

Le *xeroderma pigmentosum* et ses manifestations oculaires

À propos du premier cas camerounais

M. Moussala (1,2), F. Behar-Cohen (2), F. D'Hermies (2), A.-C. Bisseck (1), G. Renard (2)

(1) Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I, Yaoundé, Cameroun.

(2) Service D'Ophthalmologie, Hôtel Dieu De Paris, 1, Place du Parvis Notre Dame, 75181 Paris Cedex 04.

Correspondance : G. Renard, à l'adresse ci-dessus.

Reçu le 30 septembre 1999. Accepté le 15 octobre 1999.

Ocular findings in xeroderma pigmentosum: the first Cameroonian case

M. Moussala, F. Behar-Cohen, F. D'Hermies, A.-C. Bisseck, G. Renard

J. Fr. Ophthalmol., 2000; 23, 4: 369-374

We report a case of xeroderma pigmentosum in a 9-year-old black Cameroonian boy. The diagnosis was based on typical clinical presentation of the disease: cutaneous atrophy, hyperpigmented macules, and areas of depigmentation on sun exposed regions of the skin. Multiple tumoral lesions were localized on the head. Ocular findings were also present: conjunctival hyperemia, peripheral corneal opacification. Excision of the tumors and photoprotection was proposed for this patient.

The role of tribal black African marriage traditions in disease transmission is discussed.

Key-words: xeroderma pigmentosum, eye, carcinoma, skin, black Africans, Cameroon (Africa).

Le *xeroderma pigmentosum* et ses manifestations oculaires

Les auteurs décrivent un cas de *xeroderma pigmentosum* chez un patient noir camerounais mâle de 9 ans. Le diagnostic était basé sur le tableau clinique typique : atrophie cutanée, macules hyperpigmentées et foyers de dépigmentation sur les régions cutanées exposées à un intense rayonnement solaire. Des lésions évoquant des tumeurs ont été notées sur le cuir chevelu. Les manifestations oculaires ont été remarquées: hyperhémie conjonctivale, opacification modérée de la périphérie cornéenne. L'ablation des formations tumorales et une photoprotection ont été proposées au malade.

Le rôle des traditions de mariage dans certaines tribus d'Afrique noire dans la transmission de la maladie est discuté.

Mots-clés : *Xeroderma pigmentosum*, œil, carcinoma, peau, race noire, Cameroun (Afrique).

Abréviations

XP : *Xeroderma pigmentosum*

EU : États-Unis

ADN : Acide désoxyribonucléique

CE : Carcinome épidermoïde

CBC : Carcinome baso-cellulaire

INTRODUCTION

Le *xeroderma pigmentosum* (XP) est une maladie génétique rare, transmise sur le mode autosomique récessif et caractérisée cliniquement par une photosensibilité cutanée extrême, des anomalies pigmentaires de la peau exposée au soleil, un risque accru du développement des cancers de la peau, et des atteintes ophtalmiques et neurologiques [1]. L'affection a été décrite pour la première fois en 1870 par M. Kaposi [2].

Le XP est lié à un défaut des enzymes impliquées dans la réparation des effets oncogènes de l'exposition aux ultraviolets [3-5].

L'affection se rencontre dans le monde entier, dans toutes les ethnies et races. Sa prévalence est relativement plus élevée au Moyen-Orient et au Japon [6]. Des cas sporadiques ont été décrits en milieu tropical noir africain [7-12]. En Afrique noire francophone, nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'un cas rapporté au Sénégal [13].

Notre observation constitue la première du genre au Cameroun. Les difficultés diagnostiques, la sévérité et le caractère typique des atteintes cutanées, et les manifestations oculaires sont soulignées.

OBSERVATION

Le patient Ng.E., de sexe masculin, âgé de 9 ans est envoyé par son dermatologue en consultation ophtalmologique à l'Hôpital Central de Yaoundé. Le malade se plaint de photophobie.

Il s'agissait d'un malade issu d'une famille de trois enfants dont les parents et les deux sœurs étaient indemnes de toute affection dermatologique. Les parents n'étaient pas cousins, mais provenaient du même clan.

L'enfant ne comportait pas d'anomalies cutanées à la naissance. Des lésions pigmentées sur la peau exposée au soleil sont apparues dès les premiers mois de la vie. Le diagnostic de XP ne put être posé malgré de multiples consultations. Ce diagnostic fut effectué par le dermatologiste quelques jours avant l'examen ophtalmologique à neuf ans.

La peau des paupières, de la face, du cou, et du tronc présentait par endroits des tâches pigmentées alternant avec des zones de dépigmentation (*fig. 1* et *2*). Un aspect érosif était retrouvé sur la peau du nez et la muqueuse labiale inférieure. Le cuir chevelu était siège de lésions similaires à celles observées sur la face, mais plus marquées (multiples macules hyperpigmentées), avec la présence de cinq lésions d'allure tumorale (certaines ulcérées, d'autres croûteuses) (*fig. 3*). On ne palpait pas d'adénopathies prétraagiennes, sous-angulo-maxillaires, ni cervicales. L'on constatait par ailleurs des troubles de pigmentation au niveau de la peau cervicale et de la partie haute du tronc (*fig. 2*). Des phénomènes d'atrophie cutanée étaient notés à l'avant bras gauche (*fig. 4*). L'examen neurologique était normal. Le patient ne s'est jamais présenté pour les biopsies prévues, ce qui nous a empêché toute étude histologique.

Sur le plan ophtalmologique, l'acuité visuelle était de 2 /10 (non améliorable) aux deux yeux. La biomicroscopie du segment antérieur mettait en évidence une hyperhémie conjonctivale légère avec opacification cornéenne sous-épithéliale marquée en périphérie (*fig. 5*). Le reste de l'examen ophtalmologique y compris fond d'œil et tension oculaire était normal.

Une protection solaire, un collyre associant chlorexidine et neosynéphrine (1 goutte 5 fois par jour aux deux yeux) et l'ablation des tumeurs du cuir chevelu furent proposés au malade dès la première consultation.

COMMENTAIRES

Le diagnostic de XP est avant tout clinique et repose sur la mise en évidence de lésions de sévérité variable (troubles de la pigmentation, atteintes trophiques, tumeurs), sur les parties cutanées exposées à un intense rayonnement solaire. L'absence de résultats biopsiques ne nous semble donc pas être un argument contre le diagnostic de XP chez notre patient, vu le caractère typique de la présentation clinique. La présence de lésions trophiques, pigmentaires et tumorales cutanées, ainsi que leur distribution sont suffisantes pour porter le diagnostic de cette affection dans notre observation.

Le XP est une maladie ubiquitaire. Sa fréquence varie de 1/1 000 000 en Europe et aux États-Unis (USA), à 1/100 000 au Moyen-Orient et au Japon [3]. Son incidence serait très élevée en Lybie [14]. La maladie est supposée être fréquente dans les communautés israéliennes et musulmanes, du fait du nombre élevé de mariages consanguins [15].

Comme l'expose fort justement L.M. Bechelli, « Gérodermatose rare parmi les blancs, le XP semble encore plus rare chez les noirs » [16]. Des observations isolées ont été faites chez les afro-américains [15-17]. Bouzamel et coll. ont décrit un cas clinique en France, chez un enfant issu de parents cousins germains mauritaniens noirs, en association avec un syndrome de Cockayne (hérédité autosomique récessive, nanisme cachectique, grande sensibilité au soleil, encéphalopathie) [18]. Pendant une durée de 14 ans, cinq observations ont été effectuées à Mayotte, où les populations sont le résultat d'un métissage entre bantous, malgaches côtiers et chiraziens originaires du golfe arabo-persique [19].

Les cas cliniques rapportés en milieu tropical noir africain sont surtout issus des pays anglophones. En 1938, Loewenthal et coll. mirent en évidence trois cas chez des tribus ougandaises d'origine nilotique [7]. Six cas ont été décrits dans une famille royale bantoue sud-africaine [8]. Dans ce pays, la fréquence de l'affection en consultation dermatologique pour les noirs est estimée à 2 cas pour 10 000 consultants [12]. Dans les services de dermatologie du Kenya, on a recensé 2 cas pour 3 168 patients consultés de 1968 à 1967 [10]. Au Nigéria, un seul cas de XP a été mis en évidence dans le service de dermatologie du CHU de Lagos sur une période de 10 ans [20]. Notre observation constitue probablement la première description du XP en Afrique centrale. Mais, en dépit de toutes les données obtenues exclusivement en milieu hospitalier, il n'existe pas d'études approfondies et définitives permettant d'affirmer avec certitude que le XP est relativement plus rare chez les populations de race noire.

Cette maladie se transmet sur le mode autosomique récessif. La consanguinité et les liens de parenté entre



Figure 1 : Présence de macules hyperpigmentées sur la face, alternant avec de larges foyers de dépigmentation. Un aspect érosif est individualisable sur la peau du nez et labiale.

Figure 2 : Prédominance des lésions sur la peau exposée à un intense rayonnement solaire. Macules hyperpigmentées présentes sur le crâne.

Figure 3 : Aspect évocateur de tumeurs multiples (cinq) du cuir chevelu. L'on remarque sur ces lésions des ulcérations et des croûtes.

Figure 4 : Atrophie cutanée identifiable à l'avant- bras gauche.

Figure 5 : Hyperhémie conjonctivale avec opacification cornéenne superficielle à l'œil gauche.

1	2	3
4	5	

parents jouent un rôle essentiel dans la transmission des cas rapportés en milieu noir africain [7, 8, 13]. La consanguinité concerne 31 % des patients atteints de XP, alors que 21 % des malades ont des parents cousins

de premier degré [6]. Dans certaines tribus d'Afrique tropicale, le mariage entre parents éloignés (originaires du même clan) est un tabou, car assimilable à l'inceste. Cet interdit contribue à diminuer la fréquence des

affections héréditaires de transmission récessive, car diminuant les probabilités de mariage entre hétérozygotes. Notre patient est originaire d'un village des hauts plateaux de l'ouest-cameroun, où cette tradition n'existe pas. Ceci pourrait expliquer la survenue de la maladie dans notre observation.

Les ultraviolets du rayonnement solaire (surtout les UVC de 254nm de longueur d'onde) ont un effet délétère sur l'ADN. Ils y provoquent des changements biochimiques : formation de sites abasiques (élimination des bases constituant l'ADN qui conduit à la perte locale de l'information génétique), modification chimique des bases (les glycols de la thymine), etc. [3]. Les ultraviolets A (320-400nm) induisent la formation de radicaux libres avec altération des bases d'ADN. Elles conduisent à une rupture des brins d'ADN et génèrent des pontages ADN-Protéines [5]. La synthèse des dimères de pyrimidine et des pyrimidine (6-4)-pyrimidones serait due à l'absorption des UVB par les pyrimidines adjacentes [5]. Il en résulte une distorsion de la double hélice d'ADN, ce qui est une entrave à son bon fonctionnement (blocage de la transcription des gènes actifs, blocage de la réplication de l'ADN, synthèse translésionnelle conduisant à l'induction de mutations ou de remaniements chromosomiques) [4]. Ces altérations moléculaires (essentiellement les pontages interbrins au niveau de doublets de pyrimidines) sont normalement reconnues et réparées par un complexe multi-enzymatique dont le système d'excision-resynthèse est le plus efficace et le mieux connu [1]. La déficience de ces systèmes de réparation est la cause du XP. Selon A. Sary, « La présence de lésions non réparées peut provoquer lors de la réplication de l'ADN endommagé, l'insertion de bases anormales en face de la lésion et ainsi induire l'apparition d'erreurs (mutations) dans le génome de la cellule fille » [1]. Il en découle la mort cellulaire ou l'apparition de mutations somatiques conférant un caractère oncogène aux cellules atteintes, du fait d'une modification irréversible de la régulation de la prolifération cellulaire.

Un groupe de complémentation est l'ensemble des patients comportant une déficience commune au niveau du gène et de l'enzyme correspondante. L'on peut ainsi déterminer 8 GC (7 groupes pour la forme classique, de XPA à XPG : 75 % des cas ; un groupe XPvariant : 25 %) correspondant au même nombre de gènes dans le XP [1]. Le clonage et le séquençage de certaines protéines impliquées dans la réparation a été effectué, mais leurs mécanismes d'action demeurent inconnus [1]. Il ne nous a pas été possible de déterminer le GC de notre malade du fait de l'absence de moyens techniques disponibles. Mais, l'absence de lésions neurologiques, associée à la présence de tumeurs cutanées pourrait évoquer le XPC pour notre patient [1].

Dans le XP classique, les premiers signes apparaissent en général entre 1 et 3 ans d'âge [1]. Les lésions suivantes sont courantes : hypersensibilité aux rayons solaires associée à une photophobie détectable dès l'enfance, érythèmes intenses pour les expositions minimes, sécheresse cutanée diffuse, macules hyper et hypopigmentées, télangiectasies, zones d'atrophie cutanée et de kératose pré-actiniques [6]. Les néoplasmes cutanés se rencontrent chez au moins 45 % des XP. L'âge moyen du début de ces tumeurs est de 8 ans, soit 50 ans plus tôt que dans la population générale Américaine. La fréquence des cancers cutanés [carcinomes baso-cellulaire (CBC) et épidermoïde (CE)] est multipliée par 4 800 par rapport à un groupe témoin de la population des USA [6]. Ils siègent sur les zones les plus exposées au soleil (face, tête, cou) dans 97 % des cas. Le risque de survenue du mélanome est 2 000 fois plus élevé que dans la population générale aux EU, avec une localisation préférentielle dans les zones les plus exposées au rayonnement solaire. Plus de la moitié des patients développant des tumeurs malignes ont plus de 2 néoplasmes, alors que 5 % en ont plus de 30. Les CE provoquent des métastases dans 4 % des cas. D'autres néoplasmes cutanés ont été rapportés : keratoacanthome, fibrosarcome et angiome [6]. L'appareil visuel est atteint chez 40 % des patients [6]. Les manifestations ophtalmologiques du XP sont confinées aux paupières, à la conjonctive et à la cornée. L'hyperhémie (18 % des cas) et l'inflammation conjonctivales ne sont pas rares, comme le montre notre patient. Les anomalies cornéennes (kératite par exposition, opacification, néovascularisation) se rencontrent dans 17 % des cas, avec une issue cécitante chez 12 % des patients [6]. La perte des paupières avec entropion a été rarement décrite [6]. L'atrophie cutanée palpébrale conduit parfois à une perte des cils et/ou à l'ectropion. Les néoplasmes surviennent sur les parties de l'appareil visuel, les plus exposées au rayonnement solaire (conjonctive, cornée, paupières). Par ordre de fréquence décroissante, ils sont localisés sur le limbe, la cornée et la conjonctive [6]. Les CEs, CBCs, et les mélanomes malins concernent 11 % des patients de XP [1]. Leur fréquence est peu élevée, mais variable selon le type de tumeur : CE (3 % des malades), CBC (2 %), mélanome (1 %). Le risque de survenue des néoplasmes des structures antérieures de l'appareil visuel est 2 000 fois plus élevé que dans la population générale [6]. Ceux-ci surviennent en moyenne à l'âge de 11 ans. Ceci pourrait expliquer que notre malade qui n'a que 9 ans en soit dénué.

Environ 20 % des malades atteints de XP ont des troubles neurologiques dus à une perte progressive de neurones émanant du cortex cérébral : retard mental, troubles moteurs, surdité, etc. [6]. La réduction de l'activité de détoxification de la catalase (enzyme cellulaire) dans les cellules de malades à XP, pourrait expliquer les

anomalies neurologiques progressives, du fait de l'accumulation de radicaux libres toxiques pour les cellules nerveuses [1]. Ces troubles neurologiques sont souvent associés à des atteintes somatiques : retard de croissance, anomalies du développement des caractères sexuels secondaires [6].

Certaines anomalies sont rarement rencontrées : orales (atrophie cutanée labiale avec une possible sténose de l'orifice oral, télangiectasies ou cancer de l'extrémité de la langue), néoplasmes des organes internes (cerveau, poumons, leucémie), anomalies du système immunitaire.

Le diagnostic de XP est essentiellement clinique et facile dans sa forme évoluée caractéristique. Celui-ci peut être difficile à effectuer en milieu tropical noir africain à cause de plusieurs raisons : rareté de l'affection qui est peu connue et pas enseignée, compétences dermatologiques rares. Ceci peut expliquer que le diagnostic de XP ait été effectué à l'âge de 9 ans. L'UDS (unscheduled DNA synthesis), qui est basée sur la mesure autoradiographique de l'incorporation d'un précurseur radioactif de l'ADN (la thymidine tritiée) par les cellules préalablement irradiées aux rayons UV, constitue un test de choix pour le diagnostic anténatal.

Le XP variant a une symptomatologie beaucoup moins sévère et d'apparition plus tardive que dans le XP classique. Ses premiers signes du XP apparaissent entre 15 et 40 ans avec une espérance de vie plus grande [1]. Dans le XP classique, elle est réduite de 30 ans en moyenne par rapport à une population témoin aux EU. Les causes de décès sont multiples : extension et dissémination tumorales, cachexie néoplasique, et infections. Le nombre élevé de gènes mis en cause dans le XP et la complexité des mécanismes moléculaires impliqués rendent compte de l'hétérogénéité clinique de la maladie.

Sur le plan histopathologique, la peau du XP est marquée par certaines altérations ultrastructurales : vacuolisation (cytolysse) des mélanocytes, polymorphisme des mélanosomes et mélanisation anormale des prémélanosomes [16]. L'organisme compenserait son défaut primaire de défense contre la lumière en augmentant sa production de pigment mélanique.

La prévention de l'apparition des tumeurs nécessite une protection contre la lumière. L'utilisation des composés rétinoides empêche la progression tumorale.

L'ablation chirurgicale des tumeurs et l'autogreffe d'une partie de la peau du malade non exposée au soleil sont les mesures thérapeutiques de choix sur le plan curatif. La thérapie génique pourrait être envisagée dans l'avenir.

L'appareil visuel doit aussi être protégé du rayonnement solaire par le port d'un chapeau aux bords larges. Le traitement des complications (hyperhémie, infections, opacification cornéenne) est symptomatique, en atten-

dant la mise au point d'une thérapie génique. L'exérèse des tumeurs doit être réalisée. L'usage de greffes cornéennes est souvent marqué par des échecs [6].

CONCLUSION

Notre observation, qui est la première du genre au Cameroun, confirme l'hétérogénéité génétique et clinique de la maladie. Mais, elle pose aussi le problème de l'équilibre entre les facteurs génétiques oncogènes et la protection mélanique dans la survenue des cancers cutanés chez les patients mélanodermes. D'ailleurs, certains auteurs estiment que la photoprotection mélanique peut retarder le diagnostic de XP chez les patients de race noire [21].

RÉFÉRENCES

1. Sary A, Sarasin A. Le xeroderma pigmentosum. Presse Med. 1997; 26:1992-1997.
2. Hebra F, Kaposi M. On diseases of the skin including exanthemata. New Sydenham Soc. 1874;61:252-258.
3. Sarasin A, Renault G, Blanchet-Bardon C, Boue J, Dumez Y. Le xeroderma pigmentosum; caractéristiques cliniques et cellulaires. Développement d'un test anténatal. Médecine/Sciences. 1988;4: 608-617.
4. Sarasin A. Les gènes humains de la réparation de l'ADN. Médecine/Sciences. 1994;10:43-54.
5. Copeland NE, Hanke CW, Michalak JA. The molecular basis of xeroderma pigmentosum. Dermatol Surg. 1997;23:447-455.
6. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol. 1987;123:241-250.
7. Lowenthal L, Trowell H. Xeroderma pigmentosum in african negroes. Br J Dermatol. 1938;50:66-71.
8. Harris LC, Keet MP. Xeroderma pigmentosum, report of six cases in south african bantou children. J Pediatr. 1960;57:759-768.
9. Schaller KF. Hautkrankheiten in Äthiopien. Hautarzt. 1962;13:290-298.
10. Verhagen ARHB, Kotev JW, Chaddah VK, et al. Skin diseases in kenya. A clinical and histopathological study of 3,168 patients. Arch Dermatol. 1968;98:577-586.
11. Vollum DI. An impression of dermatology in Uganda. Trans St John's. 1973;59:120-128.
12. Schulz EJ. Skin disorders in black South Africans. A survey of 5,000 patients seen at Ga-Rankuwa hospital, Pretoria. S Afr Med J. 1982;62:864-867.
13. Ndiaye B, Ball MD, Strobel M, Niang I. Xeroderma pigmentosum. Première observation sénégalaise. Dakar Médical. 1983;28:167-172.
14. Khatri ML, Shafi M, Mashina A. Xeroderma pigmentosum. A clinical study of 24 Lybian cases. J Am Acad Dermatol. 1992;26:75-78.
15. Mascaró JM. Xeroderma pigmentosum. In.: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL, Rees TD editors Cancer of the skin. Biology-Diagnosis-Management. Philadelphia: WB Saunders. 1976. p. 573-595.
16. Bechelli LM, Pinto Gonçalves R, Uthida-Tanaka AM, Pagnano PMG. Etude ultrastructurale des parties découvertes et couvertes de deux malades noirs atteints de xeroderma pigmentosum et de deux sujets témoins. Ann Dermatol Venerol (Paris). 1980;107:621-628.
17. Plotnick H. Xeroderma pigmentosum and mucocutaneous malignancies in three black siblings. Cutis. 1980;25:311-313.

18. Bouzamel F, Sarasin A, Fohlen M, Blanchet-Gardon C. Xeroderma pigmentosum associé à un syndrome de Cockayne. *Ann Dermatol Venerol* (Paris). 1992;119:823-825.
19. Hébert JC, Lefait JF, Hébert O. Le xeroderma pigmentosum de l'enfant à la peau noire. Cinq observations chez l'enfant mahorais. *Ann Dermatol Venerol* (Paris). 1994;121:382-386.
20. Olumide YM. Photodermatosis in Lagos. *Int J Dermatol*. 1987; 26(5):295-299.
21. Johnson JA. Xeroderma pigmentosum, photosensitivity, and implications for the black patients. *J Invest Dermatol*. 1991;96(1):156.