

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Xeroderma Pigmentosum** Synthèse

**Filière FIMARAD : Santé Maladies Rares Dermatologiques**

**Septembre 2021**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>4</b>
<b>Préambule.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>6</b>
Définition	6
1.1 Épidémiologie	6
1.2 Mécanismes et classification	7
1.3 Évolution et pronostic	8
1.3.1 Manifestations cutanées	8
1.3.2 Manifestations oculaires	11
1.3.3 Manifestations neurologiques	12
1.3.4 Évaluation endocrinienne	15
1.3.5 Association à des néoplasies internes	15
1.3.6 Pronostic	15
1.3.7 Bilan	16
<b>2 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>16</b>
2.1 Objectifs	16
2.2 Professionnels impliqués	16
2.3 Méthodes diagnostiques	17
2.3.1 Diagnostic clinique	17
2.3.2 Diagnostic moléculaire	18
2.4 Diagnostic différentiel	18
2.5 Annonce du diagnostic	19
2.6 Évaluation initiale	19
2.6.1 XP-C	19
2.6.2 XP-A	19
2.6.3 XP-D et XP-B	20
2.6.4 Autres formes de XP	20
<b>3 Conseil génétique.....</b>	<b>20</b>
<b>4 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>20</b>
4.1 Objectifs	20
4.2 Professionnels impliqués	21
4.3 Prise en charge sociale, éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie	21
4.3.1 Entretien social et accompagnement	21
4.3.2 Éducation thérapeutique	21
4.3.3 Aménagement du mode de vie	22
4.4 La photoprotection	23
4.5 Autres traitements préventifs	24
4.6 Traitements des complications	24
4.6.1 Prise en charge des tumeurs cutanées épithéliales (CE, CBC)	24
▶ La chirurgie	24
▶ La radiothérapie	24
▶ Chimiothérapie	25
▶ Immunothérapie	25
▶ Les traitements topiques	25
▶ Les autres traitements locaux	25
4.6.2 Prise en charge des mélanomes	25
4.6.3 Prise en charge des tumeurs internes	26
4.6.4 Prise en charge des complications ophtalmologiques	27
4.6.5 Prise en charge des complications neurologiques	27

<b>5</b>	<b>Suivi .....</b>	<b>28</b>
5.1	Objectifs	28
5.2	Professionnels impliqués	28
5.3	Rythme des consultations au centre de référence	28
5.4	Contenu des consultations médicales	29
5.4.1	Examen dermatologique	29
5.4.2	Examen neurologique	29
5.4.3	Examen ophtalmologique	29
5.4.4	Surveillance cancérologique	30
5.4.5	Surveillance endocrinienne et gynécologique	30
5.4.6	Examens complémentaires	31
5.5	Consultations paramédicales et éducation thérapeutique	31
5.6	Prise en charge médico-sociale	31
5.6.1	Suivi psychologique	32
5.6.2	Kinésithérapie/ ergothérapie/ psychomotricien / orthophoniste	32
5.7	Attention portée à l'entourage	32
<b>6</b>	<b>Réseau de soin .....</b>	<b>32</b>
<b>7</b>	<b>Réseau associatif .....</b>	<b>34</b>
<b>8</b>	<b>Annexe 1 : recherche documentaire et sélection des articles .....</b>	<b>36</b>
<b>9</b>	<b>Annexe 2 : liste des participants .....</b>	<b>39</b>
<b>10</b>	<b>Annexe 3 : modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire.....</b>	<b>40</b>
<b>11</b>	<b>Annexe 4 : stratégie diagnostique et thérapeutique des lésions cutanées suspectes chez le patient atteint de XP .....</b>	<b>41</b>
<b>12</b>	<b>Annexe 5 : Diagramme décisionnel de prise en charge des tumeurs cutanées .....</b>	<b>43</b>
<b>13</b>	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>45</b>

## 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 traitant<sup>1</sup>, 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.

---

<sup>1</sup>

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

# 1 Introduction

## 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).

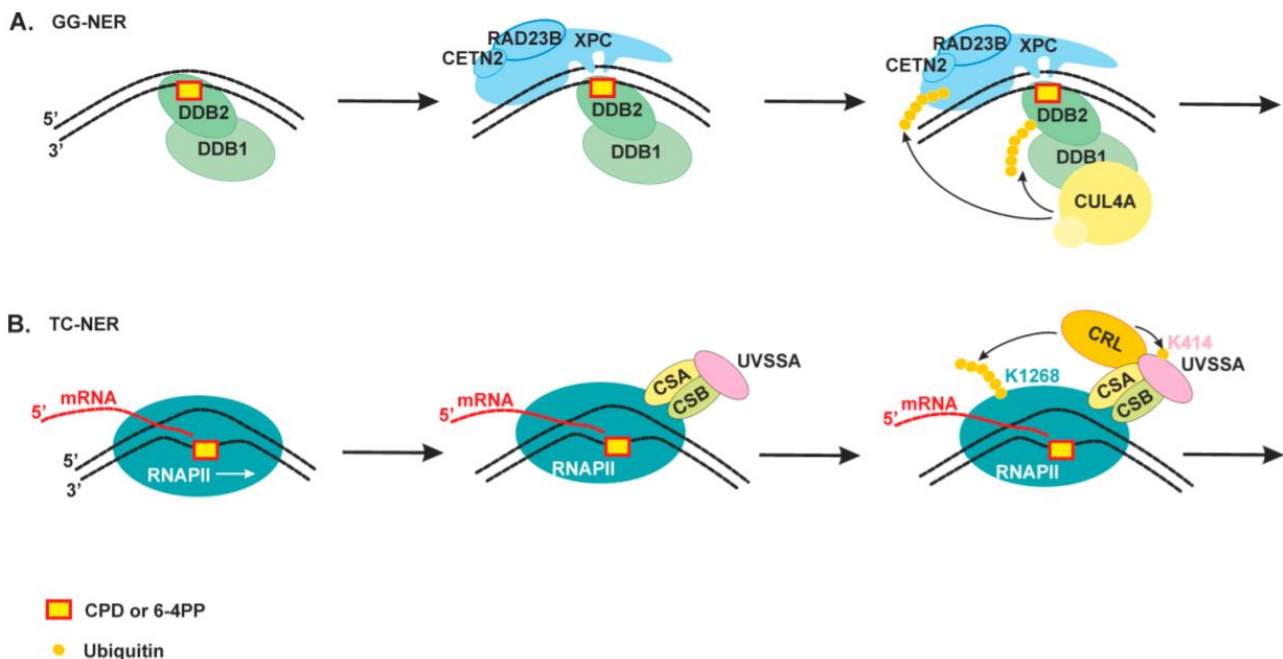
**Tableau A: Prévalence des gènes à l'origine de XP en fonction de l'origine géographique (16)**

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  $\gamma$ . 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 lentignes 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
Lagophthalmie / 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)**

<b>Section 1</b>	<b>Activités de la vie quotidienne</b>		
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	1.11 Audition	0-normale 1-légèrement affectée

	2-moyennement atteint 3-gravement touché 4-impossible		2-moyennement atteinte 3-besoin d'une aide auditive 4-perte auditive totale
<b>Section 2</b>		<b>Fonctions motrices</b>	
2.1 Expressions faciales	0-normales 1-légèrement affectées 2-athétique 3-bave 4-visage masqué	2.4 Réflexes	0-normaux 1-légèrement diminués 2-moderément diminués 3-abolis dans certaines extrémités 4-totalement abolis
2.2 Mouvements involontaires	0-aucun 1-légers ou peu fréquents 2-moderés et intermittents 3-sévères ou continus 4-sévères et continus	2.5 Position debout	0-normale 1-légère difficulté 2-moderément déficitaire 3-besoin d'aide 4-impossible
2.3 Contracture	0 – normale 1 - limitation légère 2 - limitation modérée 3 - limitation marquée 4-contracture dans plusieurs articulations	2.6 Marche	0 – normale 1 - légère difficulté 2 - altération modérée 3 - besoin d'aide 4 - impossible
<b>Section 3</b>		<b>Cognition</b>	
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
<b>Échelle mondiale du handicap</b>			
Handicap global	0- pas de handicap 1-déficiences légères 2-nécessite une assistance partielle 3-difficulté modérée 4-déficiences graves 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

### 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, oncopédiatres, 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 minimale : 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 érythropoïétique	<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</i> , <i>ERCC5</i> , <i>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</i> , <i>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,</i> <i>ERCC2,</i> <i>GTF2H5,</i> <i>MPLKIP,</i> <i>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,</i> <i>ERCC3,</i> <i>ERCC4,</i> <i>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,</i> <i>ERCC8,</i> <i>UVSSA</i>	Photosensibilité modérée, lésions pigmentaires ou lésions du SNC
Syndrome de Rothmund-Thomson	<i>RECQL4,</i> <i>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, poikilodermie, 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**

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**

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](mailto: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  $\leq 3$ ). 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 CO<sub>2</sub>. 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 cm<sup>2</sup>. 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 totale 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 (filles et garçons) à partir de 11 ans avec le vaccin non valent 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 collégalement 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

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 récurrences.

### 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 proposé 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 : maladiesrarescutanees@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](mailto:contact@enfantsdelalune.org)

- Antenne Bordeaux  
Déléguée Régionale : Cassandra GULBERT  
Tel : 06 80 75 04 44  
Mail : [antenne.bordeaux@enfantsdelalune.org](mailto:antenne.bordeaux@enfantsdelalune.org)

- Antenne Nancy  
Déléguée régionale : Hajar HACHEM  
Tel : 06 06 53 40 81  
Mail : [antenne.nancy@enfantsdelalune.org](mailto: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 :

- BDSP, 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.

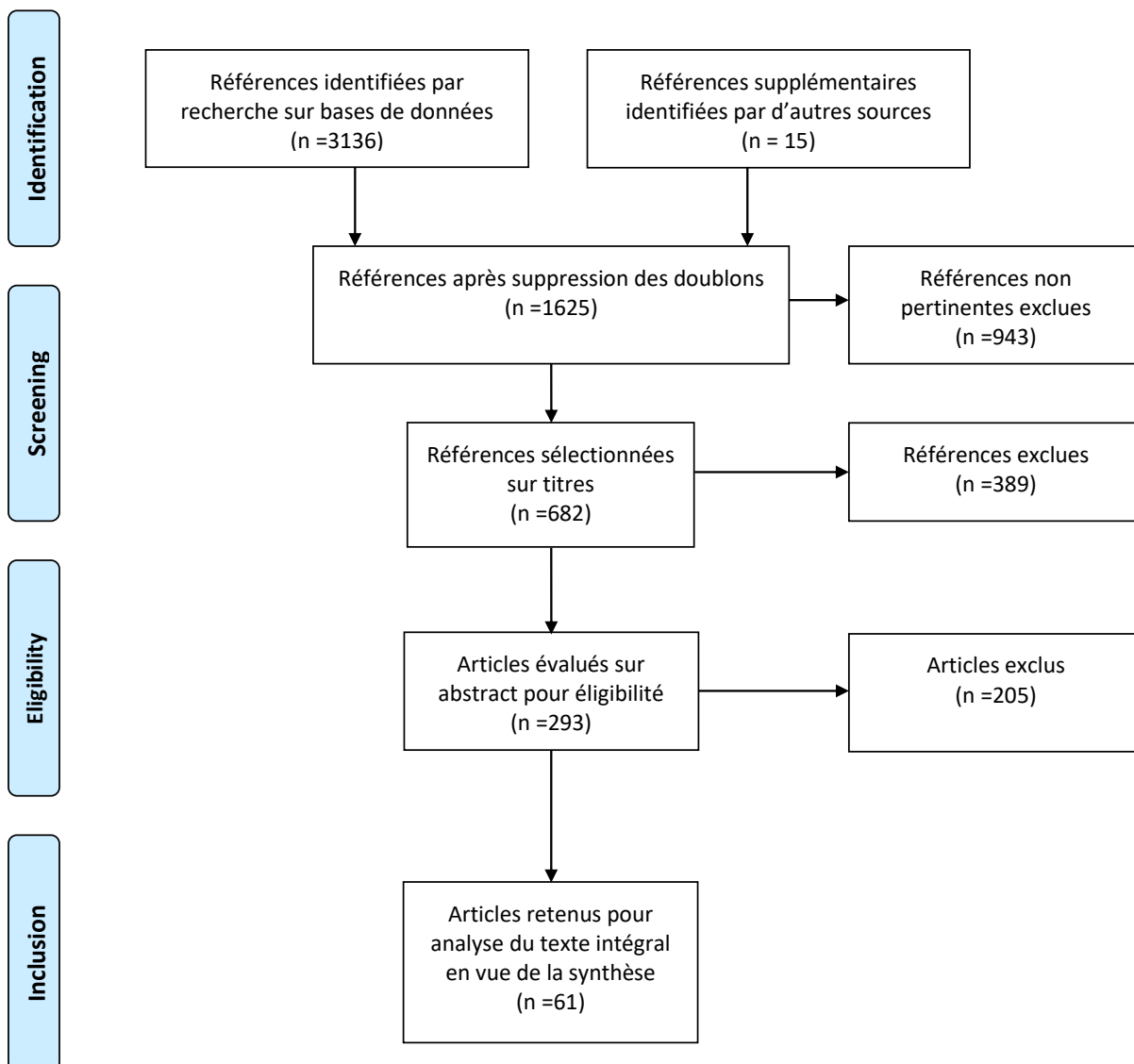
**Langues retenues :** Anglais – Français

### **Méthode et mots clés utilisés :**

Méthode PICO

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

	<b>syndrome COFS</b>	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](http://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 CO<sub>2</sub> 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

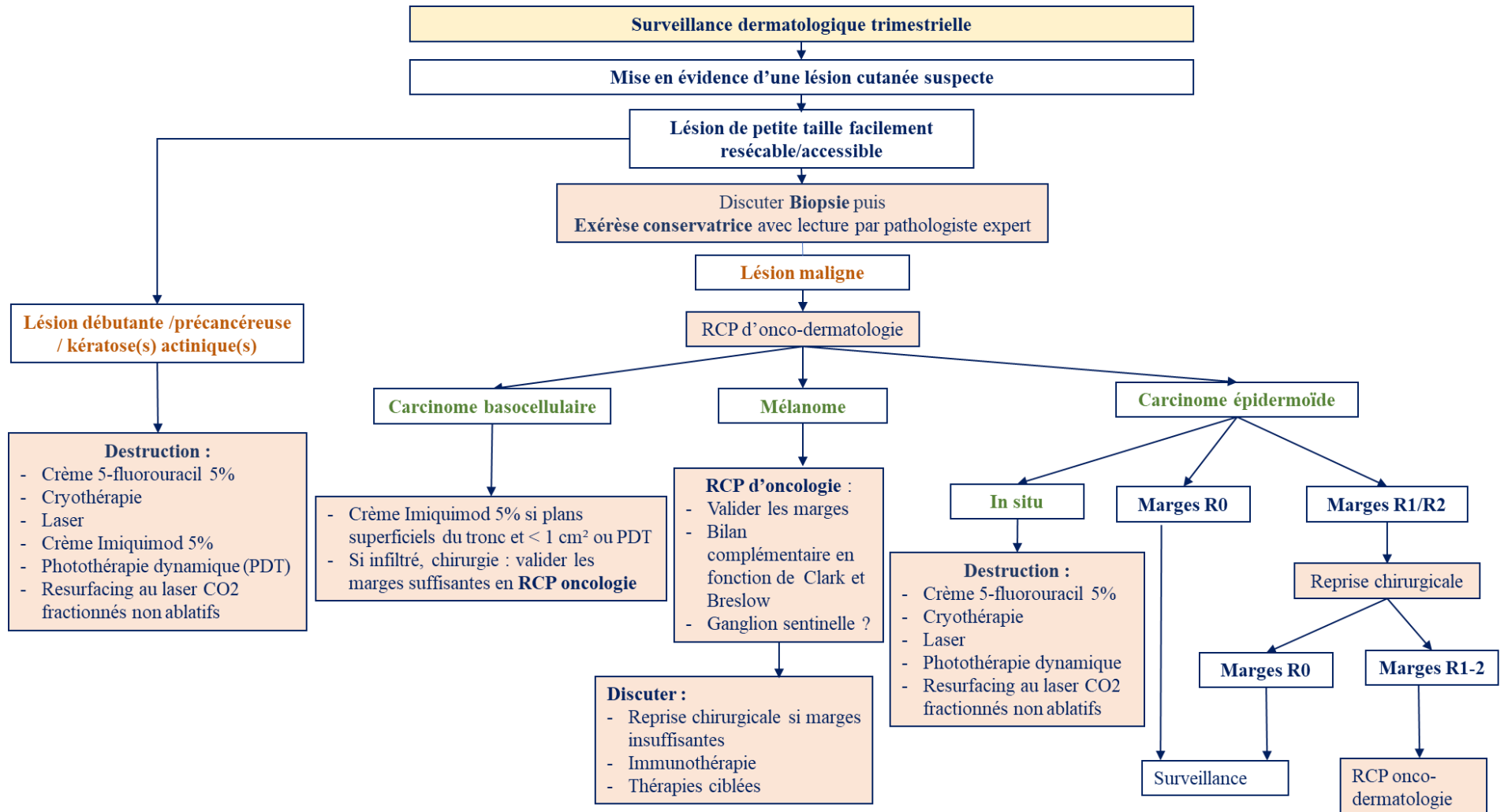
- ⇒ Type superficiel, discuter PDT, Imiquimod, laser CO<sub>2</sub> ou exérèse avec marges à minima
- ⇒ Type nodulaire, infiltrant, sclérodermiforme : exérèse avec marges cliniques de 2 à 4 mm adaptée à la localisation (objectif exérèse histologique complète) et passer le dossier en RCP pour validation 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**

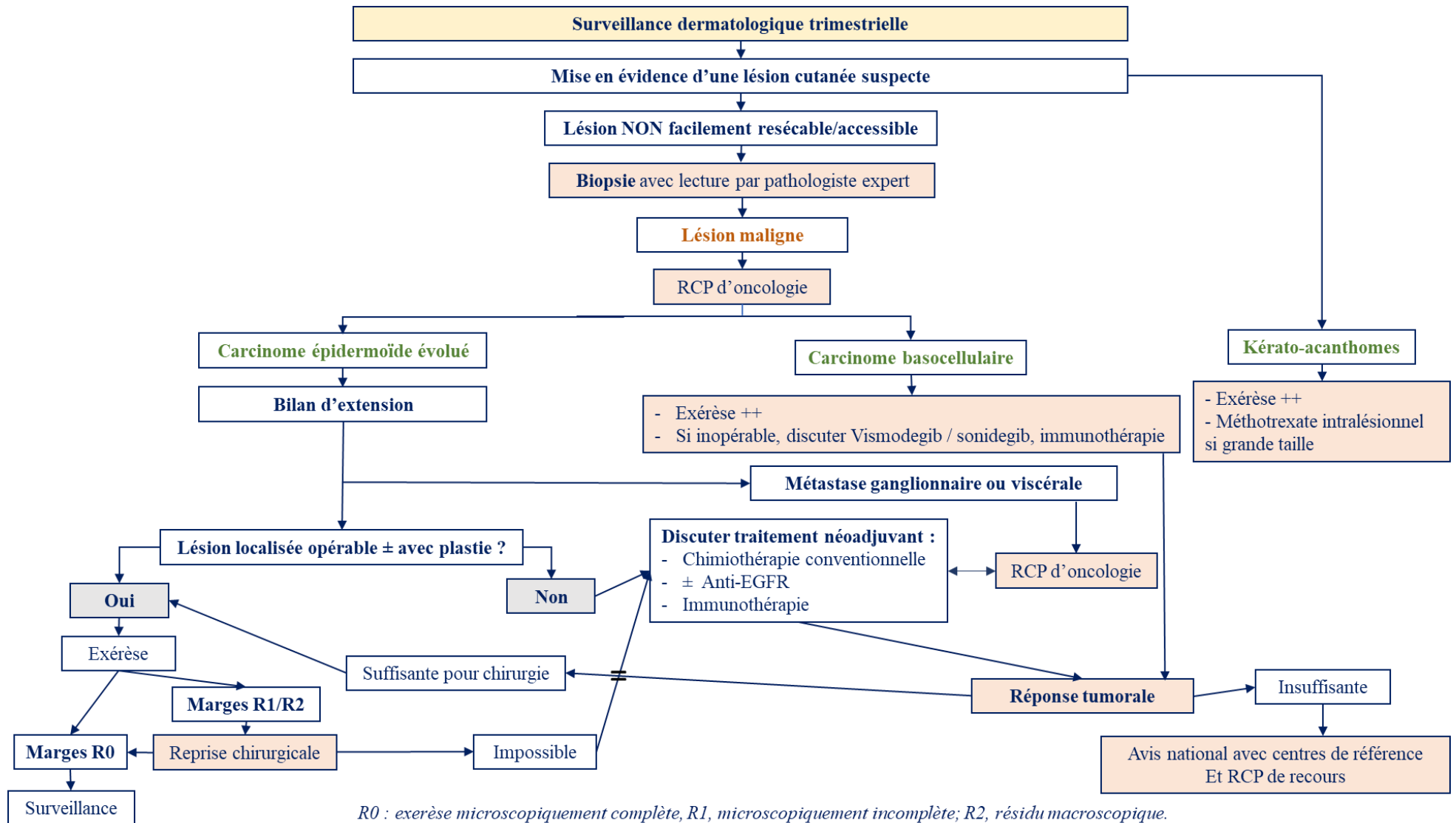
- ⇒ CE in situ : discuter exérèse, cryothérapie, 5FU, PDT, laser CO2 fractionné
- ⇒ CE infiltrant :
  - Exérèse avec marges cliniques de 3 à 5 mm adaptées à la localisation (objectif exérèse histologique complète/reprise si incomplète)
  - Présenter le dossier en RCP pour validation de la prise en charge
  - 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  $\leq 1$  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

**Abréviations :** 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, Litaiem 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, Fassihi 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>