

# GÉNOPHOTODERMATOSES

J.E. ARRESE (1), F. HENRY (2), G.E. PIÉRARD (3)

**RÉSUMÉ :** Les génophotodermatoses peuvent résulter d'un déficit de synthèse de mélanine, d'une déficience de réparation de l'ADN ou d'une photosensibilité congénitale.

**MOTS-CLÉS :** *Albinisme - Protoporphyrine/erythroïdique - Xeroderma pigmentosum*

Les génophotodermatoses sont des maladies génétiques dont un des signes majeurs est une sensibilité exacerbée à l'action des radiations actiniques.

## DÉFICIT DE SYNTHÈSE DE LA MÉLANINE.

### A) ALBINISME

L'albinisme oculo-cutané comprend plus d'une dizaine de types cliniques différents qui sont rares et de transmission autosomique récessive. Ces affections se caractérisent par un défaut partiel ou total de la synthèse ou du transfert de la mélanine avec hypopigmentation sévère de la peau, des phanères et des yeux. La photosensibilité et le risque d'apparition de tumeurs cutanées malignes sont élevés. La présence d'anomalies immunitaires ou des plaquettes définissent sur un plan clinique des sous-types encore plus rares tels que les syndromes de Hermansky-Pudlak, de Pruniéras-Griscelli et de Chediak-Higashi.

L'albinisme de type 1 est dû à des mutations directes du gène de la tyrosinase dont la fonction devient déficitaire. Dans les sous-types 1B et 1TS (thermosensible), l'enzyme conserve une activité résiduelle avec respectivement synthèse de phaeomélanine caractérisant l'albinisme jaune, ou synthèse d'eumélanine au-dessous de 35°C avec pigmentation limitée aux zones froides de la peau des extrémités.

Dans le type 2 qui est le plus fréquent, l'activité de la tyrosinase est normale. Les mutations touchent le gène codant pour la protéine P intervenant dans le transport des mélanosomes et peut-être aussi celui de la tyrosine, substrat de la tyrosinase.

Le type 3, lui aussi tyrosinase positif, est dû à des anomalies de la protéine TRP1 (tyrosinase-related protein) impliquée dans la synthèse de la mélanine.

## GENOPHOTODERMATOSES

**SUMMARY :** Genophotodermatoses can result from a defect in melanin synthesis, a defect in DNA repair or a congenital photosensitivity.

**KEYWORDS :** *Albinism - Erythropoietic protoporphyria - Xeroderma pigmentosum*

Les autres sous-types cliniques sont d'une très grande rareté. La prise en charge de ces patients est difficile, associant une photo-protection stricte, une surveillance étroite pour dépister l'apparition de tumeurs malignes, et la prise éventuelle de rétinoïdes oraux.

## DÉFICIENCES DE LA RÉPARATION DE L'ADN

### A) XERODERMA PIGMENTOSUM

#### Définition

Le *xeroderma pigmentosum* est un ensemble d'affections héréditaires, autosomiques récessives, caractérisées par une sensibilité pathologique aux UV, liée à un déficit des systèmes enzymatiques de réparation de lésions acquises de l'ADN (1). Le mécanisme biochimique fondamental est l'absence de réparation des mutations de type CC → TT d'origine génotoxique, chimique et surtout physique par les UV. Ces mutations qui surviennent au hasard peuvent toucher des gènes-clés du fonctionnement cellulaire, notamment des proto-oncogènes, mais également des gènes suppresseurs de tumeurs, tels que la protéine p53 (2). Toutefois, l'anomalie de réparation n'est probablement pas le seul mécanisme en cause dans la carcinogenèse puisque des anomalies similaires dans le syndrome de Cockayne et dans la trichothiodystrophie ne s'accompagnent pas de tumeurs cutanées. Il existe donc probablement d'autres facteurs, en particulier immunitaires portant sur les fonctions des lymphocytes natural-killer (NK) ou des altérations de la détoxification des ERO génotoxiques par baisse de l'activité de la superoxyde-dismutase. Dans les différents sous-groupes de *xeroderma pigmentosum*, l'anomalie génétique qui sous-tend le défaut de réparation est présente dans toutes les cellules de l'organisme, mais se traduit surtout par un tableau pathologique cutané. D'autres anomalies internes sont toutefois possibles, notamment neurologiques dans le groupe de complémenta-tion A.

(1) Chef de Laboratoire, (2) Assistant de Recherche, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie

### Présentation clinique

Le *xeroderma pigmentosum* dans ses divers types est une affection rare puisque l'incidence annuelle est de l'ordre de 1:250.000. Le sexe ratio est de 1:1 avec parfois une légère prédominance masculine. La consanguinité entretenue dans certains groupes ethniques et sociaux favorise considérablement l'expression clinique de ce syndrome. Il en résulte une répartition géographique inégale de la maladie dans le monde.

Bien qu'il existe quelques différences en fonction des types de *xeroderma pigmentosum*, l'aspect clinique de la peau atteinte est globalement similaire. La survenue des lésions photodistribuées dans les premiers temps de la vie en est le marqueur clinique principal. Des lésions vésiculo-bulleuses apparaissent sur les zones découvertes, particulièrement la face, laissant place au fil des récives à un état poïkilodermique. De multiples lentigines et des kératoses apparaissent dans les premières années de la vie (fig. 1). Par la suite, les premiers carcinomes baso- et spinocellulaires se manifestent et se multiplient. Le mélanome peut survenir également (fig. 2). Ces néoplasmes malins conditionnent le pronostic redoutable de l'affection (3). A ces manifestations cutanées s'associent une

chéilite et une atteinte oculaire invalidante avec conjonctivite et photophobie.

Les manifestations pathologiques internes touchent surtout le système nerveux central avec convulsions et retard mental dans le syndrome de De Sanctis-Cacchione. Les néoplasies internes sont beaucoup plus rares, atteignant le système nerveux central et les tissus hématopoïétiques. Ces lésions pourraient être dues à des mutations non réparées, induites par certains agents chimiques génotoxiques.

Ce tableau clinique général présente certaines variations selon le groupe de complémentation du *xeroderma pigmentosum*. La photosensibilité est la plus sévère dans les groupes A et B, tandis que les néoplasies sont surtout agressives et précoces dans le groupe A. Par ailleurs, le type xerodermoïde ou *xeroderma pigmentosum* variant, représentant environ un quart de l'ensemble des cas, se caractérise par une photosensibilité absente ou modérée et des lésions kératosiques et pigmentaires modérées d'installation tardive. Dans cette

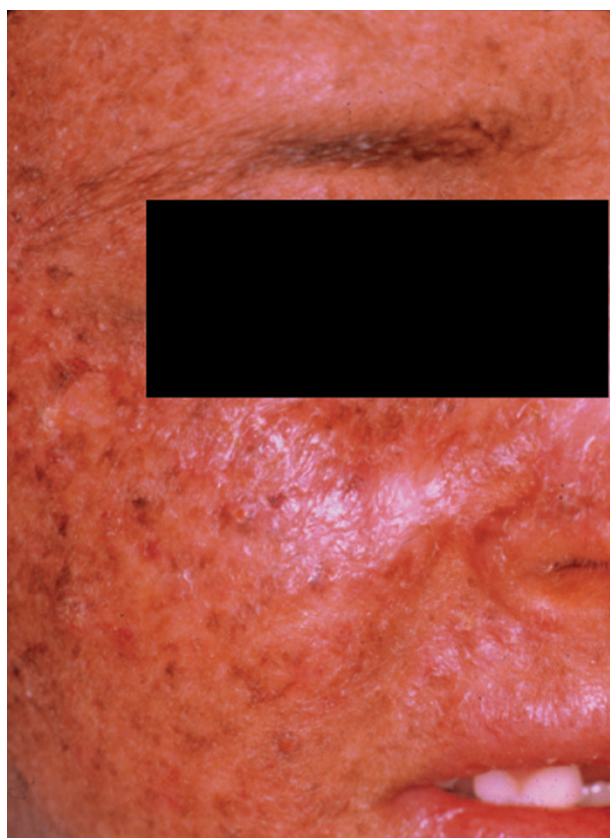


Fig. 1 : *Xeroderma pigmentosum* chez un enfant

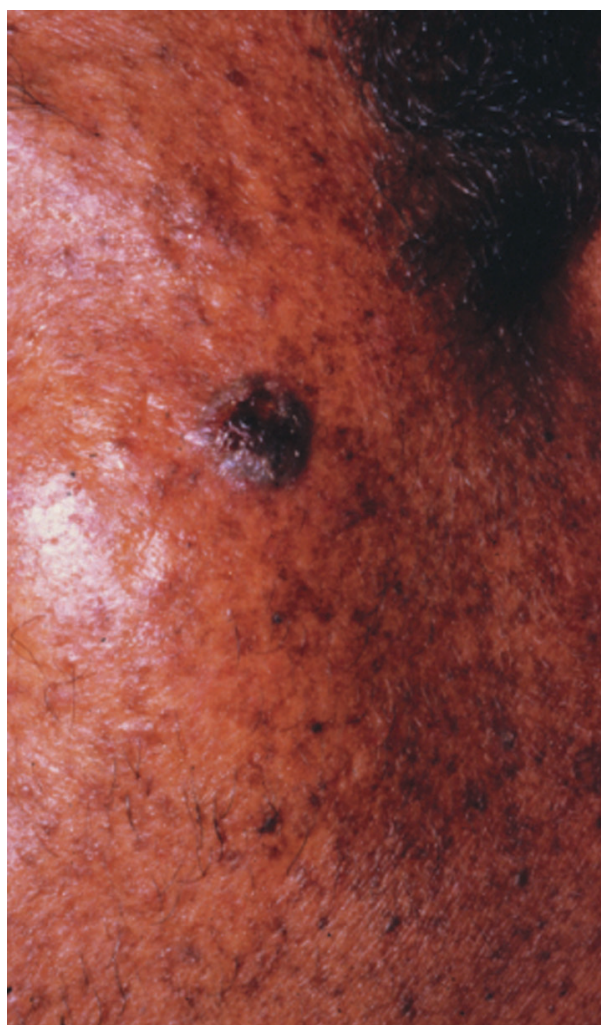


Fig. 2 : *Xeroderma pigmentosum* compliqué d'un mélanome cutané

affection, les carcinomes basocellulaires n'apparaissent qu'après 40 ans.

Toutes les formes de *xeroderma pigmentosum* bénéficient d'une photoprotection stricte. Les caroténoïdes oraux et des topiques renfermant des enzymes anti-oxydantes proches de la superoxyde dismutase ont été proposés. Certains patients pourraient bénéficier d'un traitement préventif par rétinoïdes oraux. La dose nécessaire pour une protection efficace vis-à-vis de l'apparition de tumeurs est souvent élevée avec comme corollaire une tolérance médiocre. Des greffes de kératinocytes autologues, après correction *in vitro* du déficit génétique, font partie du nouvel arsenal de thérapie génique.

#### Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique du *xeroderma pigmentosum* se fait en trois étapes. D'abord, un trouble de l'excision-réparation des lésions UV induites de l'ADN est mis en évidence sur les lymphocytes sanguins. Le taux d'excision-réparation est plus ou moins réduit selon les groupes de complémentation et la réduction est surtout marquée dans le groupe A. En revanche, le taux d'excision-réparation est normal dans le *xeroderma pigmentosum* de type *variant*.

La deuxième étape est constituée par la détermination du groupe de complémentation. Sept groupes de complémentation classés de A à G définissent les anomalies de réparation pré-répllicative. Le groupe *variant* identifie les anomalies post-répliquatives. Ces groupes sont définis en fonction du type de cellules nécessaire dans des modèles de fusion cellulaire pour corriger le défaut de réparation présent dans les cellules du patient.

Enfin, la troisième étape qui est du domaine de la recherche fondamentale détermine la lésion génétique. Les sept types classiques de *xeroderma pigmentosum* et le *xeroderma pigmentosum variant* ont été associés à des altérations génétiques précises. Le type A résulte d'une mutation du gène XPA codant pour une protéine confirmant la présence de lésions de l'ADN après leur détection précoce par la protéine issue du gène lésé dans le *xeroderma pigmentosum* du groupe C. Le type B, toujours associé à un phénotype de type syndrome de Cockayne, est lié à des anomalies du gène ERCC-3 (Excision-Reparation Cross Complémentation), qui code pour une protéine de type hélicase, sous-unité du complexe TFIIH de transcription de l'ADN. Le type C est lié à des anomalies du gène XPC qui code pour une protéine de détection précoce des lésions de l'ADN. Le type D dépend d'une mutation du gène

ERCC-2 qui code pour une hélicase du complexe TFIIH. Le type E correspond à des anomalies du gène XPE qui intervient dans la reconnaissance de l'ADN lésé par les UV. Le type F est dû à des altérations du gène ERCC-4 ou ERCC-11 qui code pour une exonucléase 5' par rapport à une lésion de l'ADN. Le type G est la conséquence des altérations du gène ERCC-5 qui code pour une exonucléase agissant en 3'. Le *xeroderma pigmentosum variant* est associé à des altérations d'un gène codant pour une ADN polymérase qui permet la poursuite de la duplication de l'ADN malgré la présence de dimères de thymine.

#### B) SYNDROME DE COCKAYNE

Le syndrome de Cockayne est une poïkilodermie congénitale de transmission autosomique récessive. Les signes cliniques apparaissent le plus souvent vers l'âge de 6 mois et se caractérisent par des anomalies cutanées, oculaires, neurologiques et squelettiques, associées à un retard staturo-pondéral et psycho-intellectuel. Les signes cutanés sont dominés par une photosensibilité constante n'aboutissant pas à la formation de tumeurs cutanées. Il s'y associe une dégénérescence pigmentaire progressive de la rétine, éventuellement associée à une cataracte, une surdité et une spasticité avec ataxie. Le tableau dysmorphique est caractérisé par un visage pseudo-sénile, une microcéphalie, un prognatisme, un nez pointu et des oreilles parfois proéminentes rappelant le faciès de Mickey Mouse. Les membres sont longs avec des extrémités élargies.

Le syndrome de Cockayne résulte d'un défaut de réparation de l'ADN, qui porte électivement sur les gènes activement transcrits. Aucun déficit immunitaire n'est présent contrairement au *xeroderma pigmentosum*. Ce syndrome est hétérogène sur le plan génétique puisque 3 groupes de complémentation ont été définis. Le groupe A dépend d'anomalies du gène CSA situé sur le chromosome 5 et codant pour une protéine comportant un domaine de répétition de motifs WD (tryptophane-arginine) qui interagit avec ERCC-2, 3 et 6 au sein du complexe transcriptionnel TFIIH. Le groupe B dépend de mutations du gène ERCC-6 localisé en 10q11-21. Le groupe C est dû à des mutations du même gène impliqué dans le *xeroderma pigmentosum* du groupe B (ERCC-3), mais avec un profil mutationnel probablement différent touchant d'autres régions du gène. Cette hétérogénéité génétique est encore compliquée par le fait que certains patients ont un phénotype à la fois *xeroderma pigmentosum* type G et syndrome de Cockayne, avec une



amputation importante de la protéine ERCC-5 qui emporte des domaines fonctionnels, probablement séparés, dont l'altération est responsable, d'une part, du défaut de réparation "tumorigène" du *xeroderma pigmentosum* et, d'autre part, du syndrome de Cockayne.

L'évolution est fatale à brève échéance et il n'existe pas de traitement spécifique de ce syndrome hormis la photoprotection qui s'impose précocement, associée aux différentes prises en charge particulières vis-à-vis d'anomalies oculaires, squelettiques et neurologiques.

#### C) TRICHOThIODYSTROPHIE

La dénomination trichothiodystrophie regroupe des affections cliniquement et biologiquement hétérogènes, de transmission autosomique récessive qui associent des anomalies des structures neuro-ectodermiques, en particulier des cheveux (4). La caractéristique commune à toutes ces affections est une dystrophie pileaire avec des cheveux cassants (B, brittle hair) qui se raréfient progressivement avec l'âge. Leur aspect "tigré" régulier est particulièrement bien mis en évidence à l'examen en lumière polarisée. Le contenu en acides aminés soufrés est considérablement diminué dans les phanères, notamment dans les cheveux. Diverses autres anomalies sont parfois présentes, notamment une photosensibilité (P), un aspect ichtyosiforme (I), un retard intellectuel (I) et psychomoteur, une diminution (D) de la fertilité, et un retard staturo-pondéral (S). L'ensemble de ces anomalies caractérise les entités définies par les acronymes PIBIDS et IBIDS selon l'existence ou non d'une photosensibilité qui est présente dans près de la moitié des cas. D'autres anomalies ectodermiques sont parfois associées. Elles peuvent consister en une dysplasie unguéale, une cataracte bilatérale, des anomalies dentaires, une dysmorphie faciale, des bronchestasies et des infections à répétition, notamment des voies aériennes supérieures.

Une anomalie de la réparation des lésions UV induites de l'ADN est présente chez les patients souffrant d'une photosensibilité anormale. Les patients atteints de PIBIDS se répartissent en 3 groupes de complémentation génétique. L'origine génétique du groupe A n'est pas définie. Les groupes B et C présentent des anomalies génétiques identiques au *xeroderma pigmentosum* respectivement de type B (ERCC-3) et D (ERCC-2), mais avec un profil différent de mutation. Des mutations de ces deux gènes sont également constatées chez certains patients présentant un phénotype mixte de type *xeroderma pigmentosum* et syndrome de Cockayne. Il est

donc hautement probable que les syndromes de type trichothiodystrophie soient en fait en rapport avec une anomalie de la transcription assurée par le complexe TFIIH.

Le pronostic de ces syndromes est variable, conditionné en priorité par l'importance du retard psychomoteur. En l'absence de traitement étiologique, la sévérité potentielle de l'atteinte neurologique incite à procéder au diagnostic anténatal en cas d'antécédent familial.

#### D) SYNDROME DE BLOOM

Le syndrome de Bloom est une poikilodermie congénitale rare, à transmission autosomique récessive, associant un retard statural à début intra-utérin, une photosensibilité précoce et majeure qui se complique de lésions faciales érythémato-croûteuses, progressivement télangiectasiques, et un déficit immunitaire à l'origine d'infections respiratoires à répétition. Une dysmorphie faciale associant un nez long et étroit avec une dolichocéphalie est relativement fréquente. Les lésions cutanées s'atténuent avec l'âge. Cependant, près de 20% des patients développent des tumeurs malignes, notamment des hémopathies et des carcinomes digestifs.

Le syndrome de Bloom exprime des mutations du gène BLM codant pour une hélicase du groupe RecQ. Il se caractérise par une instabilité et une fragilité chromosomiques vis-à-vis de l'action d'un grand nombre d'agents génotoxiques, probablement par défaut de réparation de l'ADN et par un taux élevé d'échange des chromatides-soeurs lors de la méiose.

#### E) SYNDROME DE ROTHMUND-THOMSON

Le syndrome de Rothmund-Thomson est une poikilodermie congénitale qui se manifeste par l'apparition très précoce d'un érythème télangiectasique avec atrophie des joues et du front. L'éruption s'étend ensuite à l'ensemble du visage, au cou, aux membres supérieurs, aux cuisses et aux fesses. La photosensibilité est habituelle. L'exposition solaire peut provoquer l'apparition de bulles et favorise l'extension de la dermatose. D'autres anomalies incluent une cataracte, une hypotrichose, des onychodystrophies, un retard statural et parfois des anomalies osseuses. L'affection s'atténue avec l'âge et reste de bon pronostic vital. Chez certains patients, un défaut de réparation des lésions UV-induites a été attribué à des mutations de l'hélicase RecQ4.

## PHOTOSENSIBILITÉ CONGÉNITALE

### A) PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE

La protoporphyrie érythroïétique est une affection génétique transmise sur le mode autosomique dominant. Elle se manifeste chez le jeune enfant par des poussées érythémato-œdémateuses et prurigineuses des zones photo-exposées. Certaines lésions deviennent purpuriques ou vésiculo-bulleuses. La répétition des poussées aboutit à la formation de cicatrices atrophiques. D'autres zones du tégument apparaissent épaissies par une infiltration cireuse (fig. 3). Des lithiases biliaires riches en porphyrines peuvent conduire à une cirrhose cholestatique.

L'anomalie enzymatique touchant au métabolisme des porphyrines consiste en un déficit de la ferrochélatase.

La photoprotection et la prise orale de  $\beta$ -caroténoïde limitent la sévérité des manifestations cutanées.

### B) MALADIE DE HARTNUP

La maladie se transmet sur un mode autosomique récessif. La carence d'absorption du tryptophane conduit à un déficit de synthèse de

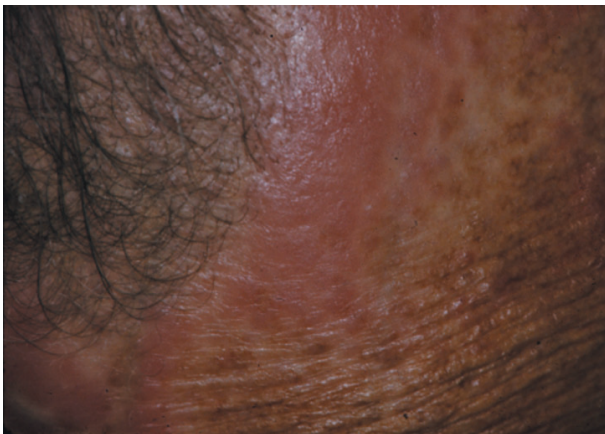


Fig. 3 : Infiltration cutanée de la protoporphyrie érythroïétique

nicotinamide et de sérotonine. Dès lors, les troubles du métabolisme du tryptophane rencontrés dans la maladie de Hartnup aboutissent à une carence en acide nicotinique (vitamine B3 ou PP) ou avec accumulation de chromophores anormaux (5). Le tableau est habituellement celui d'un érythème pellagroïde, se traduisant par des poussées de photosensibilité, aboutissant à un érythème sombre avec atrophie de la peau qui devient hyperpigmentée et couverte de squames grises.

Chez des individus plus âgés, l'association de signes cutanés similaires à des troubles neurologiques et digestifs constitue la pellagre, exceptionnelle dans les pays développés, et liée à une carence polyvitaminique.

## RÉFÉRENCES

1. Mc Gregor WG.— DNA repair, DNA replication, and UV mutagenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999, **4**, 1-5.
2. Cleaver JE.— Common pathways for ultraviolet skin carcinogenesis in the repair and replication defective groups of *xeroderma pigmentosum*. *J Dermatol Sci*, 2000, **23**, 1-11.
3. Faza B, Piérard-Franchimont C, Zghal M, et al.— Nuclear morphometry in *xeroderma pigmentosum*-associated malignant melanomas. *Am J Dermatopathol*, 1994, **16**, 611-614.
4. Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR.— Trichothiodystrophy : update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **44**, 891-920.
5. Galadari E, Hadi S, Sabarinathan K.— Hartnup's disease. *Int J Dermatol*, 1993, **32**, 904.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J.E. Arrese, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.  
E-mail : J.Arrese@ulg.ac.be