

Le dossier – Photodermatoses de l'enfant

Les génophotodermatoses

RÉSUMÉ : Les génophotodermatoses sont un groupe d'affections d'origine génétique, d'expression principalement cutanée et qui sont toutes caractérisées par une sensibilité anormale au rayonnement solaire.

On différencie plusieurs entités selon l'anomalie génétique.

Les troubles de la réparation de l'ADN avec, au premier rang, le *xeroderma pigmentosum* (XP) et ses multiples sous-types cliniques et génétiques. Les poikilodermies congénitales : Cockayne, Bloom et Rothmund Thomson qui sont génétiquement proches des XP. Enfin, les trichothiodystrophies qui se caractérisent par des anomalies des cheveux.

Le deuxième groupe correspond à des photosensibilités congénitales : porphyrie et anomalie du métabolisme du tryptophane.

Le troisième groupe correspond aux albinismes dans lesquels la photosensibilité est liée à un défaut de synthèse de mélanine.



C. BEDANE

Service de Dermatologie, CHU de DIJON.

Les génophotodermatoses regroupent un ensemble de maladies d'origine génétique, caractérisées par une sensibilité majeure au rayonnement solaire [1].

Le groupe des troubles de la réparation de l'ADN

1. Le *xeroderma pigmentosum* (fig. 1)

Il se caractérise par une sensibilité anormale aux UV par déficit des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN (mutations de CC >> TT). La transmission est autosomique récessive.

Les mutations touchent des gènes-clés des proto-oncogènes, des gènes supprimeurs de tumeurs (protéine p53). Différents sous-groupes de XP ont été décrits avec, en commun, un tableau de vieillissement cutané et l'apparition précoce de tumeurs.

Aspects cliniques [2] : l'incidence annuelle du XP est de 1 : 250 000



Fig. 1 : Xeroderma pigmentosum : lentigines diffuses chez un garçon de 7 ans.

sans prédominance de sexe. Les lésions photodistribuées apparaissent dès les premières années de vie. La face est atteinte en priorité avec des éléments érythémato-vésiculeux, laissant la place à une pigmentation séquellaire qui conduit à un

Le dossier – Photodermatoses de l'enfant

XP groupe de complémentation	Gène impliqué	Protéine cible/ impliquée	Phénotype clinique Photosensibilité (PS)
Type A	XPA	Détection précoce ADN lésé	PS +++/cancers
Type B	ERCC-3	Hélicase	Sd De Cockayne PS ++
Type C	XPC	Détection précoce ADN lésé	PS ++
Type D	ERCC-2	Hélicase	PS ++
Type E	XPE	Détection précoce ADN lésé	PS +
Type F	ERCC-4	Exonucléase 5'	PS +
Type G	ERCC-5	Exonucléase 3'	PS ++
Variant	XPV	ADN Polymérase (POHL)	Tardif PS+

Tableau 1: Détermination de l'anomalie génétique.

état poïkilodermique. Des kératoses actiniques surviennent très tôt et vont conduire à des carcinomes basocellulaires et épidermoïdes et vont conditionner le mauvais pronostic du XP avec la survenue possible de mélanomes. Des atteintes muqueuses sont aussi observées (chéilites et conjonctivites). Une atteinte neurologique est également possible avec épilepsie et retard mental (syndrome de De Sanctis et Cacchione).

Les groupes de complémentation du XP déterminent certains aspects cliniques. On observe une photosensibilité sévère dans les groupes A et B et les carcinomes cutanés sont plus précoces dans le groupe A [3].

Il existe une forme tardive modérée, le XP variant encore appelé xerodermoïde, caractérisé par une photosensibilité moins marquée avec des kératoses et des lentigos qui se développent plus tard au cours de la vie. La survenue de carcinomes cutanés est rare avant 40 ans.

Le diagnostic biologique du XP se fait en trois étapes [4]:

- 1^{re} étape: mise en évidence d'une excision réparation de l'ADN anormale sur les lymphocytes sanguins. Le taux varie selon le groupe de complémentation, majeur dans le groupe A alors qu'il est normal dans le groupe variant;
- 2^e étape: détermination du groupe de complémentation. Sept groupes de complémentation classés de A à G définissent les anomalies de réparation pré-réplicative

alors que le groupe variant correspond à des anomalies post-réplicatives; – 3^e étape: détermination de l'anomalie génétique (**tableau 1**).

Le XP résulte d'une altération des gènes codant les protéines du système d'excision, réparation de nucléotides de l'ADN ou NER (*Nucleotide excision repair*).

Le XPV code lui une protéine (POHL) impliquée dans la réplication de l'ADN.

Toutes les formes de XP doivent bénéficier d'une photoprotection la plus stricte possible (**fig. 2**). Cela est difficile à mettre en œuvre dans les pays en voie de développement où l'affection est plus fréquente du fait d'une consanguinité plus répandue. Les caroténoïdes oraux, des rétinoïdes, ont été proposés pour réduire le risque d'apparition de cancers ainsi que des topiques à base d'antioxydants (superoxyde dismutase). L'avenir repose



Fig. 2: XP sensibilité solaire extrême.

sur la thérapie génique (greffe de kératinocytes autologues après correction du gène déficient) [5].

2. Le syndrome de sensibilité aux UV

Proche du XP, il se caractérise par une photosensibilité modérée, associée à des troubles de la pigmentation, des éphélides ou une hypopigmentation ainsi que des télangiectasies et des anomalies neurologiques.

Les personnes atteintes du syndrome de sensibilité aux UV ne courent pas un risque accru de développer des cancers cutanés par rapport à la population générale [6].

Les mutations des gènes *ERCC6*, *ERCC8* ou *UVSSA* conduisent à la production de protéines anormales ou à la perte de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN endommagé.

3. Les poïkilodermies congénitales

- **Le syndrome de COCKAYNE** se caractérise par une poïkilodermie congénitale. Les signes cliniques se développent dans la première année de vie et associent une photosensibilité cutanée responsable de la poïkilodermie mais sans évolution vers des carcinomes. Il existe une dysmorphie faciale (faciès de Mickey) associée à diverses anomalies neurologiques avec un retard intellectuel et une dégénérescence rétinienne pigmentaire conduisant à une cécité [7].

La transmission du syndrome de Cockayne est autosomique récessive.

Le défaut de réparation de l'ADN est hétérogène et porte sur des gènes activement transcrits.

La photoprotection est indispensable, doit être précoce et implique une protection oculaire.

Trois groupes de complémentation sont définis et résumés dans le **tableau II**.

Le dossier – Photodermatoses de l'enfant

Sd Cokayne	Gène	Protéine	Clinique
Groupe A	CSA/Chr 5	Complexe TFIIH	
Groupe B	ERCC-6	Transcription	
Groupe C	ERCC-3	Transcription	XP Groupe B

Tableau II : Les trois groupes de complémentation.

● **Le syndrome de Bloom** est une poikilodermie congénitale rare, associant une photosensibilité importante qui se manifeste par un érythème télangiectasique du visage qui est dysmorphique (nez long avec dolichocéphalie) (**fig. 3**). Un déficit immunitaire est associé. La transmission est autosomique récessive. Le risque est le développement de cancers digestifs et d'hémopathies.

Les mutations concernent le gène *BLM* qui code pour une hélicase du groupe RecQ [10].



Fig. 3 : Syndrome de Bloom, photosensibilité et lentignes profondes chez une petite fille de 4 ans.

● **Le syndrome de Rothmund-Thomson** est une poikilodermie congénitale caractérisée par érythème télangiectasique étendu des joues au front et liée à une photosensibilité. Des onychodystrophies et une hypotrichose sont associées. La photoprotection cutanée et oculaire est indispensable pour limiter l'extension de l'atteinte cutanée et le risque de cataracte. Il existe un défaut de réparation des lésions UV-induites, lié à des mutations de l'hélicase RecQ4 [11].

Le pronostic est assez bon sans risque vital à long terme.

4. Les trichothiodystrophies

Ils correspondent à un groupe d'affections variées qui concernent les structures neuro-ectodermiques [8].

Toutes les trichothiodystrophies se caractérisent par une dystrophie pileaire avec des cheveux cassants (*B*, *brittle hair*) et qui se raréfient avec l'âge. L'examen en lumière polarisée confirme l'aspect tigré régulier de la dystrophie de Vera Price, lié à un déficit d'acides aminés soufrés.

Les acronymes PIBIDS et IBIDS correspondent à diverses anomalies cliniques associées : la photosensibilité (*P*) présente, dans plus de 50 % des cas, un aspect d'ichtyose congénitale (*I*), un retard intellectuel (*I*) et staturo-pondéral (*S*), une surdité (*D*).

La transmission est autosomique récessive. La photosensibilité est due à une anomalie de la réparation des lésions UV induites de l'ADN. Il existe, là encore, trois groupes de complémentation génétique. Deux groupes (B-C) ont des anomalies génétiques proches des groupes B et D du XP.

Les trichothiodystrophies sont ainsi liées à des anomalies de transcription du complexe TFIIH dont le rôle est un facteur d'initiation de la transcription, mais qui est également impliqué dans la réparation par excision de nucléotides de l'ADN (NER), pour l'ouverture de la double hélice d'ADN au niveau d'une lésion et le recrutement d'autres facteurs de réparation [9].

Ces différentes entités sont compatibles avec une vie presque normale. La photo-

protection est, là encore, indispensable. Le pronostic de ces syndromes est essentiellement conditionné par l'atteinte neurologique.

Le groupe des photosensibilités congénitales

1. La protoporphyririe érythropoïétique

C'est une porphyrie d'origine génétique transmise sur le mode autosomique dominant. L'anomalie enzymatique du métabolisme des porphyrines est un déficit de la ferrochélatase.

Le tableau est celui d'un enfant qui présente une intolérance absolue à l'exposition solaire avec la survenue de rashes érythémato-œdémateux (**fig. 4**). Une évolution purpurique est possible avec la survenue de cicatrices atrophiques. Une cholestase liée à l'accumulation de porphyrines non dégradées peut s'observer [12].

La photoprotection et la prise orale de B-caroténoïde sont indiquées pour limiter la fréquence des crises.

2. La maladie de Hartnup

Elle est due à une carence d'absorption du tryptophane qui conduit à un déficit de synthèse de nicotinamide et de séro-



Fig. 4 : Protoporphyririe érythropoïétique; coup de soleil douloureux.

tonine. Cela induit une carence en acide nicotinique (vitamine PP) et une accumulation de chromophores anormaux. La transmission se fait selon un mode autosomique récessif. Les poussées de la maladie, caractérisée par une photosensibilité, aboutissent à un érythème squameux puis à une pigmentation grisâtre qui réalise un érythème pella-groïde [13].

■ Le groupe des albinismes

Les albinismes sont secondaires à un déficit de synthèse de la mélanine.

Les albinismes oculo-cutanés correspondent à plusieurs formes cliniques différentes, toutes de transmission autosomique récessive. On observe un défaut de synthèse ou de transfert de la mélanine responsable d'une hypopigmentation cutanée et oculaire (fig. 5).

La photosensibilité et le risque d'apparition de tumeurs cutanées sont élevés. L'association à des anomalies de plaquettes ou un déficit immunitaire

définissent des syndromes rares (syndromes de Hermansky-Pudlak, Griscelli-Prunieras, Chediak-Higashi) [14].

L'albinisme de type 1 est lié à des mutations directes du gène de la tyrosinase, dont la fonction est déficitaire.

L'albinisme de type 2 est plus fréquent. L'activité de la tyrosinase est normale. Les mutations concernent des gènes impliqués dans le transport des mélanosomes et de la tyrosine.

L'albinisme de type 3, est lié à des anomalies des protéines impliquées dans la synthèse de la mélanine [15].

La prise en charge de ces patients est donc complexe, nécessitant des mesures de photoprotection strictes et une surveillance étroite de la peau exposée du fait du surrisque de tumeurs malignes.

BIBLIOGRAPHIE

1. MC GREGOR WG. DNA repair, DNA replication, and UV mutagenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999;4:1-5.
2. ARESE JE, HENRY F, PIERRARD GE. Génophotodermatoses. *Rev Med Liege*, 2005;60:66-70.
3. CLEAVER JE. Common pathways for ultraviolet skin carcinogenesis in the repair and replication defective groups of xeroderma pigmentosum. *J Dermatol Sci*, 2000;23:1-11.
4. LEHMANN AR, FASSIHI H. Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *DNA Repair*, 2020;93:102907.
5. MORIWAKI S, KANDA F, HAYASHI M *et al*. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *J Dermatol*, 2017; 44:1087-1096.
6. TEIXEIRA VESSONI A, CHAVES C, GUERRA C *et al*. Cockayne Syndrome: The many

challenges and approaches to understand a multifaceted disease. *Genet Mol Biol*, 2020;43

7. JONES P, LUCOCK M, SCARLETT CJ *et al*. Environmental UVR levels and skin pigmentation gene variants associated with folate and homocysteine levels in an elderly cohort. *Int J Environ Res Public Health*, 2020;17: 1545.
8. ITIN PH, SARASIN A, PITTELKOW MR. Trichothiodystrophy : update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Am Acad Dermatol*, 2001;44:891-920.
9. TRABOULSI H, DAVOLI S, CATEZ P *et al*. Dynamic Partnership between TFIID, PGC-1α and SIRT1 Is Impaired in Trichothiodystrophy. *PLoS Genet*, 2014;10:e1004732.
10. SUBRAMANIAN V, RODEMOYER B, SHASTRI V *et al*. Bloom syndrome DNA helicase deficiency is associated with oxidative stress and mitochondrial network changes. *Sci Rep*, 2021;11:2157.
11. MARTINS D, DI LAZZARO FILHO R, ROMEO BERTOLA D *et al*. Rothmund-Thomson syndrome, a disorder far from solved. *Front Aging*, 2023;4:1296409.
12. ERWIN AL, DESNICK RJ. Congenital erythropoietic porphyria: recent advances. *Mol Genet Metab*, 2019;128:288-297.
13. GALADARI E, HADI S, SABARINATHAN K. Hartnup's disease. *Ira J Dermatol*, 1993;32:90.
14. POWER B, FERREIRA CR, CHEN D *et al*. Hermansky-Pudlak syndrome and oculocutaneous albinism in Chinese children with pigmentation defects and easy bruising. *Orphanet J Rare Dis*, 2019;14:52.
15. FOURNIER H, HASDENTEUFEL M, GARROUTEIGT C *et al*. The experience of albinism in France: a qualitative study on dyads of parents and their adult child with albinism. *BMC Med*, 2024;22:40.

Figures 1 à 4 : Collection H. Adamski, Rennes.
Figure 5 : Collection P. Thomas, Lille.



Fig. 5 : Albinisme/kératoses pré-épithéliomateuses profondes chez un jeune africain.

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