

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Xeroderma Pigmentosum

Septembre 2021

Centre de Référence de la filière Santé Maladies Rares Dermatologiques (FIMARAD)

Xeroderma pigmentosum

➤ Définition

Le Xeroderma Pigmentosum (XP) correspond à un groupe de maladies rares caractérisées par une incapacité à réparer certaines anomalies de l'ADN. Dans la peau et la cornée, ces anomalies sont induites par les UV. Le XP est donc associé à une extrême sensibilité aux rayonnements UV. Actuellement, aucun traitement curatif n'est disponible. Seule la prévention (photoprotection) permet de diminuer les complications cutanées et oculaires. L'atteinte du système nerveux et des autres organes relève de la surveillance clinique. Le XP fait partie des maladies qui prédisposent au cancer. Le XP est retenu parmi les ALD hors liste.

➤ Physiopathologie

Le XP est une maladie génétique transmise selon le mode autosomique récessif. En fonction du gène impliqué, 8 formes sont décrites. 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. 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. Le XP-C est la forme la plus fréquente en France.

Manifestations cliniques

Dans la plupart des formes, les atteintes cutanées, oculaires et neurologiques dominent. L'intensité des manifestations et l'âge d'apparition des symptômes varient d'une forme de XP à l'autre.

L'érythème solaire, la dyschromatose (macules hypo et hyperpigmentées) sont les premières manifestations cutanées. Elles dominent sur les zones photoexposées (joues, visage, cou, bras) et apparaissent dès les premiers mois de vie. Elles sont associées à une photophobie. Cette association de signes précoces devrait alerter le médecin de famille et/ou le pédiatre et conduire à une consultation de dermatologie et/ou d'ophtalmologie.

La poïkilodermie (définie par l'association d'une atrophie épidermique, de télangiectasies et de troubles pigmentaires) est plus tardive. En l'absence de photoprotection, les premiers cancers cutanés (surtout des carcinomes basocellulaires) sont diagnostiqués autour de l'âge de 4 ans. Les carcinomes épidermoïdes surviennent autour de la première décennie. Des mélanomes sont plus rarement décrits.

Au cours du XP, l'atteinte oculaire associe d'abord photophobie précoce et larmoiement. La conjonctivite, le syndrome sec oculaire, la néovascularisation cornéenne, la cataracte et le ptérygion sont des complications plus tardives. Une attention particulière sera portée aux paupières et à la surface oculaire (conjonctive, limbe, cornée). Des carcinomes peuvent être observés.

Des manifestations neurologiques sont rapportées, avec une fréquence variable, dans toutes les formes de XP : déficit intellectuel, neuropathie périphérique, syndromes pyramidal et cérébelleux.

Eléments diagnostiques

Le diagnostic de XP repose sur l'association de signes cliniques cutanés, oculaires et neurologiques :

Les signes cliniques cutanés sont :

- Une réaction anormalement intense après exposition solaire, même minimale : érythème sur les zones photoexposées, inhabituel par son intensité et sa durée. Des phlyctènes sont possibles.
- Une dyschromie (macules hypopigmentées et hyperpigmentées) et une xérose puis
- Une poïkilodermie des zones photo-exposées ou mal protégées (protection vestimentaire insuffisante).
- Ces premiers signes cutanés sont absents à la naissance, apparaissent entre 1 et 2 ans (pour 75 % des patients).
- En l'absence de photoprotection, les premiers carcinomes cutanés sont détectés au cours de la première décennie

Les signes cliniques oculaires sont :

- Une photophobie et une hyperhémie conjonctivale
- Une kératite puis une opacification et une néo-vascularisation cornéennes
- Hyperpigmentation des paupières et une chute des cils
- Un ectropion ou un entropion uni ou bilatéral

Les signes cliniques neurologiques sont :

- Une hypo voire une aréflexie
- Une microcéphalie dans certaines formes de XP
- Un déficit intellectuel progressif dans certaines formes de XP

Une analyse moléculaire visant à identifier les mutations dans l'un des gènes défectueux peut permettre d'orienter la prise en charge.

Prise en charge et suivi

La prise en charge et le suivi sont pluridisciplinaires et pluriprofessionnels. Ils associent professionnels de santé : médecins, assistante sociale, psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute... et experts du centre de référence dédié et du centre de compétence de proximité.

Pour tous les patients, une consultation en dermatologie est recommandée tous les 3 à 6 mois. Elle a pour but le dépistage d'éventuelles lésions cutanées précancéreuses et cancéreuses, l'apprentissage des techniques de photoprotection absolue (horaire, vestimentaire, topique), compétence de sécurité du patient, au travers de séances d'éducation thérapeutique et la prévention de la carence en vitamine D. Rappelons que 60% des apports de vitamine D sont d'origine cutanée. Ces apports résultent d'une photoprotéolyse naturellement induite par les UVB dont le patient doit être protégé.

La fréquence du suivi ophtalmologique sera définie par le clinicien et dépendra essentiellement de l'atteinte oculaire. Néanmoins, en l'absence de manifestation, un examen annuel par un ophtalmologiste expert du XP est recommandé. La photoprotection oculaire est indispensable.

Un premier examen neurologique est indispensable. Le neurologue précisera ensuite la fréquence du suivi. L'examen sera répété devant toute manifestation neurologique en particulier des difficultés scolaires.

Le diagnostic, la maladie chronique et la photoprotection conduisent à une réorganisation de la vie familiale et de sa dynamique. Comment photoprotéger les lieux de vie (domicile, école...) ? Comment s'organiser avec la maladie d'un enfant lorsque les autres ne sont pas atteints ? Dès le diagnostic, un entretien avec une assistante sociale pour évoquer ces différents points et l'accompagnement possible par des politiques sociales est indispensable. Il sera répété en fonction de la situation de chacun. L'accompagnement psychologique du patient et/ou de sa famille sera adapté à chaque situation.

Une première consultation en endocrinologie est recommandée dès l'âge de 8-9 ans. Elle s'attardera sur la thyroïde (risque accru de nodules thyroïdiens) et le développement pubertaire. La virilisation et l'hirsutisme, peuvent révéler une tumeur gynécologique et doivent interpeller. Après la puberté, une consultation de gynécologie pédiatrique puis un suivi gynécologique sont recommandés chez les jeunes filles.

La photoprotection absolue et rigoureuse est une compétence de sécurité. Elle doit être acquise le plus rapidement possible par le patient et son entourage. Des programmes d'éducation thérapeutiques dédiés existent.

Rappelons que depuis 2009, plusieurs dispositifs médicaux de photoprotection sont remboursés par la sécurité sociale pour les patients atteints de XP. Cela inclut :

- 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.

La première prescription de la photoprotection sera rédigée par le centre de référence ou de compétence et pourra être ensuite renouvelée par le médecin de famille en coordination avec le centre d'expertise.

Souvenons-nous également que photoprotéger le lieu de vie (filtres anti-UV sur les vitres à renouveler tous les 10 ans, lampes n'émettant pas d'UV) peut induire une carence en vitamine D chez chacun des membres du noyau familial. Par ailleurs, il n'est pas rare que la famille d'un patient atteint de maladie rare et chronique se concentre sur la prise en charge de celui-ci et puisse se négliger quant à son propre suivi : consultation de gynécologie, soins dentaires....

Par conséquent, le rôle du pédiatre et/ou du médecin généraliste est :

- D'assurer le suivi en partenariat avec le centre de référence et de centre de compétence. Ce suivi comprend aussi le suivi habituel de l'enfant indépendamment du XP en particulier la vaccination qui suit le même calendrier vaccinal que la population générale.
- S'assurer du dépistage des complications en coordination avec le centre national de référence ou un des centres de compétence
- S'assurer la photoprotection absolue des patients atteints, de leurs lieux de vie en particulier l'école

- S'assurer de la bonne prise de la vitamine D indispensable mais fonction de la situation de chacun
- S'assurer de l'absence de carence en vitamine D dans l'entourage familial
- S'assurer du suivi médical de l'entourage
- Participer et s'assurer du soutien psychologique, si nécessaire, de l'enfant et/ou ses proches

Contacts et adresses utiles

Sites coordonnateurs

CRM R FIMARAD

Hôpital Necker,

Service de dermatologie, 149, rue de Sèvres

75015 Paris

Pr Smail Hadj-Rabia

Tél : 01 44 49 43 37

E-mail : dermatologie.hdjmagec.nck@aphp.fr

● **CHU de Bordeaux, Hôpital Saint-André,**

Service de dermatologie, 1 rue Jean Burguet,

33075 Bordeaux Cedex

Pr Marie Beylot-Barry

E-mail : marie.beylot-barry@chu-bordeaux.fr

Secrétariat-Téléphone 05 56 79 49 62 -

Télécopie : 05 65 79 49 75

● **Groupe hospitalier Pellegrin, hôpital des enfants,**

Service de dermatologie pédiatrique, place

Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux

Secrétariat : 05 56 79 49 62

Sites Constitutifs :

● **Hôpital Saint-Louis**, polyclinique de dermatologie, 1 Avenue Claude Vellefaux,

75475 Paris Cedex 10

Pr Annick Barbaud

Tél : 01 42 49 45 41 ou 06 35 42 00 52

Réseau associatif

● **Association Enfants de la lune**

3 rue Corneille, 01200 Bellegarde sur Valserine

Tél : 04 57 05 13 61

Mail : contact@enfantsdelalune.org

<https://enfantsdelalune.org>