, *XPA* et *XPV-POLH* sont prévalents dans les pays du Maghreb, ceux du gène *XPC* aux Comores, et ceux du gène *XPD-ERCC2* au Proche-Orient. Ainsi, selon la région d'origine, quelques gènes seront testés en priorité (16). De plus, pour un même gène, la mutation fondatrice peut varier d'une région à l'autre : ainsi pour le gène *XPA*, 3 mutations différentes existent selon que le patient soit originaire du Japon, de l'Inde ou du Maghreb.

Les techniques de séquençage à haut débit permettent l'analyse simultanée plusieurs gènes (16). L'analyse d'un panel de gènes pertinents incluant *DDB2*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *POLH*, *XPA*, et *XPC* pourra être discuté. Ce panel peut cependant varier d'un laboratoire d'analyses à un autre.

Dans certains laboratoires, il est possible d'analyser l'ensemble de l'ADN codant (analyse d'exome) voire du génome entier. Cela n'est réalisé en dernier recours lorsque les analyses précédentes (analyse d'un gène en série ou analyse d'un panel de gènes) ne sont pas contributives (16).

2.4 Diagnostic différentiel

Dans le tableau G, sont rassemblées les maladies associées à une photosensibilité et/ou un défaut du système NER (16,22), pouvant constituer un diagnostic différentiel du XP.

Tableau G : Diagnostics différentiels du Xeroderma Pigmentosum

Diagnostic différentiel	Gène impliqué	Caractéristiques cliniques
Dyschromatose symétrique héréditaire	<i>ADAR</i>	Taches de rousseur sur les zones photoexposées et non photoexposées (dos des mains et des pieds, plis du coude et creux poplité), association de lésions dépigmentées, absence de photophobie ou de photosensibilité.
Protoporphyririe érythroïdétique	<i>FECH</i>	Erythème et œdème lors de l'exposition solaire, importance de la topographie sur le dos des mains.
Syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS)	<i>ERCC2, ERCC5, ERCC6</i>	Altération neurologique progressive caractérisée par une microcéphalie, des calcifications intracrâniennes et un retard de croissance Lésions oculaires : microcornée, cataracte, dystrophie rétinienne Photosensibilité
Syndrome de Cockayne (CS)	<i>ERCC6, ERCC8</i>	Apparition des signes cliniques durant les deux premières années de vie : altération progressive de la vision (dystrophie rétinienne et cataracte), de l'audition et du fonctionnement du SNC et du SNP Photosensibilité
Trichothiodystrophie(s) (TTD)	<i>ERCC3, ERCC2, GTF2H5, MPLKIP, GTF2E2</i>	Phénotypes variables incluant une photosensibilité, une ichtyose, des cheveux cassants, une déficience intellectuelle, une petite taille, une microcéphalie, une dysmyélinisation cérébrale, une dystrophie rétinienne, une cataracte précoce et une micrognathie
Complexe XP/CS	<i>ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5</i>	Taches de rousseur sur le visage, cancers cutanés précoces, déficience intellectuelle, spasticité, petite taille, hypogonadisme Absence de dysplasie squelettique Prédominance de la démyélinisation du SNP et du SNC
Syndrome de sensibilité aux UV	<i>ERCC6, ERCC8, UVSSA</i>	Photosensibilité modérée, lésions pigmentaires ou lésions du SNC
Syndrome de Rothmund-Thomson	<i>RECQL4, ANAPC1</i>	Apparition précoce d'une poikilodermie avec une photosensibilité, une cataracte, des anomalies osseuses (petite taille) et une incidence anormalement élevée de cancers cutanés et extra-cutanés (notamment ostéosarcome)
Maladie de Hartnup	<i>SL6A19</i>	Photosensibilité cutanée, ataxie cérébelleuse, déficience intellectuelle, psychose, diarrhée. Pas d'augmentation de l'incidence des cancers cutanés

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

2.5 Annonce du diagnostic

Une consultation sera dédiée à l'annonce du diagnostic. Elle abordera le diagnostic et les éléments qui le sous-tendent, la chronicité, l'importance de la photoprotection absolue immédiate et les différentes modalités de prise en charge. Des informations concernant l'association de patients pourront être remises lors de cette consultation ou rapidement lors des consultations qui suivront.

2.6 Évaluation initiale

2.6.1 XP-C

Les patients atteints de XP-C présentent surtout des signes dermatologiques : nombreuses macules hypo et hyperpigmentées sur les zones exposées au soleil, de couleur et de taille variable, poïkilodermie, et apparition de lésions pré-cancéreuses et cancers cutanés précoces (25).

2.6.2 XP-A

Les manifestations extra-dermatologiques peuvent dominer le tableau avec des signes neurologiques sévères et progressifs. Ces manifestations débutent habituellement dans l'enfance après une première phase de développement psychomoteur précoce qui peut être normale. L'évolution se fait vers une aggravation des signes neurologiques et neurosensoriels pouvant entraîner une perte complète de l'audition et de la marche dès l'adolescence ou au début de l'âge adulte. La détérioration cognitive est progressive, associée à une dégradation des fonctions alimentaires et respiratoires qui peuvent mener au décès du patient entre 20 à 40 ans en moyenne. Chez certains patients atteints de XP-A, une espérance de vie plus longue semble liée au site de la mutation à l'origine de la maladie (20).

Les manifestations cutanées sont comparables à celles du XP-C mais souvent moins intenses et moins prononcées. Le premier cancer est souvent plus tardif autour de la fin de la deuxième décennie. La photophobie est plus rare (20).

2.6.3 XP-D et XP-B

Ces patients présentent des manifestations cutanées similaires aux patients atteints de XP-A (érythème solaire sévère). Au cours du XP-D, les cancers cutanés surviennent généralement après l'âge de 20 ans. La sévérité de l'atteinte neurologique dépendrait du site du variant pathogène. Certains patients atteints de XP-D, notamment d'origine japonaise, peuvent ne pas avoir d'atteinte neurologique (20).

2.6.4 Autres formes de XP

Les patients atteints de XP-E et XP-V présentent un érythème solaire similaire aux patients atteints de XP-A (20).

Les patients atteints de XP-F peuvent présenter des anomalies neurologiques initiales et révélatrices comme une ataxie cérébelleuse (12).

3 Conseil génétique

Tableau 7 Etudes cliniques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention(s)	Critères de jugement	Résultats et signification
--------------------------------	-------------	--------------------------------	------------	-----------------	----------------------	----------------------------

Tableau 8 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche renseignée	Critères de sélection des	Populations et techniques (ou	Critères d'évaluation	Résultats et signification
--------------------------------	-------------	-----------------------------------	---------------------------	-------------------------------	-----------------------	----------------------------

		(Oui/Non)	études (Oui/Non)	produits) étudiés		
--	--	-----------	---------------------	----------------------	--	--

Tableau 9 Recommandations de bonnes pratiques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/Non)	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
---	--------------------	--	--	---	--	---

Le médecin référent sera attentif à proposer une consultation de conseil génétique dès que les circonstances le permettront, le justifieront ou la demande du patient et/ou de son entourage. Rappelons que le résultat moléculaire n'est pas un prérequis à une consultation de conseil génétique. Cette consultation peut être proposée au patient, au couple parental d'un enfant atteint, et aux membres de la famille du patient. Seront abordés le mode de transmission sur la base des informations disponibles ; l'utilité et la nécessité ou non d'une analyse moléculaire, les possibilités, les règles légales et les modalités de dépistage anténatal et/ou de diagnostic préimplantatoire (19,23).

4 Prise en charge thérapeutique

Tableau 10 Etudes cliniques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention(s)	Critères de jugement	Résultats et signification
Oetjen, 2020, États-Unis, <i>Predisposition to hematologic malignancies in patients with xeroderma pigmentosum</i> (37)	Décrire des cas de patients atteints de XP et développant des hémopathies	Étude de cas Grade D Niveau 4	4 patients atteints de XP et des néoplasies hématoLOGIQUES	Suivi clinique	Évaluation du lien entre le génotype et le phénotype	Quatre patients de la cohorte développent des hémopathies, dont des syndromes myélodysplasiques, des leucémies aiguës et des lymphomes de haut grade. Aucun patient n'a d'antécédent familial de chimiothérapie par voie systémique ou d'histoire familiale de cancer hématologique.
Tsuchiyama, 2019, Japon, <i>Neurogenic bladder associated with xeroderma pigmentosum type A: A case report and literature review</i> (38)	Présenter le cas d'un patient atteint de XPA avec une vessie neurologique	Étude de cas grade D Niveau 4	1 patient de 20 ans atteint XPA	Suivi clinique	Détermination du diagnostic de vessie neurogène	Ce patient présente une vidange altérée et une faible complianCe de la vessie, ainsi qu'une dyssynergie du sphincter urétral. L'infection urinaire fébrile récidivante est un problème clinique majeur. Les patients atteints de XPA ne peuvent souvent pas décrire leurs symptômes en raison de difficultés cognitives. Un suivi et une évaluation régulière de la fonction urinaire sont nécessaires.
Sibar, 2016, Turquie, <i>Technical Aspects and Difficulties in the Management of</i>	Discuter des options thérapeutiques et des défis au cours du traitement des	Étude de cohorte Grade D Niveau 4	11 patients XP atteints de tumeurs cutanées de la tête et du	Suivi clinique	Évaluation des données démographiques et des options de traitement	Le type et la localisation tumorale sont respectivement le CE (6 patients) et la région orbitaire (4 patients). L'exérèse de la tumeur associée à une greffe est principalement réalisée. En moyenne, 5.5 interventions chirurgicales sont

<i>Head and Neck Cutaneous Malignancies in Xeroderma Pigmentosum (39)</i>	tumeurs cutanées dans la région de la tête et du cou		cou (âge moyen 32 ans)			nécessaires. Les facteurs limitant la croissance tumorale et la récurrence sont l'intervention chirurgicale précoce et le suivi rapproché. Le traitement doit être individualisé.
Yang, 2015, Chine, <i>Multiple facial basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with topical imiquimod 5% cream (40)</i>	Décrire la gestion de CBC multiples traités avec une crème d'imiquimod 5% chez un patient atteint de XP	Étude de cas Grade D Niveau 4	1 homme de 30 ans atteint d'XP	Suivi clinique Évaluation des suites d'un traitement topique à base d'Imiquimod 5% pendant 4 mois pour une récurrence de multiples lésions superficielles, ulcérées et pigmentées	Résultats cliniques, effets secondaires	L'application de la crème à l'imiquimod 5% entraîne une amélioration significative de l'ensemble des lésions. Cette application est associée à des effets secondaires mineurs. Cette réponse favorable indique que l'application topique de la crème imiquimod 5% est un moyen efficace de traiter les CBC chez les patients atteints de XP.
Kuwabara, 2015, Japon, <i>High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum-A under strict sun protection (41)</i>	Décrire le statut de la vitamine D chez les patients atteints de XP-A	Étude de cohorte Grade D Niveau 4	21 patients XP-A âgés de 6 à 25 ans.	Suivi clinique	Évaluation du niveau de vitamine D, leurs taux sériques de 25-hydroxy-vitamine D (25OHD) et d'hormone parathyroïdienne (HPT).	L'apport alimentaire médian de vitamine D est de 4 µg/j. pour 76% des patients, le taux de 25OHD est inférieur à 10 ng/mL, ce qui indique un déficit important en vitamine D. l'apport de vitamine D et la concentration sérique en 25OHD est plus basse chez les patients sous nutrition entérale que ceux s'alimentant par voie orale. Ce déficit en vitamine D est prévalent chez les patients atteints de XP-A, et une supplémentation est essentielle afin d'éviter tout risque de déminéralisation osseuse chez ces patients.

<p>Nakouri, 2017, Tunisie, Cancers gynécologiques au cours du xeroderma pigmentosum du groupe C : à propos de 5 cas (42)</p>	<p>Présenter 5 cas de cancers gynécologiques chez des patientes atteints de XP</p>	<p>Etude rétrospective Niveau 4 Grade C</p>	<p>5 patientes atteintes de XP-C âgées de 18 à 28 ans</p>	<p>Etude de dossiers</p>	<p>Séquençage, caractéristiques cliniques, survie/décès</p>	<p>De 2012 à 2016, 5 patientes atteintes de XP-C ont présenté un cancer gynécologique. Toutes étaient porteuses de la même mutation (V548A vs X572). Il ne semble pas exister de corrélation entre la survenue de cancers internes et le nombre de cancers cutanés. En Tunisie, les cancers internes étaient considérés comme exceptionnels au cours du XP (2 cas sur 30 ans de suivi), mais depuis quelques années, le nombre de cancers internes augmente (14 sur 5 ans de suivi) essentiellement chez les patients atteints XPC (12/14). Ceci est peut-être dû au fait que ces patientes vivent plus longtemps.</p>
<p>Soura, 2018, Use of vismodegib for the treatment of multiple basal cell carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum (43)</p>	<p>Présenter un cas de CBC multiples traité par vismodegib chez une patiente atteinte de XP</p>	<p>Série de cas Niveau 4 Grade C</p>	<p>1 femme de 21 ans atteinte de XP et de CE multiples</p>	<p>Etude clinique, traitement au vismodegib</p>	<p>Evolution clinique des lésions tumorales, récurrence, survie, effets indésirables</p>	<p>Le traitement par vismodegib entraîne une guérison de la majorité des CBC et prévient leur récurrence. Les lésions diminuent de 61% après 16 mois de traitement. Après plus de 18 mois de traitement, l'une de ces lésions montre toujours des signes de progression et des atypies. Les effets secondaires de ce traitement comprennent une persistance de crampes musculaires, une dysgueusie et une aménorrhée.</p>
<p>Fife, 2017, Etats-Unis, Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma in an 8-Year-Old Chinese Boy with Xeroderma Pigmentosum (44)</p>	<p>Présenter un cas pédiatrique de CBC nasal traité par vismodegib</p>	<p>Série de cas Niveau 4 Grade C</p>	<p>1 enfant de 8 ans atteint de XP et d'un CBC du nez</p>	<p>Etude clinique, vismodegib</p>	<p>Evolution clinique de la lésion tumorale, survie, dosage médicamenteux, récurrence</p>	<p>Le vismodegib est utilisé à la dose de 150 mg/j. Après 4 mois de traitement, la guérison clinique est observée. Pendant les 21 mois de suivi, aucune récurrence tumorale n'est observée sur le nez. Ce traitement a permis d'éviter la chirurgie possiblement délabrante.</p>

<p>Rubatto, 2021, Italie, Immunotherapy in Xeroderma Pigmentosum: a case of advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab and a literature review (45)</p>	<p>Présenter un cas de CE traité par cemiplimab chez un patient atteint de XP</p>	<p>Série de cas Niveau 4 Grade C</p>	<p>1 femme de 19 ans atteinte de XP et d'un CE de la région nasale et périorbitaire droite</p>	<p>Etude clinique, cemiplimab</p>	<p>Evolution clinique de la lésion tumorale, récurrence, survie</p>	<p>Le traitement est initié après des séances de radiothérapie. Il a entraîné une diarrhée ne justifiant pas l'arrêt du médicament. Après 7 séances, le traitement est bien toléré. Les lésions régressent et ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale.</p>
<p>Hauschild, 2017, Allemagne, Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab (46)</p>	<p>Présenter un cas de CBC traités par pembrolizumab chez un patient atteint de XP</p>	<p>Série de cas Niveau 4 Grade C</p>	<p>1 homme de 51 ans atteint de XP-E avec de multiples CBC</p>	<p>Etude clinique, pembrolizumab</p>	<p>Evolution clinique des lésions tumorales, effets secondaires, récurrence, survie</p>	<p>Les effets secondaires sont un œdème cutané péri tumoral, un érythème, et des démangeaisons. Aucune rechute n'est observée durant les 3 semaines suivant l'arrêt du traitement. Cependant, aucune confirmation de rémission histologique en raison du refus de nouvelles biopsies par le patient.</p>
<p>Chambon, 2018, France, Dramatic response to nivolumab in XP skin tumor (47)</p>	<p>Décrire le traitement par nivolumab d'un carcinome sarcomatoïde du scalp au cours du XP</p>	<p>Série de cas Niveau 4 Grade C</p>	<p>1 fille de 6 ans atteinte de XP- C et d'une tumeur de la boîte crânienne</p>	<p>Etude clinique, nivolumab</p>	<p>Evolution clinique des lésions, effets secondaires, récurrence, survie</p>	<p>Le traitement est bien toléré par la patiente mais la patiente développe sous traitement un mélanome et plusieurs CE qui ont été résectionnés.</p>

Salomon, 2018, France, Efficacy of anti-programmed cell death-1 immunotherapy for skin carcinomas and melanoma metastases in a patient with xeroderma pigmentosum (48)	Présenter un cas de tumeurs métastasées traitées par pembrolizumab chez un patient atteint de XP	Série de cas Niveau 4 Grade C	1 adolescent de 17 ans atteint de XPC avec un mélanome métastatique et de multiples carcinomes cutanés	Etude clinique, pembrolizumab	Evolution des lésions tumorales, effets secondaires, survie, récurrence	Le patient est traité avec une dose de 2 mg/kg de pembrolizumab toutes les 3 semaines. La régression du mélanome métastatique et des autres tumeurs cutanées est observée. Cette amélioration clinique est maintenue après 24 semaines de suivi.
Miyata, 2010, Japon, Low-dose levodopa is effective for laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum group A (28)	Rapporter l'efficacité d'un traitement de levodopa à faible dose sur la dystonie laryngée chez des patients atteints de XP-A	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	3 patients âgés de 13 à 18 ans atteints de XP-A et présentant une dystonie laryngée	Etude clinique de l'effet de l'utilisation de levodopa sur la dystonie laryngée	Réponse clinique, tolérance	Deux patients répondent au traitement avec une disparition des mouvements involontaires. La sensation d'étouffement disparaît chez l'un et est moins fréquente chez l'autre. Elle semble expliquée par une paralysie des cordes vocales. Le traitement est mal toléré chez le deuxième patient : diminution transitoire du tonus musculaire des extrémités.

Tableau 11 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Tian, 2020, Chine, <i>Contribution of xeroderma pigmentosum complementation group D gene</i>	Clarifier le rôle du gène <i>XP-D</i> dans le cancer du sein et	Oui. Interrogation de PubMed, Medline, Embase,	Oui. Etudes cas-témoins étudiant les	XP-D	Étude des analyses cas-témoins	38 études cas-témoins sont analysées (3 articles). Ces études portent sur l'analyse

<i>polymorphisms in breast and ovarian cancer susceptibility</i> (49)	de l'ovaire chez les patients atteints de XP	Weipu, Wanfang et CNKI. Publication avant octobre 2019	polymorphismes du gène <i>XPB</i> dans le cancer du sein et de l'ovaire, fournissant assez de données pour calculer des odds ratios			de 2 polymorphismes du gène <i>XPB</i> (rs1799793 et rs238406). Aucune étude n'a réussi à mettre en évidence un lien entre ces polymorphismes et le cancer du sein ou de l'ovaire chez les patientes atteints d'XP-D.
Abeti, 2020, Royaume Uni, Xeroderma Pigmentosum: overview of pharmacology and novel therapeutic strategies for neurological symptoms. (50)	Décrire l'importance de la compréhension de la pathophysiologie du XP dans l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les désordres neurologiques	Non	Non	XP	Signes cliniques cutanés et neurologiques, stratégies thérapeutiques, physiopathologie	Aucun traitement n'est disponible pour les patients atteints de XP avec des symptômes neurologiques. Des thérapies anti-oxydantes semblent prometteuses en diminuant le stress oxydatif dû au dysfonctionnement mitochondrial en lien avec les anomalies de NER. La rapamycine et l'amytriptilline sont deux autres pistes de recherche.
Lambert, 2014, Etats-Unis, Development of Effective Skin Cancer Treatment and Prevention in Xeroderma Pigmentosum (51)	Présenter un protocole de traitement qui prévient l'apparition de cancers cutanés chez les patients atteints de XP	Non	Non	XP	Approches thérapeutiques, résultats cliniques	De nouveaux traitements, comme l'électrochimiothérapie, sont en cours de développement.
Jerbi, 2016, Tunisie, Clinical, genealogical and molecular	Présenter les caractéristiques	Etude rétrospective Niveau 4	44 familles pour un total de 64	Etude clinique	Résultats d'analyses histologiques et génétiques	Suite à l'exposition au soleil, les patients atteints de

<p>investigation of the xeroderma pigmentosum type C complementation group in Tunisia (33)</p>	<p>cliniques, généalogiques et moléculaires de familles dont plusieurs membres sont atteints de XP-C</p>	<p>Grade C</p>	<p>patients atteints de XP-C</p>			<p>XP-C développent des signes cliniques cutanés spécifiques (érythème, hypopigmentation/hyperpigmentation) sur l'ensemble du corps. Ils développent des cancers cutanés, principalement des CBC. La radiothérapie est à proscrire afin d'éviter l'apparition de tumeurs radio-induites. La photoprotection est essentielle pour réduire le risque de tumeurs cutanées, mais cela ne diminue pas le risque de tumeurs internes.</p>
<p>Weon, 2019, Etats-Unis, Novel therapeutic approaches to xeroderma pigmentosum. (52)</p>	<p>Présenter et souligner l'importance des nouvelles approches thérapeutiques ciblant les défauts de réparation de l'ADN dans la prévention des cancers cutanés et de la neurodégénérescence</p>	<p>Non</p>	<p>Non</p>	<p>XP</p>	<p>Présentation clinique, prise en charge, impact des thérapies nouvelles</p>	<p>Les sulfonamides semblent favoriser la correction des dommages de l'ADN et favoriser la résistance aux UV. De plus, le nicotinamide atténue les effets des radiations UV au niveau des cellules et la restriction calorique diminue les dommages de l'ADN dans les modèles XP animaux.</p>

Tableau 12 Recommandations de bonnes pratiques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/Non)	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Swetter, 2019, Etats-Unis, Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma (53)	Proposer des recommandations pour la prise en charge des mélanomes	Oui. Interrogation de PubMed et Google Scholar. Publication avant avril 2017.	Oui. Spécialistes du mélanome, chirurgien oncologue, dermatopathologistes	Oui	Mélanomes	<p>L'analyse génétique du mélanome n'est pas recommandée en l'absence de maladie métastatique.</p> <p>Des marges de 1 cm sont nécessaires pour des mélanomes de moins de 1 mm, et des marges de 2 cm pour les lésions de plus de 2 mm.</p> <p>Lorsqu'elle est indiquée, la biopsie du ganglion sentinelle doit être réalisée.</p> <p>La biopsie du ganglion sentinelle n'est pas recommandée pour les mélanomes in situ ou pour ceux de stage T1a.</p>

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge du XP repose essentiellement sur des mesures préventives, principalement la photoprotection, la détection précoce et le traitement des tumeurs cutanées et oculaires.

4.1 Objectifs

Les principes des soins s'appuieront sur la protection stricte anti-UV et les traitements des complications (22,52). Ainsi, les objectifs de prise en charge thérapeutiques sont :

- Prévenir, contrôler, et traiter précocement les complications dermatologiques, oculaires et neurologiques.
- Assurer la surveillance du risque tumoral interne : hémopathie, cancer gynécologique
- Rechercher et prendre en charge les complications endocriniennes : thyroïde, ménopause précoce
- Assurer une éducation thérapeutique pour le patient et son entourage.
- Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille.

4.2 Professionnels impliqués

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

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

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

Cette coordination peut s'étendre à d'autres structures de soins : service de soins de suite et réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), maison d'enfant à caractère sanitaire (MECS), Service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD), Institut Médico-éducatif (IME), réseau de soins, et prestataires de service.

4.3 Prise en charge sociale, éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

4.3.1 Entretien social et accompagnement

Souvent sollicitée lorsqu'existent des difficultés financières, l'assistante sociale, de par sa formation, est un acteur central de la prise en charge du patient atteint de XP et de son entourage. Le caractère de la maladie (sensibilité aux UV), l'annonce diagnostique, la chronicité, la photoprotection absolue indispensable ont des conséquences immédiates sur la vie quotidienne du patient (au domicile, à l'école et dans le milieu professionnel), celle de son entourage et leur socialisation. Souvenons-nous, par exemple que photoprotéger les lieux de vie (domicile, école, lieux d'activité professionnelle et de loisirs) impose des démarches auprès de l'institution scolaire, par exemple, et souvent des autorités municipales. Une connaissance de la structure familiale, de son organisation, sa dynamique, ses forces, ses difficultés sont indispensables pour inscrire le patient et son entourage dans le projet de soins. La chronicité est souvent associée à un possible épuisement face à la répétition du soin. Ainsi, dès le

diagnostic, un premier entretien social est indispensable. Sera ensuite organisé un suivi fonction de la situation et des besoins spécifiques de chaque famille.

4.3.2 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a été définie dans un rapport de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 1996 : « Elle vise à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. (...). Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. »

L'ETP est initiée précocement et renforcée à chaque consultation. Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et (si nécessaire) de sa famille.

Dans le programme ETP XP, la photoprotection est au centre de l'apprentissage. Il s'agit là d'une compétence de sécurité que les patients et leurs familles doivent maîtriser le plus tôt possible. Plusieurs axes vont être abordés :

- Identifier les différentes sources émettrices d'UV,
- Comment bien utiliser le dosimètre (que mesure-t-il ? comment l'entretenir ?),
- Quels sont les différents moyens de se photoprotéger (topique, vestimentaire, horaire) ?
- Comment appliquer l'écran solaire ?
- Comment adapter sa photoprotection à son activité, à son environnement ?
- Pour les enfants : apprendre à être autonome dans la gestion de sa photoprotection.

Les thèmes et les séances sont adaptés à l'âge des participants.

Une vidéo explicative sur la photoprotection est disponible via le lien suivant : <https://fimarad.org/videos-educatives>.

Si la majorité des séances ETP est associée à une consultation médicale et se déroule à l'hôpital, les séances peuvent également avoir lieu lors des différents rassemblements organisés par l'association « Enfants de la lune ».

Deux programmes d'ETP sont disponibles en France :

- En île de France :

Intitulé du programme : « Education thérapeutique des enfants atteints de Xeroderma Pigmentosum et de leur famille »

Contact : Mme Hélène Dufresne /

E-mail : helene.dufresne@aphp.fr

Secrétariat : 01 44 49 43 37

Localisation : MAGEC- Centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétiques- Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

- A Bordeaux

Programme d'ETP Photoprotection

Puéricultrice référente : Mme Stéphanie Larche

Tél : 05 57 82 23 32

Localisation : centre de Référence Maladies Rares de la Peau – Service de Dermatologie Pédiatrique – CHU de Bordeaux

4.3.3 Aménagement du mode de vie

Au moment du diagnostic, les médecins informeront le patient et la famille de la nécessité de la protection anti-UV absolue.

Au cours des dernières années, des groupes de soutien composés de patients atteints de XP, enfants comme adultes, et de leurs familles, se sont formés. Ces groupes permettent à chacun de partager ses connaissances et ses expériences sur la maladie, de se soutenir lors des périodes difficiles, en particulier lors de la situation de crise initiale qui suit le diagnostic. Ils se rencontrent régulièrement, et peuvent facilement communiquer entre eux par téléphone ou par e-mail. Ces initiatives contribuent à réduire l'isolement en lien avec l'absence d'exposition solaire (54).

Vivre à l'abri des UV nécessite des ajustements importants de l'environnement, qui ne doivent pas entraver l'épanouissement de l'enfant. Un juste équilibre doit être trouvé entre les différents membres de la famille, qu'ils soient ou non atteints de la maladie. Certaines familles ont développé des moyens ingénieux pour intégrer des activités sûres pour les enfants atteints. L'une d'entre elles organise chaque année une chasse aux œufs de Pâques nocturne pour son enfant atteint et les enfants du quartier. Une autre a transformé son garage en une salle de jeux intérieure protégée contre les rayons UV avec un bac à sable et une pataugeoire, où tous les enfants peuvent jouer sans crainte et en sécurité. Le soutien social et familial est extrêmement important pour les familles XP, surtout après le diagnostic (54).

L'intégration en collectivité (crèche, milieu scolaire) doit être facilitée. Il est indispensable que l'établissement d'accueil soit tenu informé de la situation particulière de l'enfant (directeur, enseignants, médecin scolaire, médecin de PMI) notamment par l'élaboration du protocole d'accueil individualisé (PAI). La socialisation, au travers des loisirs et des activités sportives, doit être favorisée et maintenue.

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

Les professionnels de santé et les patients seront informés de l'existence d'associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

4.4 La photoprotection

La photoprotection est la première mesure à instaurer afin de limiter les dommages cutanés et oculaires induits par les UV. Les patients XP doivent s'assurer d'une protection, cutanée et oculaire, complète et absolue contre les UV, en particulier des UVB aux UVA2 (22,51). Il s'agit d'une compétence de sécurité indispensable au bien-être au moins oculaire de l'enfant. La Loi de Financement de la sécurité sociale a vu l'article 56 (LFSS 2007) amendé pour permettre la prise en charge de la photoprotection pour les patients atteints de XP.

Cette photoprotection doit être absolue, et associe une photoprotection des lieux de vie (habitat, voiture, école, travail, etc.) et de soins à une photoprotection vestimentaire, photoprotection topique et horaire adaptée à chaque situation. Encore une fois, il s'agit d'une compétence de sécurité. Ces mesures peuvent être perçues comme très contraignantes par le patient et son entourage. Il est essentiel de soutenir le patient et sa famille dans l'apprentissage de ces mesures dans la vie quotidienne (55).

- **Photoprotection des lieux de vie :** Certaines sources lumineuses comme les néons ordinaires ou les halogènes émettent des rayonnements UV, délétères pour les patients atteints de XP. Dans la mesure du possible, il pourrait être judicieux de remplacer ces appliques par des sources lumineuses qui atténuent voire n'émettent pas de rayonnements UV comme des ampoules fluocompactes avec une double enveloppe (atténuation du rayonnement UV) ou des LED (absence de rayonnement UV). Le contrôle de ces émissions à l'aide d'un dosimètre (recalibré une fois par an) est nécessaire. La pose de filtres anti-UV sur les vitres des véhicules, sur les fenêtres des habitations et des salles de classe dans les écoles est

indispensable. Ces filtres sont à remplacer tous les 10 ans. Ils doivent être installés dans toutes les salles de consultation et d'hospitalisation où ces patients sont pris en charge. Dans l'attente d'un équipement de l'environnement par filtre anti-UV aux fenêtres et du contrôle de son efficacité, ou en cas de doute de protection suffisante, un photoprotecteur topique devra être appliqué sur la peau du patient.

- **Photoprotection vestimentaire** : le port de vêtements longs et 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. En France, l'association de patients « Enfants de la Lune » a développé, dans le cadre d'un partenariat avec des médecins, des industriels et une école d'ingénieurs, un dispositif permettant la protection du visage tout en préservant le champ visuel. Ce dispositif, appelé « masque de protection contre les UV » ou masque « anti-UV » intègre un ventilateur.
- **Photoprotection par application de produits topiques protégeant contre le soleil (écrans solaires)** : le choix portera sur des produits présentant un indice de photoprotection (SPF) de 50 ou supérieur (classés 50+, c'est-à-dire de très haute protection selon la recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et à leur efficacité). L'indice de protection SPF concerne les UVB, l'écran doit aussi protéger contre les UVA avec une protection large définie par un rapport UVB/UVA ≤ 3). L'application devra être régulièrement renouvelée sur les zones non protégées par les vêtements. Il est indispensable d'associer cette application d'écran solaire à la photoprotection vestimentaire.
- **La photoprotection horaire** consiste à être particulièrement prudent lors des sorties des patients entre le lever et le coucher du soleil en particulier aux heures entourant le zénith du soleil et la période durant laquelle la quantité d'UV est la plus importante (11h-16h).

La prise de vitamine D est indispensable tout au long de la vie. Il est important de sensibiliser tous les partenaires soignants à la nécessité et l'importance d'une supplémentation en vitamine D à vie (32). Notons que la photoprotection absolue requise pour les patients atteints de XP peut retentir sur l'entourage vivant dans les mêmes lieux. Une attention sera portée à la possibilité d'une carence en vitamine D pour la famille proche d'un patient atteint de XP.

4.5 Autres traitements préventifs

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

4.6 Traitements des complications

4.6.1 Prise en charge des tumeurs cutanées épithéliales (CE, CBC)

En cas de tumeur cutanée d'allure maligne et de confirmation par biopsie, l'exérèse chirurgicale est le geste de première intention. Les traitements topiques seront discutés de manière plus spécifique en fonction de la situation clinique. Un diagramme de prise en charge des tumeurs cutanées est proposé en [annexe 5](#).

► La chirurgie

Comme pour tout patient, le geste chirurgical tiendra compte de la localisation, du nombre, de l'étendue, de l'aspect et du type de carcinomes. Cependant, le risque de répétition des exérèses justifie de s'interroger sur les marges d'exérèse et de favoriser l'épargne cutanée en particulier sur le visage. Le but de toute chirurgie est d'arriver à une exérèse microscopiquement complète tout en restant aussi conservatrice que possible en raison du risque important d'apparition d'autres lésions au niveau des zones exposées. Des techniques de chirurgie micrographique (chirurgie de Mohs) peuvent être discutées pour réduire les marges d'exérèse tout en permettant une exérèse complète.

Lambert et al., mentionnent un petit nombre d'études faisant appel à un resurfacing de la peau chroniquement endommagée par le soleil chez les patients atteints de XP (51). Les techniques comprennent la greffe totale, la dermabrasion et l'utilisation de peelings chimiques. La dermabrasion et le peeling sont cependant peu indiqués. Il est préférable d'avoir recours au laser à CO2. Selon une étude, bien que le suivi à long terme ait été limité à ce jour, l'utilisation du laser a montré un bénéfice clinique apparent et est une option de traitement intéressante chez certains patients atteints de XP. La limite de son utilisation sera l'atrophie cutanée sous-jacente. De plus, cette approche n'a aucune action sur l'incapacité des cellules à réparer l'ADN, les dommages occasionnés dans le derme sous-jacent sont irréversibles (51).

► La radiothérapie

En raison du risque accru de cancers radio-induits, la radiothérapie est à éviter au maximum. Les techniques les plus conservatrices (curiethérapie, protonthérapie) doivent être favorisées.

► Chimiothérapie

Proposée pour les CE évolués impossibles à traiter par chirurgie ou radiothérapie, ou métastatiques inopérables, elle est exceptionnellement utilisée pour diminuer le volume tumoral en préopératoire. Son indication principale est la situation métastatique. La sensibilité particulière des cellules XP à certains anti-tumoraux conduit à prescrire ces traitements prudemment et après RCP. D'autres traitements de type anti EGFR peuvent être utilisés après validation en RCP (cf. [annexe 5](#)).

► Immunothérapie

De récentes publications ont rapporté une bonne efficacité de l'immunothérapie, et notamment de l'anticorps anti-PD1 (pembrolizumab, cemiplimab, nivolumab) dans le traitement des CE de la tête, du cou et du poumon. Il s'agit d'un traitement adjuvant à réserver aux cancers métastatiques et avec un stade avancé non opérable. Dans plusieurs séries, son utilisation a été associée à une régression partielle et simultanée des tumeurs cutanées et des métastases. Ces résultats prometteurs n'ont cependant été rapporté que chez un très petit nombre de patients (47,48).

Ces nouveaux traitements constituent de nouvelles approches thérapeutiques efficaces dans le traitement systémique et potentiellement dans la prévention des cancers épithéliaux et des mélanomes chez les patients atteints de XP. Cette thérapie est d'autant plus bénéfique qu'aucun effet secondaire qui compromettrait la poursuite du traitement n'a été observé avec son utilisation (45,46).

La présence de CBC a été associée à une dérégulation de la voie de signalisation Hedgehog. L'utilisation d'inhibiteurs de Hedgehog tels que le vismodegib ou le sonidegib a montré de bons résultats chez quelques patients, avec une régression de la tumeur et une absence de récurrence 21 mois après l'arrêt des traitements. Ces molécules présentent quelques effets secondaires comme des spasmes musculaires, une alopécie, une dysgueusie, une perte de poids et de la fatigue. Chez les enfants son utilisation peut entraîner une fermeture précoce des plaques de croissance (44).

Avant d'initier un traitement avec le vismodegib, il est important de vérifier histologiquement que le CBC n'est pas associé avec un CE. La présence d'un CE est une contre-indication à ce traitement (43).

► Les traitements topiques

Le 5-Fluoro-uracile topique peut être utilisé comme alternative à la chirurgie pour des CE in situ et comme traitement des lésions pré-cancéreuses (KA) y compris sur des zones assez étendues ou en cas de lésions situées en bordure d'un CE opéré.

La cryothérapie est utilisée dans le traitement des KA localisées.

L'Imiquimod crème à 5 % est utilisé comme alternative à la chirurgie des CBC plans superficiels du tronc et de moins de 1 cm². Les résultats cliniques sont similaires à ceux observés avec le 5 FU topique (40).

► Les autres traitements locaux

D'autres traitements locaux peuvent être utilisés dans ce contexte spécialisé comme la photothérapie dynamique. La photothérapie dynamique avec une source lumineuse artificielle ou à la lumière du jour a montré une efficacité pour quelques patients. Les publications concernent des cas sporadiques le plus souvent des adolescents ou des adultes (10).

4.6.2 Prise en charge des mélanomes

Le diagnostic du mélanome est histologique. En plus d'établir le diagnostic de certitude, une biopsie de la lésion suspecte permet de fournir des informations sur la profondeur et les caractéristiques histopathologiques nécessaires à la planification de la prise en charge ultérieure. Les facteurs pronostiques histologiques importants incluent l'épaisseur de Breslow, l'ulcération et l'index mitotique (53).

Le traitement chirurgical est l'option thérapeutique de choix et doit être entrepris rapidement après le diagnostic. L'exérèse doit être large et profonde afin d'assurer le retrait complet de la tumeur. L'exérèse en marges saines est confirmée à l'analyse histopathologique. Pour les mélanomes in situ, une exérèse de la lésion avec des marges de 0.5 à 1 cm est recommandée. Pour les mélanomes invasifs, des marges comprises entre 1 et 2 cm sont recommandées. Celles-ci seront adaptées à la localisation de la tumeur. Il est recommandé d'inciser profondément, jusqu'au fascia sous-jacent. Lorsqu'elle est indiquée, une analyse du ganglion sentinelle doit être réalisée durant le même temps chirurgical que l'exérèse ou avant celle-ci (53).

L'usage de thérapies adjuvantes a montré une réduction du taux de récurrence chez les patients (non atteints de XP) avec une atteinte ganglionnaire opérée (stade III). L'immunothérapie adjuvante par les anticorps anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) (56) pendant un an ou encore, pour les mélanomes avec variant muté de *BRAF*, un traitement ciblé par anti-*BRAF* + anti-*MEK* pendant un an. Ces deux types de traitements réduisent le risque de récurrence d'environ 50% (56).

Au stade métastatique, les traitements systémiques reposent également sur l'immunothérapie (anti-PD1 avec ou sans anti-CTLA-4) ou, pour les mélanomes avec mutation de *BRAF*, les thérapies ciblées anti-*BRAF* + anti-*MEK*. Le fait que les cancers des patients atteints de XP aient une charge mutationnelle élevée inciterait à proposer une immunothérapie en première intention chez ces patients. Cependant peu de données permettent d'évaluer l'efficacité de ces traitements relativement nouveaux chez les patients atteints de XP.

4.6.3 Prise en charge des tumeurs internes

De nombreuses tumeurs extra-dermatologiques ont été décrites dans la population des patients atteints de XP, à type d'hémopathies lymphoïdes ou myéloïdes, de carcinomes (pulmonaires, coliques, utérins, thyroïdiens) et de gliomes de bas ou de haut grade. De plus, des goitres thyroïdiens multinodulaires semblent fréquents. L'incidence précise de ces différentes manifestations tumorales n'est pas définie.

Aucun examen systématique de dépistage n'est préconisé du fait de leur relative rareté. Cependant, les patients et leurs familles doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement en cas de signe évocateurs. Il est nécessaire d'insister sur une hygiène de vie excluant aussi le tabac et l'alcool (28).

La tolérance à la chimiothérapie dépend de la sévérité de l'altération du système de réparation de l'ADN. Certaines variant pathogènes à l'origine de la forme XP-C n'altèrent pas le processus de transcription, et ces patients sont plus tolérants à la cisplatine, comparé à d'autres. Peu de cas faisant usage de la greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été décrits. De nombreuses données manquent quant à la sélection des donneurs, les schémas de conditionnement, la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte et le risque de tumeurs malignes cutanées agressives secondaires à l'immunosuppression (37).

Chez les patients atteints d'adénocarcinome thyroïdien, une ablation partielle ou total de la thyroïde selon l'atteinte sera proposée après une discussion multi disciplinaire.

Des cas de tumeurs utérines et ovariennes ont été décrits (34,42,57). Le manque de données et la rareté de ces tumeurs ne permet pas de définir une stratégie de dépistage spécifique. Des saignements anormaux, un syndrome de masse pelvienne et des signes de virilisation doivent, entre autres, alerter et faire pratiquer rapidement des examens d'imagerie pelvienne. Un suivi endocrinologique et une échographie abdomino-pelvienne, tous les 2 ans environ, devraient être proposées à partir de l'âge de 10 ans (42).

La vaccination contre les infections à papillomavirus humain doit être proposée chez tous les patients (fille et garçons) à partir de 11 ans avec le vaccin nonavalent selon le schéma vaccinal recommandé.

Nous pourrions proposer un dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes atteintes de XP superposable à celui des femmes immunodéprimées (recommandations en cours d'élaboration), elles aussi plus à risque carcinologique.

4.6.4 Prise en charge des complications ophtalmologiques

- **Traitement des complications oculaires non tumorales**

Traitement des troubles trophiques et irritatifs des conjonctives et de la cornée par l'utilisation de topiques cicatrisants et/ou vitaminiques, de larmes artificielles et de gels oculaires.

- **Traitement des tumeurs oculaires**

Concernant l'ensemble des lésions palpébrales et oculaires, il est généralement recommandé de réaliser une biopsie-exérèse de toute la lésion d'emblée. Pour les lésions palpébrales du bord libre, une résection pentagonale est pratiquée. Pour les lésions conjonctivales, seront proposées une suture directe ou une reconstruction conjonctivale par greffe de membrane amniotique en cas de lésion étendue.

La stratégie globale de la prise en charge des tumeurs palpébrales de l'enfant et l'adulte atteints de XP s'apparente à celle des tumeurs cutanées (cf. [annexe 5](#)).

En revanche, la prise en charge des lésions conjonctivales présente des spécificités compte tenu de la proximité du globe oculaire situé immédiatement sous la conjonctive et au contact de celle-ci. Ainsi, dans le cas des néoplasies invasives, une résection R0 en profondeur et/ou des marges suffisantes sont rarement obtenues. De même, pour les lésions conjonctivales adjacentes au limbe, voire surplombant la cornée, des marges saines sont rarement obtenues.

Une prise en charge au cas par cas décidée collégialement en RCP d'onco-ophtalmologie est donc nécessaire. Les outils thérapeutiques à disposition sont les collyres de chimiothérapie topique (mitomycine C 0,02% et 0,04% ; interféron a2b), la cryothérapie, rarement la reprise chirurgicale sauf pour les lésions palpébrales, avec des reconstructions par lambeaux, la radiothérapie ou la

curiethérapie qu'il faut éviter au maximum mais qui peuvent être la seule alternative à l'énucléation dans le cas de tumeurs invasives avancées.

Il est recommandé un suivi ophtalmologique par un spécialiste ayant connaissance de la pathologie au minimum tous les 6 mois en l'absence de problème spécifique.

4.6.5 Prise en charge des complications neurologiques

Des complications neurologiques peuvent survenir dans toutes les formes de XP, sauf dans les formes XP-C et XP-E. Il n'existe pas de traitement préventif de cette atteinte neurologique au cours du XP lorsqu'elle est présente. Les traitements seront symptomatiques des diverses atteintes neurologiques.

Une rééducation peut être réalisée pour faire face à une déficience motrice et intellectuelle associée à la neurodégénérescence. Une prise en charge en kinésithérapie, en orthophonie, en psychomotricité peut être proposée en fonction de chaque situation et des troubles présentés. Des traitements médicamenteux contre la spasticité ou contre les manifestations extra-pyramidales peuvent être discutés au cas par cas. L'adaptation de la scolarité ou de l'insertion professionnelle est parfois nécessaire pour les enfants et adultes atteints. Une prise en charge adaptée des conséquences orthopédiques est parfois nécessaire. Un appareillage auditif est recommandé dans tous les cas de surdité, dans la mesure du possible, même en cas d'atteinte cognitive associée.

5 Suivi

Tableau 13 Etudes cliniques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention(s)	Critères de jugement	Résultats et signification
Rocha, 2020, Brésil, <i>In vivo confocal microscopy of suspicious lesions in Xeroderma Pigmentosum Patients – A Cross-sectional Study</i> (58)	Etudier l'intérêt de la microscopie confocale à lumière réfléchie dans le suivi des patients atteints de XP	Étude de cohorte transversale Grade C Niveau 4	13 patients atteints de XP	Suivi clinique	Évaluation des caractéristiques confocales liées à la malignité	Au total 61 lésions suspectes sont étudiées chez les 13 patients. La moitié d'entre-elles sont malignes (14 mélanomes, 15 CBC et CE). La présence de cellules atypiques est un signe prédictif de malignité. La microscopie confocale à lumière réfléchie permet de diminuer la nécessité d'une exérèse dans 35% des cas.
Morgan, 2019, Grande-Bretagne, The influence of perceived medical risks and psychosocial concerns on photoprotection behaviours among adults with xeroderma pigmentosum: a	Etudier les comportements de photoprotection chez les adultes atteints de XP	Etude transversale Niveau 4 Grade C	25 adultes âgés de 16 à 63 ans atteints de XP	Enquête	Comportement et état de conscience de la nécessité de la photoprotection	Les patients sont conscients des risques liés aux UV et de l'importance de la photoprotection. Cependant, les comportements diffèrent selon les individus. L'étude distingue 3 principales catégories de comportement : 1) des patients avec une planification et une routine quotidienne pour atteindre un haut degré de photoprotection, l'impact psychosocial est significatif, tout comme la restriction des activités ; 2) les patients « résistants » à la photoprotection qui préfèrent éviter d'être identifiés comme « malades » et veulent vivre une vie normale ; 3) les patients qui intègrent la

qualitative interview study in the UK (55)						photoprotection dans leur vie de tous les jours et avec un impact psychosocial minime. Les réponses à cette enquête sont influencées par la maladie, des facteurs contextuels et personnels comme l'âge, le mode de vie ou le soutien social.
---	--	--	--	--	--	---

Tableau 14 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Walsh, 2017, Etats-Unis, <i>Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders</i> (59)	Proposer des recommandations pour la surveillance des enfants sujets à développer des tumeurs	Non	Non	Troubles héréditaires de la réparation de l'ADN	Xeroderma Pigmentosum Protocoles de dépistage / surveillance / prise en charge du cancer Personnes hétérozygotes pour des variants pathogènes des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN	Les tumeurs associées au XP sont le mélanome, le CBC, le CE cutané, la leucémie et les tumeurs cérébrales. Les radiations ionisantes doivent être évitées. La prise en charge de l'ostéopénie est nécessaire. Un suivi dentaire biennuel est recommandé. Un suivi ophtalmologique annuel est recommandé. Les fonctions de déglutition et le soutien nutritionnel doivent être évalués. L'examen neurologique doit surveiller tout signe de retard de développement ou d'altération neurologique progressive.

Il réalisé par le Centre spécialisé à un rythme fonction de la nature et de la sévérité de l'atteinte, qu'elle soit cutanée, neurologique, oculaire ou cancérologique, et de la thérapeutique suivie.

5.1 Objectifs

- Surveiller l'apparition de complications.
- Surveiller l'efficacité, la tolérance (dépister les effets indésirables) et l'observance du/des traitement(s) prescrit(s).
- Accompagner le patient atteint de XP et sa famille dans l'impact du XP sur le quotidien
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de sa famille.
- Accompagner un éventuel projet de grossesse : conseil génétique, dépistage anténatal.
- Informer les patients sur l'état des connaissances scientifiques et avancées récentes (investigations, maladie et traitements).

Ces objectifs pourront être atteints grâce à la bonne concertation entre les spécialistes et le médecin traitant.

5.2 Professionnels impliqués

Le suivi relève du centre de référence, il associe les différents spécialistes de l'équipe pluridisciplinaire en coordination avec les professionnels de santé de proximité.

Le suivi est médico-social : assistante sociale, médecins de PMI, médecins du travail, médecins scolaires. L'entretien social est un temps essentiel. Il doit être précoce. Il permet de comprendre les difficultés, les freins des familles et du patient face à la maladie chronique, sa relation au milieu soignant. Le patient sera accompagné pour les démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle, l'information sur la législation par rapport au handicap et les éléments en lien avec la maladie.

5.3 Rythme des consultations au centre de référence

Un suivi étroit par un dermatologue, tous les 3 à 6 mois, et ophtalmologue, tous les 6 à 12 mois, est recommandé afin de surveiller l'évolution des lésions cutanées et oculaires. Les patients qui présentent des symptômes neurologiques seront suivis par un neurologue et un médecin spécialiste ORL. La rééducation est indispensable pour maintenir et stimuler leurs fonctions cognitives le plus longtemps possible pour les patients atteints de formes XP avec atteinte neurologique (notamment XPA, XPB, XPD, XPG, XPF) (52).

5.4 Contenu des consultations médicales

5.4.1 Examen dermatologique

Encourager les patients à consulter un dermatologue tous **les 3 à 6 mois**, en l'absence de complication. La peau exposée au soleil et aux UV doit être soigneusement examinée afin de dépister le plus précocement possible l'apparition de lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses, et de proposer un traitement adapté. Une surveillance par dermoscopie est associée selon l'examen clinique.

Informé et éduqué le patient à l'autosurveillance entre les consultations, permettra de détecter les lésions suspectes le plus tôt possible. Des photographies peuvent être prises par le patient dans ce but, et aideront aussi le dermatologue dans le dépistage précoce.

Pour les malades ayant été traités pour un cancer cutané, la surveillance régulière comprend en complément le dépistage précoce d'une éventuelle rechute locale ou ganglionnaire régionale, qui doit faire l'objet d'un traitement approprié.

L'étude de Rocha et al., (2020) a mis en avant l'intérêt de la microscopie confocale par réflectance dans le suivi des patients atteints d'XP. Elle montre qu'associée à l'examen du cutané, les photographies et la dermoscopie, cette technique permet une augmentation de la précision du diagnostic de malignité, de limiter le taux d'exérèse et favorise la détection précoce de mélanome chez tous les patients atteints de XP (58).

5.4.2 Examen ophtalmologique

La fréquence de la surveillance ophtalmologique dépendra essentiellement de l'atteinte oculaire et sera adaptée à chaque patient. Il est recommandé un suivi ophtalmologique par un spécialiste ayant connaissance de la pathologie au minimum tous les ans en l'absence de problème spécifique. Si le patient présente une atteinte grave (conjonctives remaniées, cancer oculaire...), le suivi sera plus fréquent et sera assuré dans un centre spécialisé. La stratégie globale de la prise en charge des tumeurs oculaires de l'enfant et l'adulte atteints de XP est différente des recommandations proposées pour les tumeurs cutanées de ces patients (cf. [4.6.5](#)) et doit être réalisée en centre spécialisé.

Des dystrophies rétiniennes héréditaires sont fréquentes dans certaines familles à forte consanguinité. Le suivi devra être vigilant quant à la possibilité de ces lésions et comporter une évaluation rétinienne, les manifestations cliniques pouvant être retardées et apparaître à tout âge.

Des examens d'imagerie (échographie oculaire, IRM, scanner) seront utiles dans le bilan d'extension des lésions tumorales et la détection d'éventuelles récidives.

5.4.3 Examen neurologique

Un examen neurologique initial est justifié chez tous les patients atteints de XP. Une exploration plus approfondie sera envisagée selon chaque situation. Chez un patient atteint de XP, les difficultés scolaires justifient un examen neurologique. Chez certains patients, les manifestations neurologiques peuvent précéder les signes dermatologiques ou ophtalmologiques. Le neurologue orientera alors le patient vers les consultations de dermatologie et d'ophtalmologie.

Les patients avec troubles neurologiques appartiennent essentiellement aux groupes A, B, D et G. Pour ces formes le suivi neurologique est justifié.

Des tests auditifs doivent être réalisés à intervalles réguliers pour anticiper la perte auditive et équiper précocement les enfants si nécessaire (22).

5.4.4 Surveillance cancérologique

Pour les patients opérés de mélanomes in situ, de stage 0, IA et IIA, un suivi tous les 6-12 mois pendant 1 à 2 ans, puis annuel est recommandé. Pour les mélanomes de stage IIB et plus, il est recommandé de réaliser un suivi tous les 3-6 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3-5 ans, puis annuellement (53).

5.4.5 Surveillance endocrinienne et gynécologique

La surveillance de la fonction thyroïdienne est basée sur l'examen clinique à la recherche d'un goitre, souvent multinodulaire et des adénopathies cervicales. Les données dans la littérature sont rares pour définir une stratégie, mais le risque de cancer thyroïdien étant faible dans la petite enfance, nous suggérons la réalisation d'une première échographie thyroïdienne à l'âge de 10 ans puis tous les ans ; des contrôles plus rapprochés pourraient être nécessaires en cas de surveillance de nodule thyroïdien suspect.

- **Surveillance pubertaire**

Chez les patientes atteintes de XP-C plus à risque de développer une IOP, le déroulement de la puberté sera surveillé. Néanmoins, ces patientes ont une puberté spontanée complète avec un âge de survenue des premières règles comparable à celui de la population générale (34). Les signes devant alerter étant l'absence de développement des caractères sexuels chez la fille après 13 ans et l'absence de survenue des règles après l'âge de 15 ans. De même, l'apparition, à n'importe quel âge d'une virilisation chez la jeune fille doit alerter (hirsutisme, raucité de la voix, alopecie, clitoridomégalie) et conduire à un bilan endocrinologique et gynécologique en urgence pour éliminer une tumeur interne sécrétante.

Concernant le garçon atteint de XP, la croissance et puberté seront étudiées par le médecin référent ou le pédiatre et il sera adressé en endocrinologie en cas de signe d'appel clinique. Notons que les données actuelles ne mentionnent pas de risque de puberté avancée ou retardée chez le garçon.

- **Suivi gynécologique**

Un suivi gynécologique régulier annuel est souhaitable chez les patientes, si possible dans un centre de référence. Ce suivi est d'autant plus important chez les patientes atteintes de XP-C qui semblent présenter un surrisque d'IOP et chez qui des cas de cancers gynécologiques ont été décrits.

Diagnostic et traitement

Le dépistage d'une IOP pourra être réalisé à l'appréciation du clinicien en présence de symptômes cliniques évocateurs ou bien après discussion avec la patiente et sa famille en cas d'absence de symptôme. En fonction des résultats, une préservation de la fertilité pourrait être discutée et proposée aux patientes.

L'IOP se définit par des troubles du cycles associés à des gonadotrophines élevées et un estradiol bas avant l'âge de 40 ans. L'IOP associée à un risque plus élevé de diminution de la masse osseuse et de maladie cardio-vasculaire quand elle n'est pas traitée. Le diagnostic est également associé à une diminution globale de la qualité de vie (60). La prise en charge repose sur l'introduction d'un traitement hormonal substitutif à base d'œstrogènes et de progestérone jusqu'à un âge physiologique de la ménopause. Un diagnostic d'IOP chez ces patientes ne doit pas empêcher la recherche des autres causes d'IOP.

Les patientes atteintes de XP n'ont pas de contre-indication à tous types de contraception notamment oestro-progestatives. Cependant, les éventuelles interactions avec d'autres traitements doivent être prises en compte.

- **Grossesse**

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

5.4.6 Examens complémentaires

Un bilan annuel de la fonction thyroïdienne ainsi qu'une surveillance échographique seront réalisées régulièrement chez ces patients à partir de l'âge de 10 ans (21).

5.5 Consultations paramédicales et éducation thérapeutique

Les patients peuvent être reçus en consultation individuelle ou collective pour aborder les différents thèmes développés dans les programmes ETP. Ces programmes nécessitent des gens formés à l'éducation thérapeutique. Après les séances initiales, un renforcement permettra d'aborder différentes situations de vie pour favoriser l'autonomie du patient et de sa famille.

5.6 Prise en charge médico-sociale

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

Il est indispensable que les familles soient suivies par un assistant socio-éducatif, afin de les aider au mieux dans leurs démarches sociales et administratives. Son rôle sera d'évaluer les conditions de vie des patients et de leur entourage, d'optimiser leurs aides sociales, de les aider dans l'aménagement de leur environnement familial, scolaire et professionnel.

Une visite dans le cadre de vie des patients (domicile, école et sur le lieu de travail), par les travailleurs sociaux de proximité, pourra être proposée pour s'assurer de la bonne adaptation de l'environnement aux mesures préventives essentielles (qualité des filtres solaires, adaptation ergonomique de l'habitation des malades avec handicap).

Au besoin, le patient pourra être dirigé vers les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH), créées par la loi du 11/02/05, regroupant Commission départementale d'éducation spéciale (CDES) et Commission Technique d'Orientation et de Reclassement Professionnel (Cotorep) : guichet unique ayant mission d'information, d'accueil, de conseil, évaluant les besoins et proposant un plan personnalisé de compensation, accompagnement et suivi par le biais d'une commission des droits et de l'autonomie.

Dans ce cadre, il est utile d'informer le patient ou ses parents de l'utilité des associations de patients comme « Enfants de la lune » (Site Web : <https://enfantsdelalune.org/>).

Depuis octobre 2009, plusieurs dispositifs médicaux ayant pour but d'assurer la photoprotection cutanée contre les rayonnements UV des patients atteints de XP sont pris en charge par l'assurance maladie à hauteur de 1 300 euros par an. Cela inclut (61):

- Les écrans solaires avec indice de photoprotection de 50+,
- Les lunettes de soleil, bénéficiant du marquage CE, correspondant à une catégorie de filtres de protection contre les rayonnements solaires 3 ou 4, couvrantes avec protections latérales (prise en charge assurée dans la limite d'une paire tous les 2 ans),
- Les gants en coton épais, en cuir ou en synthétique, type gants de ski, de couleur foncée,
- Les masques de protection du visage et du cou contre les rayonnements UV.

5.6.1 Suivi psychologique

La prise en charge psychologique systématique des patients atteints de XP et de leur famille (parents, fratrie) est capitale. Le diagnostic de XP limite les activités en extérieur pendant les heures ensoleillées et impose un aménagement important de l'environnement pour les activités en intérieur. Les patients doivent vivre dans un environnement adapté. L'intervention d'un psychologue sera systématiquement proposée aux patients et à leur entourage.

Les problèmes psycho-sociaux, notamment l'isolement social des pairs à l'école et à la maison, les questions se posant à l'adolescence, les perspectives de carrière et l'impact d'une photoprotection méticuleuse sur la qualité de vie du patient doivent être abordés. Il existe des groupes de soutien XP en France. Ils offrent une multitude de conseils et d'aide (19).

5.6.2 Kinésithérapie/ ergothérapie/ psychomotricien / orthophoniste

Une prise en charge adaptée devra être proposée en cas de complications neurologiques ou ophtalmologiques, ou en cas de séquelles fonctionnelles après traitement de lésions tumorales. Elle sera adaptée à chaque patient et à chaque situation.

5.7 Attention portée à l'entourage

La prise en charge des classiques problématiques pédiatriques, par exemple la vaccination, et des adultes relèvent du médecin de famille. Comme dans toute situation de maladie chronique, l'entourage, en particulier les parents, se consacrera et se concentrera sur la prise en charge de la personne atteinte de XP. Les consultations personnelles de suivi médical (dentiste, suivi gynécologique...) sont régulièrement reportées voire annulées. De plus la photoprotection des lieux de vie peut être associée à une carence en vitamine D pour l'ensemble des personnes, non atteintes de XP, vivant sous le même toit. Sensibiliser le médecin de famille et le pédiatre de la fratrie à ces problématiques est recommandé. Cette sensibilisation pourra permettre aussi d'associer ces médecins dans la prise en charge directe de la personne atteinte à proximité du lieu de vie.

6 Réseau de soin

- Centres de Référence (MAGEC-Nord)

CRMR coordonnateur :

Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de dermatologie, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15,

Pr Christine Bodemer

Tél. : 01 44 49 43 37

CRMR constitutif :

CHU Angers, Service de dermatologie, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9,

Pr Ludovic Martin

Email : dermatologie@chu-angers.fr, HeHumeau@chu-angers.fr,

Hôpital Cochin, Service de dermatologie - Pavillon TARNIER, 89 rue d'Assas, 75006 Paris,

Dr Sarah Guégan

Tél. : 01 58 41 18 06 - 01 58 41 18 12 - 01 58 41 17 81

Email : maria.geay@aphp.fr, marieodile.grison@aphp.fr

CHU Dijon, Service de dermatologie, Bâtiment François Mitterrand - Hall A - 2ème étage, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon,

Pr Pierre Vabres

Tél. : 03 80 29 33 36,

Email : secret.dermato@chu-dijon.fr

CHU Tours, 1) Adultes : Hôpital Trousseau, service de dermatologie, avenue de la République, 37170 Chambray-les-Tours,

Tél. : 02 47 47 47 65,

2) Enfants : Hôpital pédiatrique Gatien de Clocheville, 49 boulevard Béranger, 37000 Tours,
Pr Annabel Maruani
Tél : 02 47 47 47 06,

Hôpital Saint Louis, Polyclinique de dermatologie, 1 avenue Claude Vellefaux, 75 475 PARIS Cedex
10,
Dr Emmanuelle Bourrat
Tél. : 01 42 49 98 16,
Email : sls@aphp.fr

- Centres de Référence (MAGEC-Sud)

CRMR coordonnateur :

CHU Bordeaux, 1) Adultes : Hôpital Saint-André - Service de dermatologie, 1 rue Jean Burguet,
33075 Bordeaux Cedex,

Tél : 05 56 79 49 62,

2) Enfants : Groupe Hospitalier Pellegrin, Service de dermatologie pédiatrique, place Amélie Raba
Léon, 33076 Bordeaux,

Dr Christine Labrèze-Leauté

Dr Fanny Morice-Picard

Tél. : 05 56 79 49 62,

Email : sec.dermatogenerale@chu-bordeaux.fr

CRMR constitutif :

CHU Nice, Hôpital Archet II - Service de dermatologie, 151 route Saint-Antoine de Ginestière, CS
23079, 06202 Nice Cedex 3,

Dr Christine Chiaverini

Tél. : 04 92 03 92 11 - 04 92 03 93 98,

Email : crmrp-sud@chu-nice.fr

CHU Toulouse, Hôpital Larrey - Service de dermatologie, 24 chemin de Pouvoirville - 5ème étage,
TSA 30030, 31059 Toulouse Cedex 09,

Pr Juliette Mazereeuw-Hautier

Tél. : 05 67 77 81 41,

Email : maladiesraescutanees@chu-toulouse.fr, Larreycrmr.sec@chu-toulouse.fr

- Centres de Compétences MAGEC

CCMR CHU Brest, Hôpital Morvan, Service de dermatologie, 2 avenue Foch, 29200 Brest,

Dr Claire Abasq

Tél. : 02 98 22 33 15 ou 02 98 22 33 82,

Email : dermatologie@chu-brest.fr

CCMR CHU Lille, Hôpital Claude Huriez, Service de dermatologie, rue Michel Plonovski, 59037
Lille,

Pr Laurent Mortier

Tél. : 03 20 44 48 68

CCMR CHU Nantes, Hôtel Dieu, Service de dermatologie, place Ricordeau, 44093 Nantes,

Pr Sébastien Barbarot

Tél. : 02 40 08 31 16,

Email : secretariat.dermatologie@chu-nantes.fr

CHU de la Réunion, UF de dermatologie pédiatrique - Site sud, Service de pédiatrie - Pôle Femme -
Mère – Enfant, BP 350, 97448 Saint-Pierre Cedex

Dr Juliette Miquel
Tél. : 02 62 35 91 61
Email : cs.pediatrie.ghsr@chu-reunion.fr

CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, Clinique dermatologique, 76031 Rouen Cedex
Pr Pascal Joly, Dr Xavier Balguerie
Tél. : 02 32 88 80 54

CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Service de dermatologie, Avenue Albert Raimon, 42270 Saint-Priest-en-Jarez
Pr Frédéric Cambazard
Tél. : 04 77 82 83 33

CHRU de Montpellier - Hôpital Saint-Éloi, Département de dermatologie, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5
Pr Didier Bessis
Tél. : 04 67 33 69 37

CHRU de Nancy - Hôpital Barbois, Bâtiment Philippe Canton, 6 allée du Morvan, 54500 Vandœuvre-les-Nancy
Pr Anne-Claire Bursztein
Tél : 03 83 15 48 00 - 03 81 15 71 46
Email : dermat@chru-nancy.fr

CHU Lyon - Hôpital Femme/Mère/Enfant, Service de dermatologie pédiatrique, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex 77
Pr Pierre Cochat, Dr Alice Phan
Tél. : 04 27 85 61 26

Hôpital Avicenne, Service de dermatologie, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny
Pr Frédéric Caux
Tél. : 01 48 95 51 89 (secrétariat) - 01 48 95 77 00 (infirmière)
Email : claudia.dermato@avc.aphp.fr

Hôpital De La Timone - AP-HM, Service de dermatologie et cancérologie cutanée, 264 rue Saint-Pierre, 13885 Marseille Cedex 05
Dr Stéphanie Mallet
Tél. : 04 91 38 75 94 - 04 91 38 75 95

7 Réseau associatif

Associations de patients : <https://enfantsdelalune.org/>
Président : Mme Wafa Chaabi

- Siège de l'association
3 Rue Corneille, 01200 Bellegarde sur Valserine
Tel : 04.57.05.13.61
Mail : contact@enfantsdelalune.org

- Antenne Bordeaux
Déléguée Régionale : Cassandra GULBERT

Tel : 06 80 75 04 44

Mail : antenne.bordeaux@enfantsdelalune.org

● Antenne Nancy

Déléguée régionale : Hajar HACHEM

Tel : 06 06 53 40 81

Mail : antenne.nancy@enfantsdelalune.org

8 Annexe 1 : recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire : réalisation d'une revue des données disponibles sur le XERODERMA PIGMENTOSUM.

Bases interrogées :

Bases généralistes :

- BDSF, Irdes, Refdoc
- Medline
- Embase
- Thèses.fr
- National Library for Public Health
- Google scholar searches
- Current contents, Sci search

Bases spécialisées :

- EURONHEED (European Network of Health Economics Evaluation Databases)
- Cochrane Library
- Prospero

Agences gouvernementales :

- France (HAS)

Sites en lien avec la pathologie :

- Association de patient
- Orphanet
- Thérapeutique

Période de recherche :

Une période de publication entre 2007 et 2020 : les articles clés de l'avis des experts/groupes de travail antérieurs à cette date sont également intégrés.

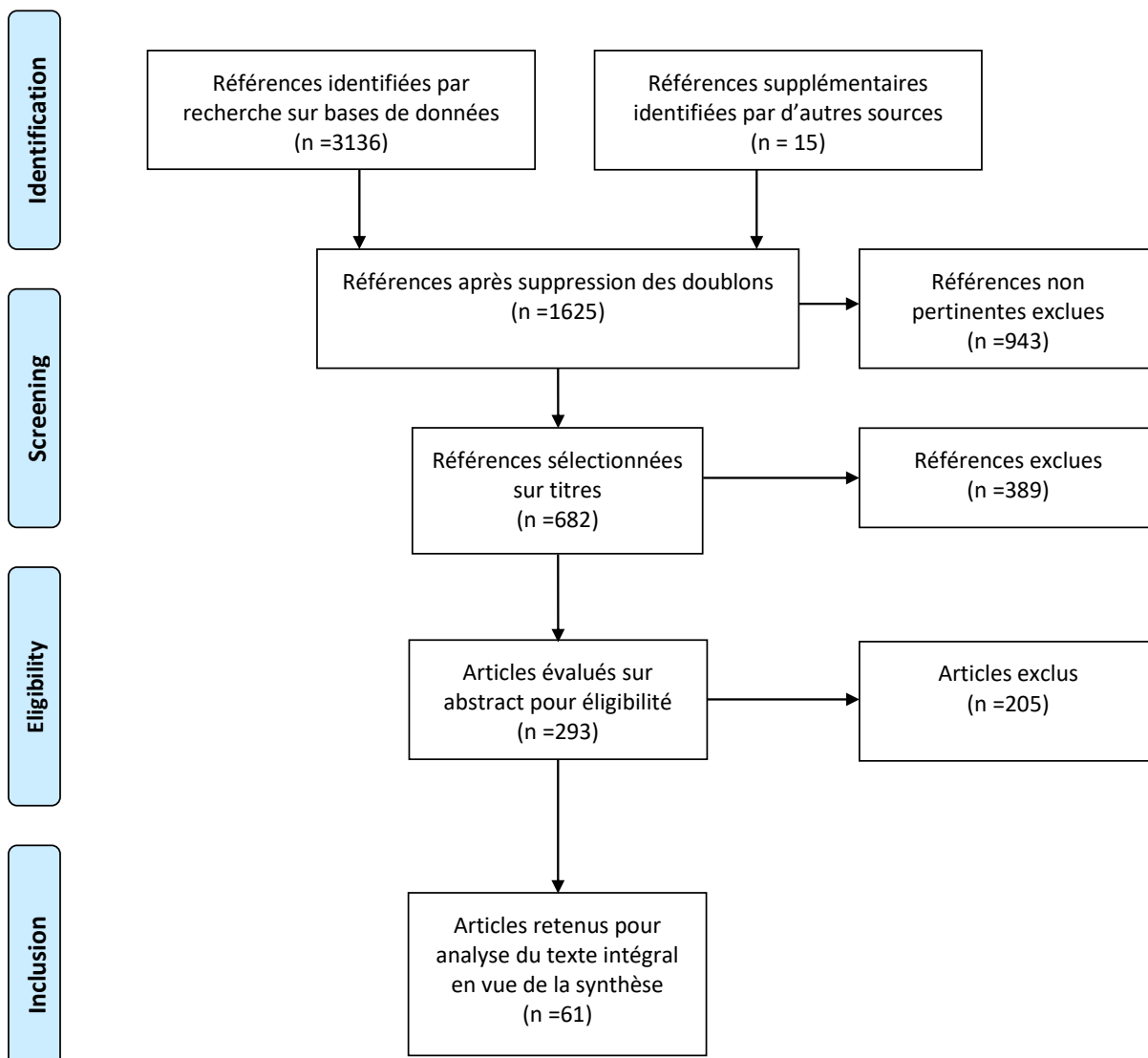
Langues retenues : Anglais – Français

Méthode et mots clés utilisés :

Méthode PICO

Mot / expression clé	Déclinaisons	Traductions
XERODERMA PIGMENTOSUM	XERODERMA PIGMENTOSUM, enfants de la lune, Trichothiodystrophie, XP-TTD, Syndrome de Cockayne, Syndrome de De Sanctis-Cacchione,	XERODERMA PIGMENTOSUM Moon children, trichothiodystrophy, XP-TTD, cockayne syndrome, De Sanctis-Cacchione

	syndrome COFS	syndrome, Cerebro-Oculo-Facio-Skeletal Syndrome, COFS
Prise en charge diagnostique	Diagnostic / Diagnostique / Dépistage/ étiologie Recommandations Pratiques	Diagnosis / Diagnostic / Screening / Detection /etiology Guidelines Practices Neuropathy Ataxia Chorea cognitive impairment intellectual disability MRI Photophobia Transmission Antenatal Cutaneous Cancer oral cancer melanoma Kidney cancer Microcephaly Deafness Entropion, ectropion, keratitis, premature skin aging.
Prise en charge thérapeutique	Prise en charge / Traitement, Examen / Test / Mesures,	Management / Treatment / delivery of Healthcare / Exam / Test / Process, Nucleotide Excision Repair (NER) Target therapy Therapeutic education photoprotection
Parcours de soins	éducation thérapeutique, accompagnement psychologique,	Healthcare pathways / system / flow, therapeutic education, psychological support QoL deterioration



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Nombre de références retenues : 61

Critères de sélection des articles

Revue des références bibliographiques : sélection des références récentes > année 2007, spécifiques du xéoderma pigmentosum, de la prise en charge, du diagnostic, du suivi des patients atteints cette pathologie, articles de synthèse qui peuvent remplacer plusieurs références.

Toutes les références bibliographiques clés/incontournables, guidelines ou autres documents existants de la littérature grise, documents non référencés (rapports groupe de travail ALD, synthèse de rencontres...) cités par les experts/groupe de travail ont été retenus.

9 Annexe 2 : liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Smail Hadj-Rabia pour la filière FIMARAD.

Médecins ayant participé à l'élaboration du PNDS (par spécialité) :

Cancérologie et pédiatrie :

- Dr Daniel Orbach

Dermatologie :

- Dr Lilia Bekel
- Dr Philippe Delanoë
- Pr Khaled Ezzedine
- Dr Laura Fertitta
- Pr Smail Hadj-Rabia
- Dr Fanny Morice-Picard
- Dr Anne Welfringer

Dermatologie et cancérologie :

- Pr Marie Beylot-Barry
- Pr Caroline Robert

Endocrinologie et gynécologie :

- Dr Sabrina Da Costa
- Dr Marie Falampin
- Dr Athanasia Stoupa

Génétique :

- Dr Cécile Ged
- Pr Smail Hadj-Rabia
- Dr Fanny Morice-Picard

Médecine générale :

- Dr Stéphane Cherqui

Neurologie :

- Pr Vincent Laugel

Ophthalmologie :

- Dr Valentine Coste
- Dr Alexandre Matet
- Pr Matthieu Robert

Pédiatrie :

- Dr Cécile Ged

Expertise médico-sociale et éducation thérapeutique :

- Mme Hélène Dufresne

Infirmière puéricultrice et d'éducation thérapeutique

- Mme Sandrine Compain

Association de patients Les enfants de la lune

- Mme Wafa Chaabi

10 Annexe 3 : modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physiques, visioconférence ou e-meeting

Nombre, dates de réunions :

Date	Type de réunion	Interlocuteurs présents	Objectifs
22/01/2021	Echanges mail	SHR, Qualees	Rédaction de la première version de l'argumentaire
16/03/2021	Echange téléphonique	SHR, Qualees	Echange sur le contenu de l'argumentaire
05/04/2021	Echanges mail	SHR, Qualees	Modifications de l'argumentaire
01/06/2021	Echanges mail	SHR, Qualees	Modifications de l'argumentaire pas le Pr Hadj-Rabia
06/07/2021	Visioconférence	SHR, Qualees	Echange sur les points de l'argumentaire à corriger
13/07/2021	Echanges mail	SHR, Qualees	Modifications de l'argumentaire
10/08/2021	Echanges mail	SHR, Qualees, AS, SDC, MF	Groupe d'expert complété par 3 endocrinologues/gynécologues
12/08/2021	Echanges mail	SHR, Qualees	Modifications de l'argumentaire
Du 16/08/2021 au 13/09/2021	Echanges mail	Ensemble des experts	Relecture et modification de l'argumentaire par le groupe d'expert
07/09/2021	Echange téléphonique	SHR, Qualees	Mise en place d'un calendrier prévisionnel pour la finalisation du PNDS
09/09/2021	Echange téléphonique	SHR, MF	Echange sur la prise en charge endocrinologique
13/09/2021	Echanges mail	SHR, Qualees	Modifications de l'argumentaire en prenant en compte les remarques des experts
16/09/2021	Visioconférence	SHR, DO, SC, HD, AS, MF, MR, Qualees	Préciser les modifications à réaliser en accord avec les experts
17/09/2021	Visioconférence	SHR, FMP, CG	Préciser les modifications à réaliser en accord avec les experts
Du 17/09/2021 au 28/09/2021	Echanges mail	SHR, WC, AW, KE, LF, LB, PD, AM, SC	Envoi de l'argumentaire au groupe de relecteurs
Du 27/09/2021 au 29/09/2021	Echanges mail	SHR, Qualees	Finalisation du document

11 Annexe 4 : stratégie diagnostique et thérapeutique des lésions cutanées suspectes chez le patient atteint de XP

Lésion cutanée suspecte

Lésion superficielle kératosique de type kératose actinique

- ⇒ Cryothérapie si unique
- ⇒ Si multiples : 5FU, Imiquimod, photothérapie dynamique (PDT), laser CO₂ fractionné
- ⇒ Si doute sur une infiltration, biopsie (si montre un CE ou un CE in situ se référer à la situation)

Lésion nodulaire, infiltrée, suspicion de tumeur

- ⇒ Si petite taille dans une zone ne nécessitant pas une reconstruction complexe mais permettant une suture simple : exérèse avec marges de 1-2 mm
- ⇒ Si taille > 5 mm, ou dans zone nécessitant une reconstruction complexe : biopsie pour préciser le diagnostic avant chirurgie

Lésion pigmentée suspecte

- ⇒ Evaluation dermoscope et si doute pour un mélanome : exérèse d'emblée avec marges 1-2 mm (prévoir lecture ou relecture par pathologiste expert en dermatopathologie/lésions mélaniques surtout si patient pédiatrique)

Tumeur évoluée de diagnostic tardif

Biopsie et discussion RCP oncodermatologie (voir selon type tumoral ci-dessous)

Selon résultats de la biopsie

CBC confirmé

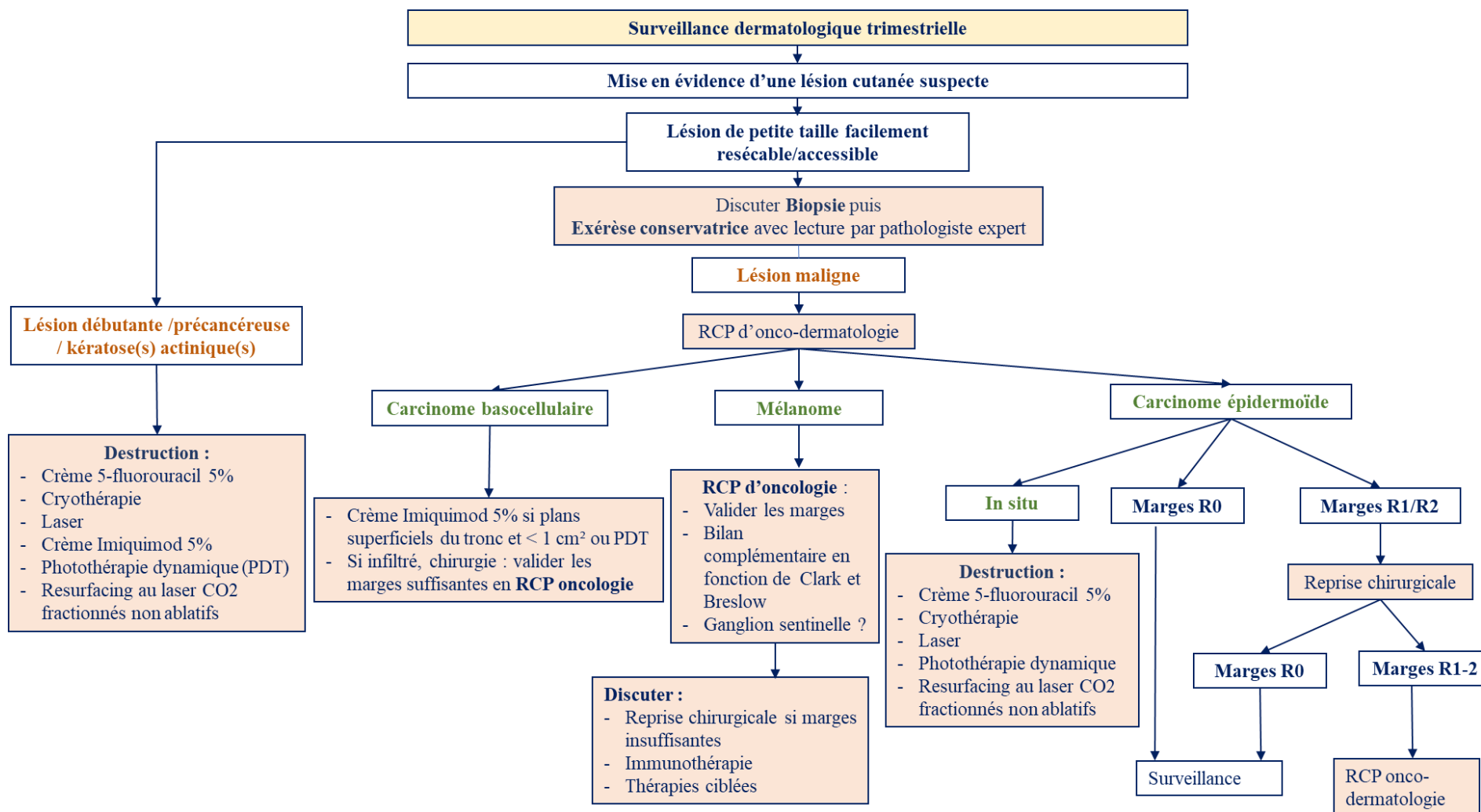
- ⇒ Type superficiel, discuter PDT, Imiquimod, laser CO₂ ou exérèse avec marges à minima
- ⇒ Type nodulaire, infiltrant, sclérodermiforme : exérèse avec marges cliniques de 2 à 4 mm adaptée à la localisation (objectif exérèse histologique complète) et passer le dossier en RCP pour validation de la prise en charge
- ⇒ Type évolué ne permettant d'exérèse d'emblée :
 - RCP pour décision thérapeutique parmi,
 - Inhibiteurs de Sonic-Hedgehog (InHH, vismodegib ou sonidegib)
 - Immunothérapie (si non réponse, échappement secondaire ou mauvaise tolérance des inHH)
 - Re-discuter selon réponse si chirurgie secondaire possible
 - Si réponse partielle ne permettant pas la chirurgie, poursuite du traitement médical adapté à la tolérance
 - Si réponse complète, arrêt du traitement et surveillance
 - Si absence de réponse et progression : RCP nationale de

CE confirmé

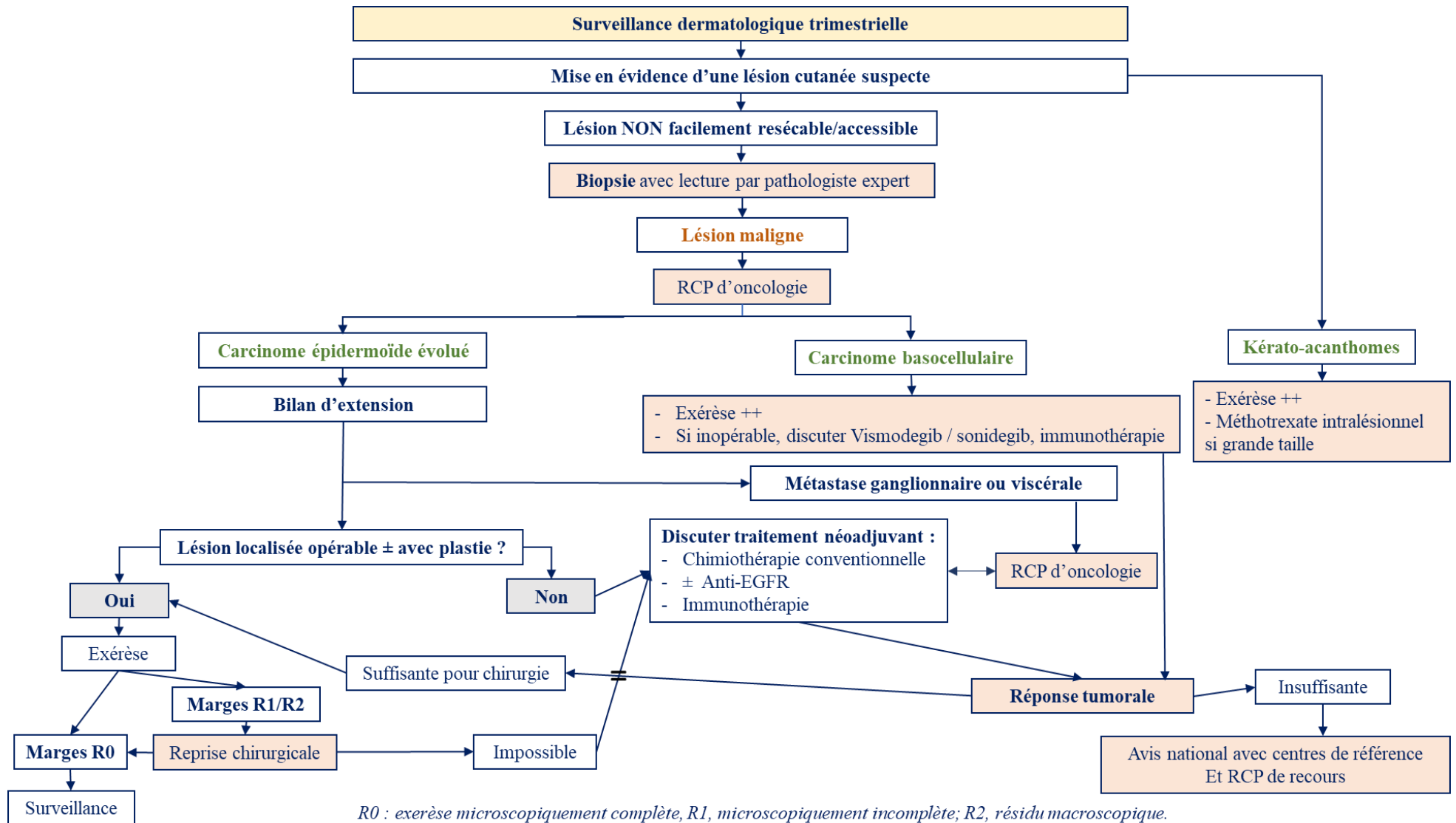
- ⇒ CE in situ : discuter exérèse, cryothérapie, 5FU, PDT, laser CO2 fractionné
- ⇒ CE infiltrant :
 - Exérèse avec marges cliniques de 3 à 5 mm adaptées à la localisation (objectif exérèse histologique complète/reprise si incomplète)
 - Présenter le dossier en RCP pour validation de la prise en charge
 - Selon localisation (prétragien, lèvre, oreilles), discuter outre l'examen clinique, échographie ganglionnaire ou IRM des aires de drainage.
- ⇒ Type évolué ne permettant d'exérèse d'emblée (ou N+)
 - Bilan radiologique IRM/TDM pulmonaire (option TEP)
 - RCP pour décision thérapeutique
 - Immunothérapie anti-PDL1
 - Chimiothérapie + anti-EGFR
 - Rediscuter selon réponse si chirurgie possible
 - Si réponse partielle ne permettant pas la chirurgie, poursuite du traitement médical adapté à la tolérance
 - Si réponse complète, arrêt du traitement et surveillance
 - Si absence de réponse et progression : RCP nationale de recours dans le cadre du centre de référence
- **Kératoacanthome**
 - Selon taille, discuter exérèse marges 2-3 mm ou injections intra-lésionnelles de méthotrexate si exérèse complexe du fait de la taille,
- **Mélanome confirmé**
 - ⇒ Si in situ ou ≤ 1 mm, Reprise d'exérèse adaptée (0,5 à 1 cm)
 - ⇒ Si > 1 mm, RCP onco-dermatologie
 - Validation reprise d'exérèse adaptée à l'indice de Breslow
 - Discussion ganglion sentinelle (en vue d'un traitement adjuvant si GS+ - mais pas de curage)
 - Mettre en place le suivi clinique +/- échographie des aires ganglionnaires ou TDM TAPC / IRM
- **Si autre tumeur, tumeur annexielle, Merkel...**
 - RCP onco-dermatologie pour discussion de la prise en charge optimale
 - Relecture en lien avec réseau CARADERM

Abbréviations : CBC, carcinome basocellulaire ; CE, carcinome épidermoïde ; GS, ganglion sentinelle ; InHH, Inhibiteurs de Sonic-Hedgehog ; PDT, photothérapie dynamique ; RCP, réunion de concertation pluridisciplinaire ; TDM TAPC, tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

12 Annexe 5 : Diagramme décisionnel de prise en charge des tumeurs cutanées



R0 : exérèse microscopiquement complète, R1, microscopiquement incomplète; R2, résidu macroscopique.



13 Références bibliographiques

1. Santiago KM, Castro LP, Neto JPD, de Nóbrega AF, Pinto C a. L, Ashton-Prolla P, et al. Comprehensive germline mutation analysis and clinical profile in a large cohort of Brazilian xeroderma pigmentosum patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* oct 2020;34(10):2392-401.
2. Lehmann AR, Fassihi H. Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *DNA Repair.* 1 sept 2020;93:102907.
3. Ventéjou S, Bagny K, Waldmeyer J, Cartault F, Machet L, Osdoit S. Skin cancers in patients of skin phototype V or VI with xeroderma pigmentosum type C (XP-C): A retrospective study. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 1 mars 2019;146(3):192-203.
4. Fassihi H, Sethi M, Fawcett H, Wing J, Chandler N, Mohammed S, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *PNAS.* 1 mars 2016;113(9):E1236-45.
5. Z S, J Z, Y G, C N, J L, R C, et al. Genotype-phenotype correlation of xeroderma pigmentosum in a Chinese Han population [Internet]. Vol. 172, *The British journal of dermatology.* Br J Dermatol; 2015 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25256075/>
6. Viana LM, Seyyedi M, Brewer CC, Zalewski C, DiGiovanna JJ, Tamura D, et al. Histopathology of the inner ear in patients with xeroderma pigmentosum and neurologic degeneration. *Otol Neurotol.* sept 2013;34(7):1230-6.
7. Yuksel D, Kosker M, Reddy JC, Celik T. Management of cataracts and oculo-cutaneous malignancy in xeroderma pigmentosum. *Semin Ophthalmol.* mars 2013;28(2):55-7.
8. Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Michel B, Soufir N, Bourdon-Lanoy E, Frassatti-Biaggi A, et al. Melanoma in xeroderma pigmentosum type C children: Overrepresentation of desmoplastic type? *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 juin 2015;72(6):e173-6.
9. Kouatcheu SD, Marko J, Tamura D, Khan SG, Lee CR, DiGiovanna JJ, et al. Thyroid nodules in xeroderma pigmentosum patients: a feature of premature aging. *J Endocrinol Invest.* 1 juill 2021;44(7):1475-82.
10. Kohyama J, Furushima W, Sugawara Y, Shimohira M, Hasegawa T, Hayashi M, et al. Convulsive episodes in patients with group A xeroderma pigmentosum. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2005;112(4):265-9.
11. Hayashi M, Araki S, Kohyama J, Shioda K, Fukatsu R. Oxidative nucleotide damage and superoxide dismutase expression in the brains of xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome. *Brain and Development.* 1 janv 2005;27(1):34-8.
12. Moriwaki S, Nishigori C, Imamura S, Yagi T, Takahashi C, Fujimoto N, et al. A case of xeroderma pigmentosum complementation group F with neurological abnormalities. *British Journal of Dermatology.* 1993;128(1):91-4.
13. Kassubek J, Sperfeld A-D, Pinkhardt EH, Unrath A, Müller H-P, Scharffetter-Kochanek K, et al. The Cerebro-Morphological Fingerprint of a Progeroid Syndrome: White Matter Changes Correlate with Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum. *PLoS One.* 21 févr 2012;7(2):e30926.
14. B F, M Z, C B, F Z, S G, I M, et al. [Melanoma in xeroderma pigmentosum: 12 cases] [Internet]. Vol. 128, *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* Ann Dermatol Venereol; 2001 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11395647/>
15. Ueda T, Kanda F, Nishiyama M, Nishigori C, Toda T. Quantitative analysis of brain atrophy in patients with xeroderma pigmentosum group A carrying the founder mutation in Japan. *Journal of the Neurological Sciences.* 15 oct 2017;381:103-6.
16. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma Pigmentosum. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/>
17. Krasikova Y, Rechkunova N, Lavrik O. Nucleotide Excision Repair: From Molecular Defects to Neurological Abnormalities. *International Journal of Molecular Sciences.* janv 2021;22(12):6220.

18. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma Pigmentosum: Cutaneous, Ocular, and Neurologic Abnormalities in 830 Published Cases. *Archives of Dermatology*. 1 févr 1987;123(2):241-50.
19. H F. Spotlight on « xeroderma pigmentosum » [Internet]. Vol. 12, Photochemical & photobiological sciences: Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology. *Photochem Photobiol Sci*; 2013 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23132518/>
20. Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care - Nishigori - 2019 - Photochemistry and Photobiology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/php.13052>
21. M Z, B F, S A, M M. Xeroderma pigmentosum [Internet]. Vol. 145, *Annales de dermatologie et de venerologie. Ann Dermatol Venereol*; 2018 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409434/>
22. Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C, et al. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol*. oct 2017;44(10):1087-96.
23. J L, S S, S E. Xeroderma pigmentosum: diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches [Internet]. Vol. 12, *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. J Dtsch Dermatol Ges*; 2014 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262888/>
24. Schubert S, Lehmann J, Kalfon L, Slor H, Falik-Zaccai TC, Emmert S. Clinical utility gene card for: Xeroderma pigmentosum. *Eur J Hum Genet*. juill 2014;22(7):953-953.
25. Carré G, Marelli C, Anheim M, Geny C, Renaud M, Rezvani HR, et al. Xeroderma pigmentosum complementation group F: A rare cause of cerebellar ataxia with chorea. *Journal of the Neurological Sciences*. mai 2017;376:198-201.
26. Hadj-Rabia S, Oriot D, Soufir N, Dufresne H, Bourrat E, Mallet S, et al. Unexpected extradermatological findings in 31 patients with xeroderma pigmentosum type C. *Br J Dermatol*. mai 2013;168(5):1109-13.
27. Tsuji Y, Ueda T, Sekiguchi K, Nishiyama M, Kanda F, Nishigori C, et al. Progressive length-dependent polyneuropathy in xeroderma pigmentosum group A. *Muscle & Nerve*. 2020;62(4):534-40.
28. Miyata R, Sasaki T, Hayashi M, Araki S, Shimohira M, Kohyama J. Low-dose levodopa is effective for laryngeal dystonia in xeroderma pigmentosum group A. *Brain and Development*. 1 sept 2010;32(8):685-7.
29. Totonchy MB, Tamura D, Pantell MS, Zalewski C, Bradford PT, Merchant SN, et al. Auditory analysis of xeroderma pigmentosum 1971–2012: hearing function, sun sensitivity and DNA repair predict neurological degeneration. *Brain*. janv 2013;136(1):194-208.
30. E N, T M, F K, R O, S T, S M, et al. The present status of xeroderma pigmentosum in Japan and a tentative severity classification scale [Internet]. Vol. 25 Suppl 3, *Experimental dermatology. Exp Dermatol*; 2016 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27539899/>
31. Ali JT, Mukasa Y, Coulson IH. Xeroderma pigmentosum: early diagnostic features and an adverse consequence of photoprotection. *Clin Exp Dermatol*. avr 2009;34(3):442-3.
32. A M, A B, S C. Vitamin D supplementation in patients with xeroderma pigmentosum [Internet]. Vol. 67, *Indian journal of ophthalmology. Indian J Ophthalmol*; 2019 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30672507/>
33. Jerbi M, Rekaya MB, Naouali C, Jones M, Messaoud O, Tounsi H, et al. Clinical, genealogical and molecular investigation of the xeroderma pigmentosum type C complementation group in Tunisia. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(2):439-43.
34. Merideth M, Tamura D, Angra D, Khan SG, Ferrell J, Goldstein AM, et al. Reproductive Health in Xeroderma Features of Premature Aging. 2019;134(4):814-9.
35. Sklavos MM, Giri N, Stratton P, Alter BP, Pinto LA. Anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi Anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(5):1608-14.
36. T Y, M O, Y I-O, T H. Diagnosis of eight groups of xeroderma pigmentosum by genetic complementation using recombinant adenovirus vectors [Internet]. Vol. 43, *The Journal of*

- dermatology. *J Dermatol*; 2016 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26971583/>
37. Oetjen KA, Levoska MA, Tamura D, Ito S, Douglas D, Khan SG, et al. Predisposition to hematologic malignancies in patients with xeroderma pigmentosum. *Haematologica*. avr 2020;105(4):e144-6.
38. K T, Y A, H I, M Y, O Y. Neurogenic bladder associated with xeroderma pigmentosum type A: A case report and literature review [Internet]. Vol. 27, *Urology case reports*. *Urol Case Rep*; 2019 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31467858/>
39. Sibar S, Findikcioglu K, Erdal AI, Barut I, Ozmen S. Technical Aspects and Difficulties in the Management of Head and Neck Cutaneous Malignancies in Xeroderma Pigmentosum. *Arch Plast Surg*. juill 2016;43(4):344-51.
40. Jq Y, Xy C, My E, Jy W. Multiple facial basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with topical imiquimod 5% cream [Internet]. Vol. 28, *Dermatologic therapy*. *Dermatol Ther*; 2015 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754701/>
41. A K, N T, K T, Y U, J O, N O, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum-A under strict sun protection [Internet]. Vol. 69, *European journal of clinical nutrition*. *Eur J Clin Nutr*; 2015 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25669318/>
42. Nakouri I, Jones M, Litaïem N, Denguezli M, Ezzine N, Zghal M, et al. Cancers gynécologiques au cours du xeroderma pigmentosum du groupe C : à propos de 5 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2017;144(12, Supplement):S255.
43. Soura E, Plaka M, Dessinioti C, Chasapi V, Stefanaki C, Antoniou C, et al. Use of vismodegib for the treatment of multiple basal cell carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(6):e334-6.
44. Fife D, Laitinen MA, Myers DJ, Landsteiner PB. Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma in an 8-Year-Old Chinese Boy with Xeroderma Pigmentosum. *Pediatric Dermatology*. 2017;34(2):163-5.
45. Rubatto M, Merli M, Avallone G, Agostini A, Mastorino L, Caliendo V, et al. Immunotherapy in Xeroderma Pigmentosum: a case of advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab and a literature review. *Oncotarget*. 25 mai 2021;12(11):1116-21.
46. Hauschild A, Eichstaedt J, Möbus L, Kähler K, Weichenthal M, Schwarz T, et al. Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab. *European Journal of Cancer*. 1 mai 2017;77:84-7.
47. Chambon F, Osdoit S, Bagny K, Moro A, Nguyen J, Réguerre Y. Dramatic response to nivolumab in xeroderma pigmentosum skin tumor. *Pediatr Blood Cancer*. févr 2018;65(2):e26837.
48. Salomon G, Maza A, Boulinguez S, Paul C, Lamant L, Tournier E, et al. Efficacy of anti-programmed cell death-1 immunotherapy for skin carcinomas and melanoma metastases in a patient with xeroderma pigmentosum. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(5):1199-203.
49. Tian Y, Lin X, Yang F, Zhao J, Yao K, Bian C. Contribution of xeroderma pigmentosum complementation group D gene polymorphisms in breast and ovarian cancer susceptibility. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 22 mai 2020 [cité 12 mars 2021];99(21). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249878/>
50. Abeti R, Zeitlberger A, Peelo C, Fassih H, Sarkany RPE, Lehmann AR, et al. Xeroderma pigmentosum: overview of pharmacology and novel therapeutic strategies for neurological symptoms. *British Journal of Pharmacology*. nov 2019;176(22):4293.
51. Wc L, Mw L. Development of effective skin cancer treatment and prevention in xeroderma pigmentosum [Internet]. Vol. 91, *Photochemistry and photobiology*. *Photochem Photobiol*; 2015 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25382223/>
52. Weon JL, Glass DA. Novel therapeutic approaches to xeroderma pigmentosum. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(2):e38-e38.
53. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. janv 2019;80(1):208-50.
54. D T, Jj D, Sg K, Kh K. Living with xeroderma pigmentosum: comprehensive photoprotection for highly photosensitive patients [Internet]. Vol. 30, *Photodermatology, photoimmunology &*

- photomedicine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*; 2014 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24417420/>
55. M M, R A, J W, J W, R S. The influence of perceived medical risks and psychosocial concerns on photoprotection behaviours among adults with xeroderma pigmentosum: a qualitative interview study in the UK [Internet]. Vol. 9, *BMJ open*. *BMJ Open*; 2019 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30782905/>
56. Mar VJ, Soyer HP, Button-Sloan A, Fishburn P, Gyorki DE, Hardy M, et al. Diagnosis and management of cutaneous melanoma. *Aust J Gen Pract*. nov 2020;49(11):733-9.
57. Bdioui A, Bchir A, Missaoui N, Hamchi H, Hmissa S, Mokni M. Inhabitual presentation of Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary with xeroderma pigmentosum: Case report with review of literature. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021;78:288-91.
58. Rocha L, Ferreira PS, Avancini J, Lourenço S, de Freitas Barbosa C, Colacique C, et al. In vivo confocal microscopy of dermoscopic suspicious lesions in patients with xeroderma pigmentosum: A cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 2020;83(6):1668-73.
59. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, Scott HS, Cunniff C, Bourdeaut F, et al. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders. *Clin Cancer Res*. 1 juin 2017;23(11):e23-31.
60. Eshre T, Group G, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, et al. ESHRE PAGES ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency †. 2016;31(5):926-37.
61. Arrêté du 2 octobre 2009 portant inscription de produits de santé pour les patients atteints de Xeroderma pigmentosum sur la liste prise en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000021125507>