

I Questions flash – Épigénétique et génétique

Les enfants de la lune

→ F. MORICE-PICARD

Service de Dermatologie adulte et pédiatrique,
Centre de référence pour les maladies rares
de la peau,
Hôpital Saint-André et Hôpital des enfants
Pellegrin, BORDEAUX.

Il s'agit d'enfants dont la peau est particulièrement sensible non seulement au rayonnement solaire mais également aux rayons ultraviolets et qui doivent donc s'en protéger. Ils ne sortent que la nuit, d'où leur nom "les enfants de la lune". La pathologie dont souffrent ces enfants a été appelée *xeroderma pigmentosum* par Kaposi en 1870 en raison de la xérose et des troubles pigmentaires observés chez les patients.

■ Physiopathologie

Il s'agit d'une affection génétique extrêmement rare, de transmission autosomique récessive, avec une prévalence variable selon les populations. Elle est caractérisée par une hypersensibilité aux rayons UV liée à un défaut dans le système de réparation de l'ADN. Cette pathologie est hétérogène sur le plan génétique et on connaît 8 gènes associés à la pathologie : *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF*, *XPG* et *XP* variant.

■ Présentation clinique

Sur le plan clinique, ces patients vont développer de façon variable des troubles de la pigmentation qui comportent des lentigines associées à des macules hypopigmentées siégeant sur les zones photoexposées. La photosensibilité, c'est-à-dire la présence d'une réaction anormale après exposition solaire, est variable selon les formes. Une xérose cutanée est également présente. En l'absence de photoprotection, ces patients présentent rapidement des dommages actiniques et vont développer de façon très précoce des cancers cutanés de type mélanome et non mélanome.

Le *xeroderma pigmentosum* n'affecte pas uniquement la peau. En effet, les manifestations ophtalmologiques comportant des kératites avec lésions cornéennes, une photophobie et des tumeurs font partie de la pathologie. Sur le plan neurologique, les patients présentent des symptômes de sévérité variable pouvant comporter un syndrome pyramidal ou cérébelleux, un déficit cognitif progressif, des convulsions ou une surdité de perception. D'autres manifestations ont été rapportées dont le développement de nodules thyroïdiens, un retard statural ainsi que des tumeurs extracutanées.

■ Diagnostic

Le diagnostic est clinique. Les tests fonctionnels *in vitro* réalisés sur des fibroblastes en culture peuvent mettre en évidence le défaut de réparation de l'ADN et ainsi confirmer le diagnostic. Actuellement, l'analyse moléculaire par l'utilisation de panel de séquençage dédié permet d'étudier simultanément les 8 gènes associés au *xeroderma pigmentosum*. L'identification des mutations à l'origine de la pathologie permet de proposer un conseil génétique.

■ Prise en charge

La reconnaissance précoce du diagnostic conduit à mettre en place avec le patient et sa famille les mesures de photoprotection stricte. Elle permet également de limiter le développement des dommages actiniques précoces et des tumeurs cutanées. Ces mesures de photoprotection associent des vêtements protecteurs, des écrans UV domestiques et l'application de produit de protection solaire. Le suivi nécessite un examen dermatologique et ophtalmologique régulier et le traitement de toute lésion suspecte. Le retentissement sur la qualité de vie doit être pris en compte incluant la prise en charge médico-sociale et l'éducation thérapeutique. Les associations de patients jouent un rôle central dans l'accompagnement des patients.

POUR EN SAVOIR PLUS

- FASSHI H, SETHI M, FAWCETT H *et al.* Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016;113:E1236-45.
- PNDS Xeroderma Pigmentosum 2021: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pnds_xp_final_juillet_2007.pdf

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

À quoi servent les analyses génétiques ?

→ F. MORICE-PICARD

Service de Dermatologie adulte et pédiatrique,
Centre de référence pour les maladies rares
de la peau,
Hôpital Saint-André et Hôpital des enfants
Pellegrin, BORDEAUX.

Une analyse génétique, dans la pratique médicale, est l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne. Il peut s'agir d'une étude ciblée sur un ou plusieurs gènes ou d'une étude plus large selon les circonstances.

Prescription des tests génétiques

Les analyses génétiques peuvent être proposées au terme d'une consultation de génétique médicale. Ces analyses ont pour objectifs d'établir un diagnostic et de proposer un conseil génétique. La consultation de génétique comprend le recueil soigneux de l'arbre généalogique, des antécédents familiaux et des éléments cliniques et paracliniques concernant le patient, permettant d'orienter le diagnostic et ainsi les investigations.

La prescription de ces tests est réglementée. Toute prescription d'analyse génétique doit s'accompagner d'un consentement signé par le patient et le

médecin prescripteur, en accord avec la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (titre 1^{er} : “Examen des caractéristiques à des fins médicales”, article 2). L’analyse génétique, ses limites et ses conséquences potentielles doivent être abordées avec le patient. Le diagnostic d’une pathologie génétique chez un patient peut avoir un retentissement sur l’ensemble de la famille. L’information de la parentèle est nécessaire.

■ Conseil génétique

1. Diagnostic prénatal

L’intérêt principal des analyses génétiques est lié à leur implication pour le conseil génétique qui peut être proposé aux familles. Un diagnostic prénatal peut être proposé à un couple à risque de donner naissance à un enfant porteur d’une affection héréditaire sévère. Le diagnostic prénatal est régi par le Code de la santé publique (article L.2213-1).

2. Diagnostic présymptomatique

Un diagnostic aux apparentés à risque ou un diagnostic présymptomatique est proposé selon les situations. Dans ces situations de dépistage, la demande d’analyse génétique est validée au cours d’une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le patient, s’il souhaite faire un diagnostic présymptomatique, est accompagné par des médecins spécialistes et psychologues au cours de différentes consultations.

■ Tests génétiques et traitements ciblés

L’identification des bases moléculaires d’une maladie génétique chez un patient permet de proposer un traitement adapté. La variation d’un gène peut entraîner la fabrication d’une protéine dont la fonction est altérée. Des traitements ciblés comme les inhibiteurs de la voie mTOR (sirolimus, évérolimus) permettent de

limiter les effets des mutations des gènes *TSC1* et *TSC2* responsables de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

La maladie de Fabry est une affection lysosomale liée à l’X et associée à des mutations du gène de l’alpha-galactosidase. Le traitement repose sur une enzymothérapie substitutive. Certaines mutations sont responsables d’un défaut d’assemblage au niveau du réticulum endoplasmique aboutissant à l’accumulation de la protéine mutante. Il a été montré qu’un traitement comme le migalastat restaurait la maturation et l’assemblage de la protéine mutée, évitant son accumulation. Ce traitement est uniquement efficace sur certaines mutations et la caractérisation moléculaire est nécessaire pour choisir le traitement adapté au patient.

POUR EN SAVOIR PLUS

- FASSIHI H, EADY RJ, MELLERIO JE *et al.* Prenatal diagnosis for severe inherited skin disorders: 25 years’ experience. *Br J Dermatol*, 2006;154:106-113.
- McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*, 2019; 79:543-554.
- Schaffer JV. Molecular diagnostics in genodermatoses. *Semin Cutan Med Surg*, 2012;31:211-220.
- Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: from tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. *Epilepsia*, 2010;51:27-36.

L’auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Nævus de l’enfant : quelle prise en charge aujourd’hui ?

→ O. BOCCARA

Service de Dermatologie, Hôpital Necker, PARIS.

Les nævus sont des lésions cutanées, parfois muqueuses, faites de l’ac-

mulation de mélanocytes de manière localisée dans la peau. Ce sont des lésions bénignes. Les nævus acquis apparaissent et se développent de façon physiologique pendant l’enfance. Ils seront plus nombreux sur peau claire et en cas d’expositions solaires précoces. Ils sont de petite taille, mesurant quelques millimètres en règle générale, dépassant rarement 1 centimètre de grand axe.

Les nævus peuvent être présents à la naissance : ce sont les nævus congénitaux, observés chez environ 1 % des nouveau-nés. Dans cette situation, ils peuvent être de taille très variable, de quelques millimètres à plusieurs dizaines de centimètres, unique ou multiples quelle que soit leur taille.

Chez l’adulte, les nævus sont volontiers surveillés ou régulièrement examinés car ils peuvent être difficiles à discerner d’un mélanome, prolifération mélanocytaire maligne nécessitant une prise en charge la plus précoce possible. En revanche, la survenue d’un mélanome chez l’enfant reste un événement exceptionnel [1, 2]. S’il existe bien un risque accru de mélanome chez les enfants porteurs de nævus congénital, celui-ci est corrélé à la sévérité du nævus, en termes de nombre et de taille, et reste faible – autour de 1 à 2 % – dans les présentations les plus sévères [3]. Ces situations sont aussi caractérisées par le risque d’atteinte systémique et en particulier neurologique [4]. Enfin, en fonction de l’étendue de la topographie et de la couleur des lésions, la problématique esthétique peut être majeure.

Ainsi, chez l’enfant, les nævus acquis ou congénitaux de taille petite et moyenne ne présentent pas de risque particulier et ne nécessitent donc pas de surveillance systématique. Il n’y a pas d’indication non plus à procéder de manière systématique à l’exérèse des nævus congénitaux. Cependant, si une lésion est jugée suspecte à l’examen clinique, elle sera retirée en vue d’une analyse histologique. Cette situation est souvent celle

I Questions flash – Épigénétique et génétique

du naevus de Spitz, lésion de croissance rapide très souvent inquiétante cliniquement. La lecture de l'histologie sera faite au mieux par un pathologiste expérimenté dans les lésions mélanocytaires de l'enfant.

Les patients atteints de naevus multiples et/ou de grande ou très grande taille seront pris en charge de façon multidisciplinaire (dermatologue, pédiatre, chirurgien plasticien, psychologue) depuis leur naissance. Le suivi permet de dépister les éventuelles complications médicales dermatologiques, neurologiques et de développement, et psychosociales. Il

permet aussi de répondre au mieux et de guider la demande d'amélioration esthétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. RÉGUERRE Y, VITTAZ M, ORBACH D *et al.* Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents treated in pediatric oncology units. *Pediatr Blood Cancer*, 2016;63:1922-1927.
2. HAWRYLUK EB, MOUSTAFA D, BARTENSTEIN D *et al.* A Retrospective Multicenter Study of Fatal Pediatric Melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1274-1281.
3. WAELCHLI R, AYLETT SE, ATHERTON D *et al.* Classification of neurological

abnormalities in children with congenital melanocytic naevus syndrome identifies magnetic resonance imaging as the best predictor of clinical outcome. *Br J Dermatol*, 2015;173:739-750.

4. VOUREC'H-JOURDAIN M, MARTIN L, BARBAROT S *et al.* Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:493-498.e1-14.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.