

## Communication

### Les porphyries héréditaires : anomalies du métabolisme de l'hème

MOTS-CLÉS : HÈME. PORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE CONGÉNITALE. MÉTABOLISME

#### *Porphyrias and heme-related disorders*

KEY-WORDS : HEME. PORPHYRIA ERYTHROPOIETIC. METABOLISM

Hervé PUY, Laurent GOUYA, Jean-Charles DEYBACH \*

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*Les huit porphyries héréditaires sont des maladies liées chacune à une atteinte d'une des enzymes de la biosynthèse de l'hème. Elles sont caractérisées par des symptômes neuro-viscéraux aigus et/ou des lésions cutanées. Ces signes cliniques sont la conséquence de l'accumulation de précurseurs de l'hème. Sept porphyries sont la conséquence d'un déficit partiel d'activité enzymatique ; inversement, une porphyrie récemment décrite est la conséquence d'un gain de fonction. Les porphyries aiguës se manifestent par des crises intermittentes neuroviscérales associant typiquement des douleurs abdominales sévères, des nausées, une constipation, une confusion et parfois se compliquent de crises comitiales et d'atteintes neurologiques sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les porphyries cutanées se présentent sous la forme soit de photo-sensibilité douloureuse, soit sous la forme d'une photo-dermatose avec fragilité de la peau accompagnée de lésions bulleuses. Au cours de ces dernières années, la structuration en réseau à l'échelle européenne des centres de référence a permis des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie et le mode original de transmission génétique de ces maladies contribuant à améliorer considérablement le diagnostic et la prise en charge des patients et de leur famille.*

\* Centre Français des Porphyries (CRMR Porphyries), CHU Louis Mourier, Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine APHP, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex, France ; INSERM U1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Université Paris Diderot, site Bichat ; Laboratoire d'excellence, GR-Ex, Paris, France ; European Porphyria Network (EPNET) ([www.porphyrria.eu](http://www.porphyrria.eu)) ; e-mail : [jean-charles.deybach@lmr.aphp.fr](mailto:jean-charles.deybach@lmr.aphp.fr) ; site internet : [www.porphyrria.net](http://www.porphyrria.net)

Tirés à part : Professeur Jean-Charles DEYBACH, même adresse

Article reçu le 27 mai 2014, accepté le 2 juin 2014

## SUMMARY

*Hereditary porphyrias comprise a group of eight metabolic disorders of the haem biosynthesis pathway, characterised by acute neurovisceral symptoms and/or skin lesions. Each porphyria is caused by abnormal functioning of a particular enzymatic step, resulting in specific accumulation of heme precursors. Seven porphyrias are due to a partial enzyme deficiency, while a gain-of-function mechanism has recently been identified in a novel porphyria. Acute porphyrias present with severe abdominal pain, nausea, constipation and confusion, and are sometimes complicated by seizures and severe neurological disorders, which may be life-threatening. Cutaneous porphyrias can also be present, with either acute painful photosensitivity or skin fragility and blisters. Rare recessive porphyrias usually manifest in early childhood with either severe chronic neurological symptoms or chronic haemolysis and severe cutaneous photosensitivity. Porphyrias are still under-diagnosed, but recent advances in the pathogenesis and genetics of human porphyrias are leading to better care of these patients and their families.*

## INTRODUCTION

Les porphyries sont un groupe de 8 maladies métaboliques héréditaires affectant la biosynthèse de l'hème [1]. Chacune résulte d'une altération enzymatique spécifique de la chaîne métabolique (fig.1). Des profils spécifiques d'accumulation des précurseurs de l'hème : acide  $\delta$  aminolévulinique (ALA), porphobilinogène (PBG) et/ou des porphyrines, sont associés à des atteintes cliniques caractéristiques : attaques neuroviscérales aiguës, lésions cutanées, ou les deux types associés [1].

## MÉTABOLISME DE L'HÈME ET CLASSIFICATION DES PORPHYRIES

À partir de glycine et de succinyl-coA intramitochondrial synthétisant l'ALA, la chaîne se poursuit par trois étapes cytoplasmiques avant les réactions finales de formation de l'hème, de nouveau mitochondriales (fig.1). L'hème est indispensable à la vie de toutes les cellules humaines pour participer notamment aux réactions de respiration et d'oxydo-réduction, mais la plus grande part est produite dans les cellules érythropoïétiques (pour la synthèse d'hémoglobine) et dans les cellules parenchymateuses du foie (pour la synthèse des cytochromes et des hémoprotéines). Les régulations de la production d'hème diffèrent entre ces deux tissus essentiellement par la différence de taux de synthèse initiale d'ALA [1]. La première enzyme, l'acide  $\delta$  aminolévulinique synthase (ALAS, EC 2.3.1.37) est codée par deux gènes : l'un est érythrospécifique (*ALAS2* sur le chromosome X, codant pour l'enzyme ALAS 2) et l'autre est d'expression ubiquitaire (*ALAS1* sur le chromosome 3, codant pour l'ALAS 1). L'ALAS 1 catalyse l'étape limitante de la synthèse d'hème dans le foie, son niveau d'activité est sous la dépendance d'une régulation par rétrocontrôle négatif exercé par le pool intracellulaire d'hème dit libre ou non engagé (fig. 2).

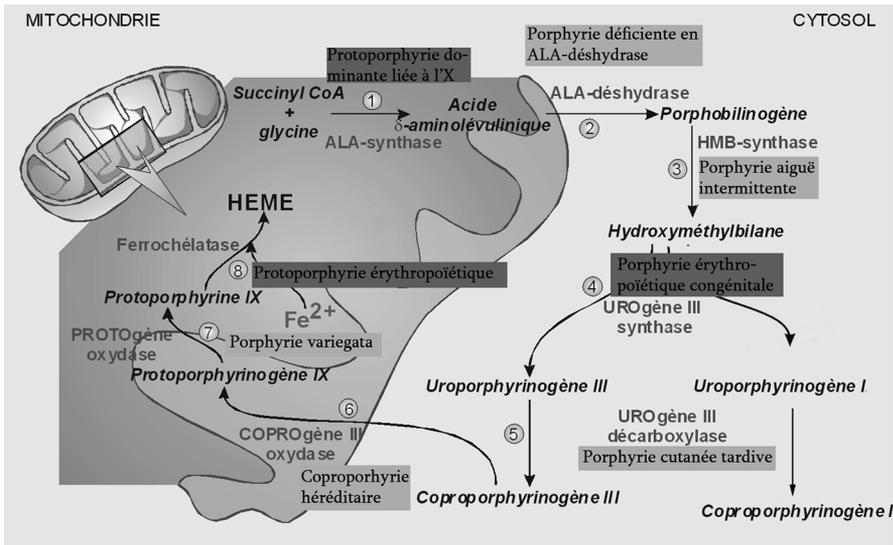


FIG. 1. — Substrats, produits et enzymes de la biosynthèse de l'hème ; les 8 porphyries humaines chacune spécifique d'un déficit.

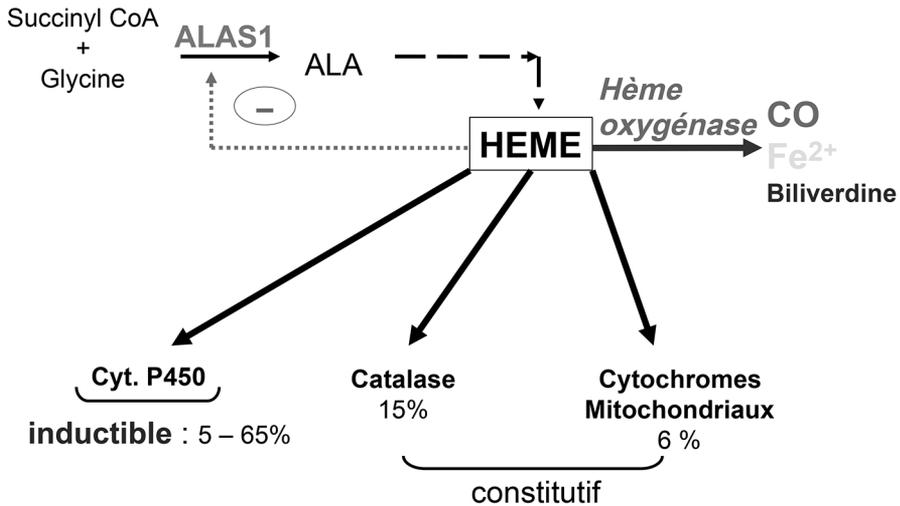


FIG. 2. — Régulation hépatique de la biosynthèse de l'hème : rôle central du produit final l'hème. CO : monoxyde de carbone ; Cyt : cytochrome ; ALAS ; acide δ aminolévulate synthase.

Dans les cellules de la lignée érythrocytaire, la synthèse d'hème est régulée pendant la différenciation érythroïde en réponse à l'érythropoïétine. Dans ces cellules, l'activité de l'ALAS 2 n'est pas rétro-contrôlée négativement par l'hème mais la production d'hème est limitée par la disponibilité en fer [1-3]. Les macrophages de la rate et du foie dégradent l'hème et recyclent le fer issu de la phagocytose des cellules érythrocytaires par l'hème oxygénase 1 inductible (HO-1, fig. 2) [4].

Les porphyries sont souvent classées en fonction de leur présentation clinique en porphyries aiguës (PA), porphyries cutanées et quelques rares porphyries récessives (figure 1 ; Tableau 1) mais aussi en fonction du tissu dans lequel prédomine la production excessive des porphyrines et de leurs précurseurs ALA et PBG, essentiellement le foie et la moelle osseuse, on distinguera ainsi les porphyries hépatiques et les porphyries érythropoïétiques.

## **LES PORPHYRIES AIGUËS**

Les porphyries aiguës (PA) de transmission autosomiques dominantes : porphyrie aiguë intermittente (PAI, MIM 176000), porphyria variegata (PV, MIM 176200) et coproporphyrine héréditaire (CH, MIM 121300), sont des porphyries hépatiques qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital au cours de crises aiguës intermittentes à symptomatologie neuroviscérale [1]. Ces attaques aiguës sont rares et difficiles à diagnostiquer du fait respectivement d'une pénétrance faible et d'une expressivité clinique variable entre patients et chez un même patient. Des lésions cutanées ne s'observent jamais dans la PAI mais peuvent être les seules manifestations cliniques de PV (60 % des cas) et plus rarement de CH. La PAI atteint environ une personne sur 100 000 en France (cf. section D ci-dessous). La prévalence de la PV est d'environ la moitié de celle de la PAI. Les crises aiguës, plus fréquentes chez les femmes (80 % des cas), sont exceptionnelles avant la puberté et plus rares après la ménopause et atteignent un pic de fréquence chez les trentenaires. La plupart des patients vont présenter une ou plusieurs crises suivies d'une rémission complète pour le reste de leur vie ; moins de 10 % vont développer des crises aiguës récurrentes.

### **A. Présentation clinique**

Les crises de PA débutent par une phase prodromique incluant des changements de comportement mineurs à type d'anxiété, d'insomnie et d'impossibilité de trouver le repos. La plupart de ces attaques débutent par des douleurs abdominales sévères. Nausées, vomissements et constipation sont fréquents, de même que tachycardie, hypersudation ou hypertension artérielle, tous symptômes d'une hyperactivité neurovégétative sympathique. L'examen clinique est négatif, et le bilan radiologique est généralement normal. Pendant ces phases aiguës, une déshydratation et des troubles hydroélectrolytiques apparaissent fréquemment. Dans 40 % des cas, une

hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH peut s'observer, menant à des convulsions dans les cas sévères. Une couleur rouge ou sombre des urines, bien qu'inconstante, peut aider les médecins dans leurs investigations. Il est possible d'observer chez 20 à 30 % des patients, des perturbations mentales telles qu'anxiété, dépression, désorientation temporo-spatiale, hallucinations, paranoïa, ou états confusionnels. Dans une moindre mesure on peut retrouver une faiblesse musculaire allant jusqu'à la paralysie.

Ces crises aiguës durent généralement de 1 à 2 semaines. Si elles se prolongent elles mènent généralement à une perte de poids importante, mais ce sont les complications neurologiques sévères qui menacent le pronostic vital. En particulier, une neuropathie apparaît souvent lorsque des médicaments connus pour être porphyrinogéniques sont utilisés pendant la crise. Il s'agit d'une neuropathie généralement motrice dont les manifestations initiales sont très fréquemment des douleurs des extrémités (« douleurs musculaires ») ainsi qu'une faiblesse débutant dans les muscles proximaux. Cette faiblesse musculaire peut s'aggraver jusqu'à la tétraplégie avec paralysie bulbaire et respiratoire pouvant entraîner la mort. Si une telle paralysie récupère, elle le fera graduellement et de manière parfois incomplète avec des séquelles siégeant surtout aux extrémités. Des signes pyramidaux, un syndrome cérébelleux, une cécité transitoire ou des troubles de la conscience peuvent aussi exister. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) est le plus souvent normal. Il est important de noter que de nos jours par l'amélioration de la prise en charge spécialisée (Centre de Référence Maladies Rares CRMR Porphyries), du dépistage familial des porteurs présymptomatiques et la meilleure connaissance des professionnels, la neuropathie porphyrique est beaucoup moins fréquente que par le passé, et les attaques aiguës sont exceptionnellement fatales.

## **B. Examens paracliniques**

### ***Diagnostic d'une crise aiguë***

Comme les manifestations cliniques sont dans la plupart des cas non spécifiques, les analyses biochimiques sont indispensables pour le diagnostic positif d'une crise aiguë, mais aussi pour définir le type de porphyrie.

La recherche de PBG en excès dans les urines est l'examen essentiel en première ligne chez des patients suspects d'une attaque de porphyrie aiguë. La mesure de l'ALA n'est pas essentielle pour établir le diagnostic, mais peut aider à le différencier d'autres causes métaboliques de douleurs abdominales telles que l'empoisonnement au plomb ou la très rare porphyrie ALA déshydratase (ADP). Les PBG et ALA urinaires sont augmentés dans les trois PA (PAI, PV et CH), même si l'élévation est plus importante et dure plus longtemps dans la PAI [3]. La mesure des porphyrines urinaires est sans intérêt. Devant une élévation majeure et documentée de l'excrétion urinaire de PBG, le traitement doit être immédiatement instauré tandis que des analyses très spécialisées vont permettre de définir le type de porphyrie (tableau 1).

TABLEAU 1. — Outils diagnostiques pour typer une porphyrie chez un patient et stratégie d'enquête familiale

Porphyries [OMIM]	Profil Biochimique d'un Patient Symptomatique *				Méthode de détection d'un porteur présymptomatique	
	Principaux signes cliniques	Urine	Selles	Globules Rouges	Pic Plasmatique **	Génétique Moléculaire * / Activité enzymatique
<b>PORPHYRIES AIGUËS :</b>						
Porphyrie Aiguë Intermittente [176000]	Crises Aiguës	PBG, ALA, Uro III	inutile	/	618-620	Séquençage du gène <i>HMB5</i> Activité érythroïde <i>HMB5</i> à 50 % (forme classique) ou lymphocytaire (variant non-érythroïde)
<b>PORPHYRIES MIXTES :</b>						
Coproporphyrine Héritaire [121300]	Crises Aiguës et/ou fragilité cutanée et bulles	PBG, ALA, Copro III	Copro III Ratio isomère III/I >2.0	/	618-620	Séquençage du gène <i>CPOX</i> Activité lymphocytaire <i>CPOX</i> basse
Porphyrie Variegata [176200]	Crises Aiguës et/ou fragilité cutanée et bulles	PBG, ALA, Copro III	Proto IX > CoproIII	/	624-627	Pic plasmatique uniquement chez l'adulte Séquençage du gène <i>PPOX</i> Activité lymphocytaire <i>PPOX</i> basse
<b>PORPHYRIES CUTANÉES</b>						
Porphyrie cutanée sporadique [176.090]	Fragilité cutanée et bulles	Uro I/III, Hepta	Isocopro, Hepta	/	618-620	ND
Porphyrie cutanée familiale [176.100]	Fragilité cutanée et bulles	Uro I/III, Hepta	Isocopro, Hepta	/	618-620	Séquençage du gène <i>UROD</i> Activité érythroïde <i>UROD</i> basse

<b>PORPHYRIES PHOTOALGIQUES</b>									
Protoporphyrine Erythropoïétique [177.000]	Sensation de brûlure post exposition solaire	Normal	Proto IX	Proto IX libre	630-634	Séquençage du gène <i>FECH</i> incluant la détection de l'allèle faible <i>IVS3-48C</i> Activité lymphocytaire <i>FECH</i> basse			
Protoporphyrine dominante liée à l'X [300.752]	Sensation de brûlure post exposition solaire	Normal	Proto IX	Zn-Proto IX et Proto IX libre	630-634	Séquençage du gène <i>ALAS2</i>			
<b>RARES PORPHYRIES RÉCESSIVES</b>									
Porphyrie déficitaire ALA déhydratase [125270]	Neuropathie chronique et aiguë	ALA, Copro III	inutile	± Zn-Proto	/	Séquençage du gène <i>ALAD</i> Activité érythroïde <i>ALAD</i> basse			
Porphyrie Congénitale Érythropoïétique (Maladie de Günther) [606938]*	Photosensibilité sévère ± hémolyse	Uro I, Copro I	Copro I	Uro I, Copro I	615-618	Séquençage des gènes <i>UROS</i> et <i>GATA1</i> ***			
Porphyrie Hépatoporphyrinémique [176100]	Photosensibilité sévère ± hémolyse	Uro III, Hepta	Isocopro, Hepta	± Zn-Proto	618-620	Activité érythroïde <i>UROS</i> basse Séquençage du gène <i>UROD</i> Activité érythroïde <i>UROD</i> effondrée			

**Ces investigations doivent être réalisées en relation avec le Centre de Référence Maladies Rares Porphyries (CRM R Porphyries).**

ALA : acide δ aminolevulinique ; PBG : porphobilinogène ; Uro: uroporphyrine ; Copro: coproporphyrine ; Proto : protoporphyrine ; Isocopro: isocoproporphyrine ; Hepta : heptacarboxyl-porphyrin ND : non défini ; I or III: Type d'isomères ; \* : Analyse de l'ADN doit être privilégiée pour mener les enquêtes familiales ; \*\* : Pic d'émission de fluorescence en nm ; \*\*\* : Facteur de transcription érythroïde spécifique lié à l'X « GATA binding protein ».

### ***Diagnostic du type de porphyrie aiguë chez le patient en crise***

La spectrométrie par émission de fluorescence du plasma des patients est l'analyse de première intention puisqu'un pic à 624-628 nm établit le diagnostic de PV. Cependant elle ne différencie pas PAI et CH. L'analyse des porphyrines urinaires seule n'est pas suffisamment discriminante (tableau 1). La concentration de porphyrines fécales totales est augmentée dans la PV avec une protoporphyrine (PPIX) de concentration plus élevée que celle de coproporphyrine, alors qu'elle est généralement normale dans la PAI [1]. Dans la CH, la concentration de porphyrine fécale totale est la plupart du temps augmentée, cette élévation portant essentiellement sur la coproporphyrine avec un ratio des isomères III/I supérieur à 2.0 (tableau 1). Quand elle est présente, une baisse de 50 % de l'activité PBGD désaminase (PBGD ou hydrxyméthylbilane synthase, HMBS) permet d'identifier les patients atteints de PAI.

### ***Diagnostic pendant les rémissions et investigations familiales***

Pendant les rémissions, les concentrations de porphyrines urinaires, fécales ou plasmatiques peuvent être normales dans les trois PA. Le test le plus sensible pour une PV en rémission ou avant l'apparition des symptômes est la spectrométrie par émission de fluorescence du plasma si le patient est âgé de plus de 15 ans. Pour le diagnostic de CH, un rapport des isomères III/I des coproporphyrines fécales supérieur à 2.0 est sensible chez l'adulte [31].

Le dépistage dans les familles est essentiel pour prévenir la survenue de crises aiguës chez des sujets porteurs présymptomatiques. L'analyse d'ADN à la recherche de la mutation du gène en cause dans la famille est devenue la référence [5-9]. Elle nécessite impérativement une identification préalable de la mutation chez un membre affecté dans la famille. Les gènes de toutes les porphyries ont été caractérisés et un grand nombre de mutations spécifiques de chacune des pathologies a été identifié. Des listes régulièrement mises à jour des mutations sont disponibles sur le site de la base de données « Human Gene Mutation Database » ([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)). Les mesures enzymatiques sont réservées aux familles chez lesquelles aucune mutation n'a encore été identifiée (table 1). Quoi qu'il en soit, la mesure de la protoporphyrinogène oxydase et de la coproporphyrinogène oxydase, et même celle, plus répandue, de PBGD doivent être réalisées dans le centre de référence pour les porphyries (CRMR Porphyries, [www.porphyrine.net](http://www.porphyrine.net)).

## **C. La neuropathie porphyrique et physiopathologie des crises aiguës de porphyrie**

### ***La neuropathie porphyrique***

Toutes les manifestations cliniques d'une attaque aiguë peuvent être expliquées par des lésions du système nerveux. La neuropathie porphyrique réalise une atteinte

primaire du neurone, une axonopathie métabolique qui entraîne progressivement la mort neuronale. Cette atteinte neuronale est bien corrélée avec les symptômes et les signes cliniques observés et touche à la fois, mais à des degrés variables chez chaque patient, les trois systèmes nerveux, périphérique, autonome et central [38].

• *Système nerveux périphérique*

La dégénérescence axonale est le premier événement avec une atteinte des fibres à tous les stades de dégénérescence et concomitamment à des signes de fine régénérescence. Elle touche les parties distales et proximales des fibres avec une atteinte plus marquée en proximal. Au niveau des extrémités, membre supérieur notamment, les nerfs distaux sont plus atteints que les nerfs proximaux, en corrélation avec les signes cliniques observés.

L'analyse structurale au cours des premiers stades de la neuropathie porphyrique révèle une rétraction paranodale de la myéline, des boules myéliniques distribuées linéairement et une dégénération axonale marquée. L'étude de fibres en microscopie électronique permet de conclure à une dégénérescence axonale primitive suivie de démyélinisation (figure 4). Entre les crises on note une diminution résiduelle des larges fibres myélinisées et une régénération faite surtout de fibres de plus petit diamètre [39].

• *Système nerveux autonome*

Dans le peu d'études rapportées on a noté le plus fréquemment une chromatolyse des neurones des ganglions spinaux, des neurones de la matière grise de la moelle et des noyaux du tronc cérébral, une dégénérescence des fibres de la moelle et du cervelet mais rarement une démyélinisation. Pas de démyélinisation des fibres sympathiques mais surtout des atteintes parasymphatiques avec dégénérescence axonale et démyélinisation [40].

• *Système nerveux central*

Les quelques études IRM cérébrales réalisées au cours de crise aiguë montrent surtout des atteintes diffuses de type ischémiques multifocales associées à des micro-infarctus, anomalies qui trouveraient toutes leur origine dans un vasospasme induit par la crise. On pourrait attribuer un rôle causal à ce vasospasme diffus aux déficit conjoints du NO et du CO, tous deux gaz vasodilatateurs. En effet le NO est produit par la NO synthase, une hémoprotéine dont l'activité pourrait être réduite suite à la diminution de production d'hème au cours de la crise porphyrique. Il en est de même pour le CO qui est un produit du catabolisme de l'hème par l'hème oxygénase et dont la production serait évidemment diminuée par le manque du substrat pour l'enzyme [41].

### Physiopathologie des crises aiguës

L'hyperproduction d'ALA par le foie serait neurotoxique. Mais la diminution de la synthèse d'hème notamment dans le tissu nerveux pourrait aussi expliquer certaines manifestations de la neuropathie porphyrique.

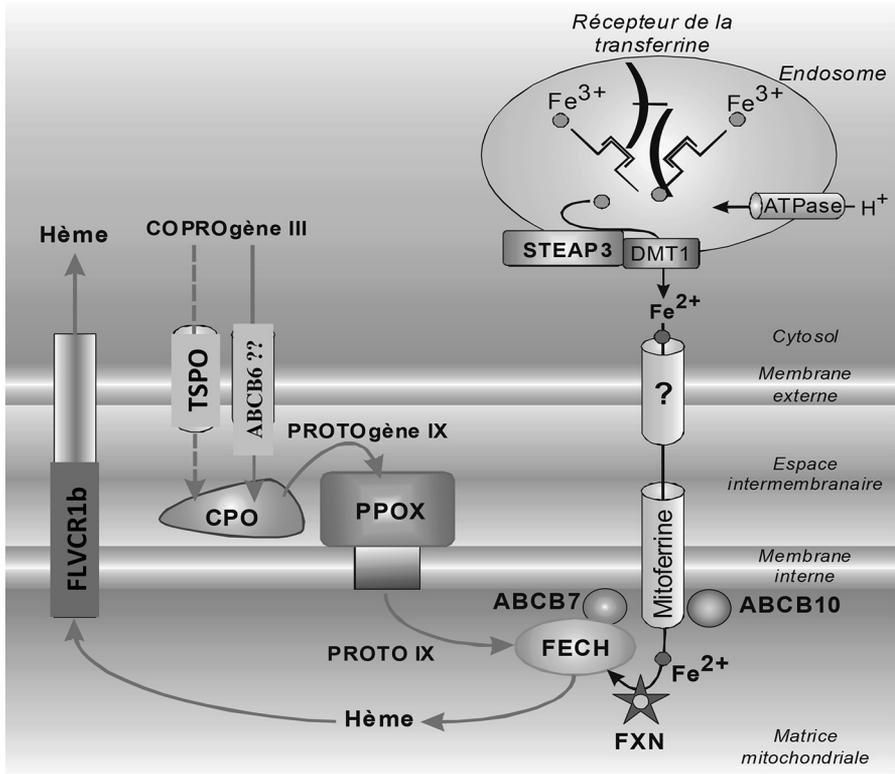
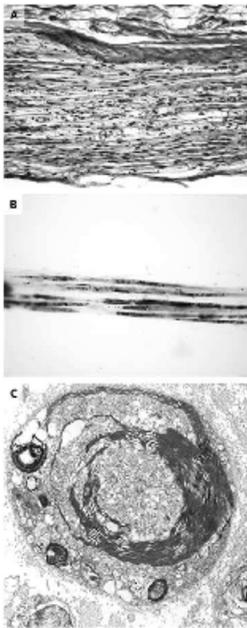


FIG. 3. — Relation entre les métabolisme du fer de l'hème au niveau de la ferrochélatase (FECH). Complexe terminal de la biosynthèse de l'hème. CPO : coproporphyrinogène oxydase ; DMT1 : di métal transporteur ; FLVCR1b : Feline leukemia virus subgroup C receptor-related protein 1 ; FXN : frataxine ; PPOX : protoporphyrinogène oxydase ; STEAP 3 : ferroxidase ; TSPO : protéine de translocation.



- A Microscopie optique : signes de dégénérescence Wallérienne, perte de myéline et présence de nombreuses boules myéliniques (en rouge pourpre)
- B Préparation de fibre isolée : nombreuses boules de myéline et degré variable de désintégration de la myéline le long des fibres (noir)
- C Microscopie électronique d'une section de 400 Å d'épaisseur : dégénérescence d'un neurone myélinisé et présence d'une cellule de Schwann avec sa lamina basale toujours intacte en faveur d'une dégénérescence axonale plutôt que d'une démyélinisation primitive

FIG. 4. — Étude en microscopie optique et électronique d'une biopsie du nef saphène externe chez une patiente PAI en phase de crise aiguë.

#### • *Évidences pour un rôle majeur de l'ALA dans la neurotoxicité*

La crise aiguë de porphyrie est caractérisée biologiquement par une augmentation de l'activité de l'ALAS 1 et une production/excrétion très augmentée de l'ALA.

Les traitements considérés comme effectifs pour la PAI, i.e. l'hème en perfusion IV et les apports élevés en glucose diminuent l'activité de l'ALAS 1 et l'accumulation d'ALA [15].

Dans d'autres maladies, la tyrosinémie de type I, l'intoxication par le plomb et le rare déficit héréditaire en ALA Déshydrase, la production et l'excrétion urinaire d'ALA est très augmentée (pas celle du PBG). Dans ces trois situations on retrouve les mêmes signes cliniques que dans la crise aiguë porphyrique : douleurs abdominales et neuropathie périphérique [1].

L'ALA est une molécule structuralement proche de l'acide gamma amino butyrique (GABA). Dans le système nerveux l'ALA peut altérer sensiblement le fonctionnement du système GABAergique par son action agoniste/antagoniste partielle des récepteurs GABA. Son action sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> du système habénulaire et parabigéminale expliquerait notamment les troubles du comportement et les manifestations émotionnelles au cours de la crise aiguë [44].

L'ALA est aussi un analogue structural du glutamate et son excès inhibe sa capture en bloquant son transporteur spécifique GLT1 et serait ainsi responsable en partie des crises comitiales associées à certaines crises aiguës [45].

La transplantation hépatique réalisée depuis 2004 chez une vingtaine de patients porphyriques a permis d'améliorer très sensiblement leur état clinique en supprimant totalement la survenue des crises neuroviscérales et la normalisation complète des concentrations urinaires d'ALA et de PBG. À l'inverse la transplantation domino chez 3 sujets a induit l'apparition rapide des signes cliniques typiques de crises aiguë associés à une augmentation marquée de l'excrétion urinaire d'ALA/PBG [10].

- **Évidences contre le rôle de l'ALA dans la neurotoxicité**

De nombreux patients porteurs asymptomatiques, identifiés au cours d'enquêtes familiales, excrètent de façon continue et chronique des taux élevés d'ALA/PBG urinaires similaires à ceux retrouvés chez des patients symptomatiques. L'administration IV d'ALA chez des volontaires sains à des concentrations sériques identiques à celles de patients PAI n'a entraîné aucune anomalie neurologique (mais un volontaire sain n'a évidemment pas de déficit enzymatique sur la chaîne de synthèse de l'hème !) [43].

Dans un modèle de souris PAI déficiente en PBG désaminase, le développement d'une neuropathie axonale motrice périphérique semblable à celle de patients PAI se fait en dehors de toute augmentation de la production/excrétion de l'ALA [42].

- **Évidences pour un rôle potentiel pathogène du déficit en hème**

L'hème est un acteur majeur dans la modulation de l'expression génique notamment dans les neurones à l'image de l'induction rapide qu'il induit sur la croissance neurique de cellules de neuroblastome de souris.

Son déficit diminue significativement l'activité de la tryptophane pyrrolase, une hémoprotéine hépatique du catabolisme du tryptophane, et augmente en conséquence la concentration du tryptophane et de ses métabolites comme la sérotonine dans le tissu nerveux et d'autres tissus sérotoninergiques. Leurs effets pharmacologiques sur le CNS et l'intestin induisent des manifestations cliniques semblables à celles des crises aiguës porphyriques, notamment les troubles de l'humeur et de l'état mental ainsi que la paralysie motrice intestinale [46].

Enfin le déficit en hème pourrait perturber la voie hème oxygénase — CO — cGMP dans son rôle anti nociceptif dans la modulation de la douleur non inflammatoire et réduire ainsi le seuil de la douleur chez les patients porphyriques [41].

#### **D. Traitement d'une crise aiguë de porphyrie**

Les attaques aiguës sont donc provoquées par des éléments qui soit induisent directement l'ALAS1, soit augmentent la demande de synthèse d'hème dans le foie

[11] et en conséquence dé-répriment l'ALAS1 (fig. 2). Ces facteurs incluent les variations hormonales du cycle menstruel, le jeûne, le tabagisme, les infections et l'exposition à des drogues porphyrinogéniques [12-13]. La plupart des drogues qui exacerbent les porphyries sont intimement liées à l'induction de cytochromes P450 qui accélère le turn-over hépatique de l'hème [11]. Des maladies inflammatoires ou infectieuses induisent l'expression hépatique de la protéine de phase aiguë HO-1 qui catabolise l'hème. Dans des études récentes la transcription de l'ALAS1 est apparue régulée positivement par les facteurs de transcription PGC-1 $\alpha$  et PPAR $\alpha$  ce qui contribue à un perturber le métabolisme énergétique hépatique associé à une dénutrition chronique chez les patients les plus sévères [12-13].

Le traitement doit être débuté au plus vite, tous les facteurs favorisants écartés, en particulier les médicaments (incluant oestrogènes et progestérone), une infection sous-jacente traitée et une diète hypocalorique corrigée. Des listes complètes de drogues potentiellement sûres ou non sont accessibles sur internet, par exemple sur le site [www.porphyrrie.net](http://www.porphyrrie.net) [14] et les sites européens spécialisés (EPNET, [www.porphyrria.eu](http://www.porphyrria.eu), [www.drugs-porphyrria.org](http://www.drugs-porphyrria.org))

### ***Traitement de soutien***

De fortes doses d'opiacés sont souvent requises, en association avec un anti-émétique et une phénothiazine pour traiter l'anxiété, l'insomnie, voire pour diminuer le recours aux antalgiques. L'équilibre hydroélectrolytique doit être suivi avec soin, de manière à minimiser le risque d'une hyponatrémie sévère. Il est important d'assurer un apport calorique suffisant, soit par un régime oral riche en hydrates de carbone. Les complications cardio-vasculaires comme l'hypertension ou la tachycardie sont rarement sévères mais imposent parfois la prise de beta-bloquants [15]. Très occasionnellement la crise aiguë s'accompagne d'une crise adrénurgique sévère (avec hypertension grave, encéphalopathie, crises comitiales et modifications d'allure ischémique au scanner crânien. Le syndrome PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) a pu être retrouvé sur l'IRM cérébrale de patients pendant une attaque aiguë avec encéphalopathie sévère [1 ; 3]. L'apparition d'une neuropathie motrice est souvent marquée par des douleurs sévères et des raideurs dans les cuisses et le dos, suivies d'une perte des réflexes tendineux et une paralysie motrice. Quand la capacité vitale est sévèrement réduite par la paralysie des muscles intercostaux, alors une ventilation artificielle devient nécessaire.

### ***Traitement spécifique***

L'administration intra-veineuse d'hémine humaine [15], qui réprime l'ALAS1 et abaisse l'excrétion urinaire d'ALA et de PBG, est le traitement de choix. La plupart des patients présentant des attaques non compliquées s'améliorent dans les 5 premiers jours. Cependant l'hémine humaine ne permet pas la régression d'une neuropathie établie, elle pourrait prévenir son apparition et freiner une aggravation ultérieure si elle est donnée suffisamment tôt. Une préparation stable contenant une solution d'hémine humaine complexée à de l'arginine (Normosang<sup>®</sup>, Orphan

Europe) est largement disponible en Europe. Le dosage de l'excrétion urinaire de PBG est utile pour évaluer et suivre la réponse métabolique à l'hémine humaine. Les effets secondaires rapportés au cours d'un traitement de courte durée par hémine humaine sont rares. Les attaques survenant pendant la grossesse ont été traitées sans effet adverse apparent aussi bien chez la mère que chez l'enfant [16].

### *Attaques aiguës récurrentes*

Moins de 10 % des patients présentent des attaques aiguës récurrentes, sans facteur favorisant clairement identifié. La prise en charge de ces attaques répétées suffisamment sévères pour nécessiter l'hospitalisation est difficile et requiert un traitement au long cours par de l'hémine humaine. L'administration régulière, parfois seulement une fois par semaine, d'une seule dose, peut permettre d'aider à contrôler la maladie [1]. Le phénomène le plus fréquemment observé après plusieurs traitements par hème est la disparition du système veineux superficiel. Ces patients récurrents bénéficient de la pose d'un cathéter veineux permanent avec toutes les complications qui y sont liées. Une dose simple d'hémine humaine contient 22.7 mg de fer. De fait, la surcharge en fer est un problème potentiel chez les patients qui recevront des doses régulières. La transplantation hépatique doit être envisagée chez ces patients présentant les formes les plus sévères de PAI [10].

### *Prévention et suivi des porphyries aiguës*

Les porteurs de l'atteinte génétique, symptomatiques ou non, doivent bénéficier d'une prévention active et de conseils hygiéno-diététiques stricts : régime nutritionnel normal avec des repas classiques, éviter l'alcool et le tabac, et consulter la liste des médicaments potentiellement sûrs ou non ([www.porphyrine.net](http://www.porphyrine.net)). La prescription de médicament chez un patient atteint de porphyrie doit toujours faire considérer le rapport bénéfice/risque en relation avec la sévérité de la pathologie intercurrente à traiter et de l'activité de la porphyrie ([www.porphyrina-europe.org](http://www.porphyrina-europe.org)) [14]. Quand des choix difficiles en terme de prescription sont à faire, il y a lieu de contacter le centre national de référence. Le diagnostic précoce et précis ainsi que des conseils et traitements efficaces ont considérablement réduit la mortalité des PA [3 ; 17]. Tant chez les patients symptomatiques que chez ceux à la maladie latente, le risque est augmenté de développer une hypertension, un carcinome hépatocellulaire et une insuffisance rénale chronique, et ceci doit être considéré individuellement avec les patients [18-19].

## **D. La Porphyrie Aiguë Intermittente en France en 2014 : Aspects génétiques et épidémiologiques**

La PAI est une maladie à transmission autosomique et dominante due à une mutation délétère du gène *HMBS* localisé sur le chromosome 11 (11q23-3). À la date du 15 septembre 2015 on a pu identifier 396 différentes mutations du gène *HMBS* responsables de la maladie dans le monde.

Depuis 40 années d'activité le Centre Français des Porphyrries (CRMR Porphyrries) a pu recenser près de 600 patients atteints de PAI appartenant à 370 familles différentes et de présenter un mode d'évolution de la maladie et quelques données épidémiologiques comme illustré Figure 5. La prévalence de la maladie est très faible en France de l'ordre de 1/100 000 et l'incidence est de l'ordre de 5-15 nouveaux cas par an. Très curieusement la prévalence du gène muté dans la population générale est beaucoup plus élevée de l'ordre de 1/1000 (données issues de « Exome Variant Server », banque contenant les séquences ADN de 6 500 exomes) ce qui permet d'estimer la pénétrance de la maladie dans la population générale française à une valeur très inférieure à 1 % (0,0025 ; R. Desnick pers. communication 2015).

*A contrario* l'analyse des 370 pédigrées des familles de PAI nous a permis d'estimer la pénétrance moyenne dans les familles de PAI (pénétrance intra-familiale) à une valeur beaucoup plus élevée de l'ordre de 30 %. Ceci suggère donc fortement l'existence de facteurs additionnels, génétiques, épigénétiques ou environnementaux, dans l'expression phénotypique de la PAI, que l'émergence des nouvelles technologies d'analyse (« next-generation sequencing », NGS notamment) permettront sûrement de dépister.

## LES PORPHYRIES CUTANÉES

### Les porphyries bulleuses

#### *Symptômes cliniques*

La porphyria variegata (PV), la coproporphyrrie héréditaire (CH) et les porphyries cutanées (PC) présentent les mêmes signes cliniques cutanés. La PC, qui est aussi une porphyrie hépatique mais non aiguë, est la plus fréquente des porphyries à travers le monde et se présente exclusivement par des signes cutanés [20]. Les PV et CH en dehors des symptômes neuropsychiatriques déjà décrits, peuvent aussi se manifester par des atteintes cutanées. Le diagnostic biologique est essentiel pour éviter une erreur de classification notamment entre une PC, porphyrie non aiguë, et une PV (figure 1, table 1). Les lésions cutanées sont restreintes aux zones exposées au soleil comme le dos des mains, le visage, le cou, et aussi, chez les femmes, les jambes et le dessus des pieds. La fragilité de la peau est peut être l'élément le plus spécifique, qui se manifeste au traumatisme le plus minime par une érosion superficielle très rapidement recouverte par une croûte. Sans une infection secondaire les bulles ou vésicules guérissent en général en plusieurs semaines laissant ainsi coexister des lésions d'âge variable assez caractéristique de la maladie. Des papules blanches (milia) peuvent se développer à l'emplacement des bulles, en particulier sur le dos des mains. Les zones où existaient précédemment des lésions bulleuses peuvent apparaître atrophiques ou de couleur brunâtre. Une hypertrichose s'observe souvent sur la région malaire, les oreilles et les bras. Une augmentation de la pigmentation dans les zones exposées au soleil est fréquente. Des niveaux variables

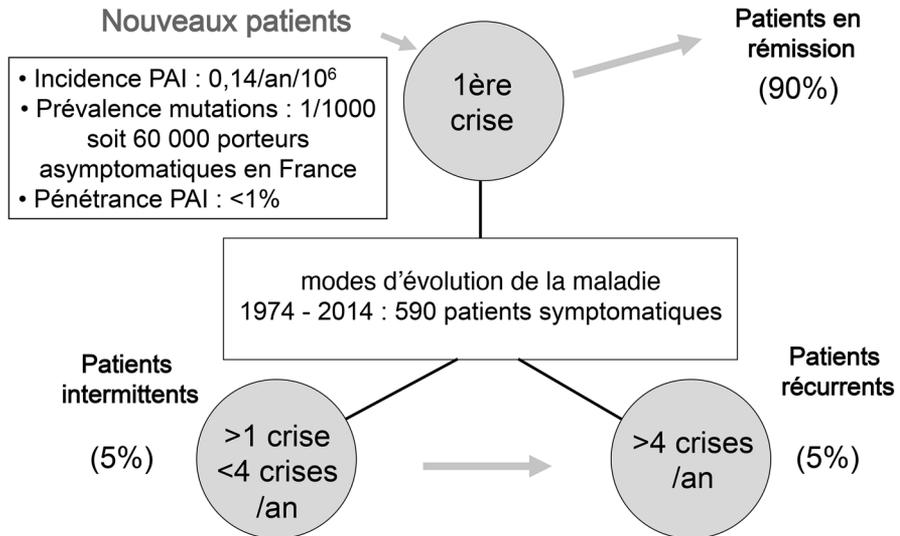


FIG. 5. — La PAI en France en 2014 : données épidémiologiques et modes d'évolution de la maladie depuis 40 ans (source Centre Français des porphyries — CRM Porphyries)

d'atteinte hépatique sont communs chez les patients porteurs d'une PC, en particulier en association avec une consommation excessive d'alcool [1].

### *Pathogénie de l'atteinte cutanée*

Dans les porphyries bulleuses, de grandes quantités de porphyrines d'origine hépatique s'accumulent dans la peau. Le noyau tétrapyrrolique des porphyrines rend celles-ci très photosensibles et elles absorbent l'énergie lumineuse dans le spectre visible autour de 400 nm [1]. Après excitation, les molécules de porphyrines peuvent retourner à leur état de base par transfert d'énergie à différentes molécules biologiques, entraînant ainsi la peroxydation des membranes lipidiques ou l'oxydation des acides nucléiques et des polypeptides. L'examen histologique de la peau révèle des cloques pauvres en cellules sous l'épiderme, l'aspect en multi-couches des membranes basales et le dépôt de matériel hyalin dans la lumière et autour des vaisseaux sanguins du derme. Ces dépôts protéiques sont positifs à la coloration au PAS. Les études immuno-chimiques révèlent la présence d'immunoglobulines, de fibrinogène et de complément au voisinage des parois vasculaires. Ces résultats pris conjointement suggèrent que le principal site d'atteinte lumineuse est le vaisseau sanguin du derme papillaire. La biopsie cutanée est sans intérêt, et même contre-indiquée pour le diagnostic positif ou étiologique, qui sont aisément faits par les tests biochimiques.

### ***Diagnostic biochimique***

Le spectre de fluorescence du plasma est le meilleur test initial pour le diagnostic des porphyries cutanées, différenciant les PV et la PC. Les profils d'excrétion des porphyrines urinaires et fécales sont aussi utiles. Chez les patients présentant une PC symptomatique, en dehors d'une forte excrétion d'uroporphyrine et de 7-carboxy-porphyrine, la principale porphyrine excrétée dans les selles est l'isocoproporphyrine (tableau 1).

La PC est due à un déficit en activité uroporphyrinogène décarboxylase (UROD) au moins dans le foie (Fig.1). Le sous-type sporadique (75 % des cas, sPCT, MIM 176090) est plus souvent observé chez des hommes sans histoire familiale de cette pathologie. Dans la sPCT, l'activité UROD est déficiente seulement dans le foie et pendant les phases manifestes de la maladie [20]. Il s'agit d'une pathologie complexe dans laquelle l'apparition des symptômes requiert une prédisposition multigénique ou épigénétique et/ou des facteurs de risque environnementaux. Le sous-type familial (25 % des cas, fPCT, MIM 176100) est d'apparition plus précoce et s'observe également dans les deux sexes ; la fPCT est de transmission autosomique dominante à pénétrance faible due à une anomalie du gène UROD spécifique de chaque famille et responsable d'une déficience constitutive de 50 % de l'activité UROD. La distinction entre sPCT et fPCT est utile en conseil génétique pour détecter les patients fPCT présymptomatiques et prévenir leur exposition à des facteurs précipitants. L'activité UROD érythrocytaire est normale dans les sPCT et réduite dans les fPCT pour lesquelles le dépistage moléculaire est alors nécessaire pour détecter les membres porteurs sains dans la famille (tableau 1).

### ***Facteurs de risque***

Les facteurs de risque contribuant à l'inactivation ou à l'inhibition de l'UROD hépatique sont principalement l'abus d'alcool, la prise d'œstrogènes, l'hépatite C, et, à un moindre degré, les infections à VIH et l'hémochromatose génétique. Ces facteurs précipitants agissent soit seul, soit en combinaison avec une surcharge hépatique en fer, pratiquement retrouvé dans tous les cas de PCT, qui génère un mécanisme oxydatif fer dépendant. Une méta analyse récente [1] a montré que les allèles C282Y et H63D du gène HFE, dans différentes combinaisons génotypiques, sont associés à une augmentation du risque de PCT de 3 à 48 par rapport au génotype sauvage. La biopsie du foie montre fréquemment une surcharge en fer. La sidérose hépatique de la PCT résulte partiellement d'une dérégulation de l'expression de l'hepcidine (HAMP) indépendamment du génotype HFE [1]. Il a été proposé que l'inactivation hépatique de l'UROD dans la PCT soit médiée par l'uroporphométhane, un inhibiteur compétitif résultant de l'oxydation partielle de l'uroporphyrinogène par le cytochrome CYP1A2 selon un mécanisme d'oxydation dépendant du fer.

### ***Prévention, traitement et suivi***

Une fois que la PV et la CH ont été exclues et que la s/fPCT a été diagnostiquée, un bilan initial du style de vie du patient, de sa prise éventuelle d'alcool et/ou

d'estrogènes, du statut sérologique HCV, HIV, de ses fonctions rénale et hépatique, du métabolisme du fer et du résultat du génotypage de l'hémochromatose, devrait être réalisé. L'alcool doit être interdit. Éviter l'exposition au soleil, porter des vêtements protecteurs et lorsque c'est possible des écrans protecteurs opaques, sont des éléments cruciaux pour diminuer les symptômes dans les cas de PC et sont les seuls traitements des signes cutanés dans la PV et la CH.

Chez les patients porteurs de PC sans hémochromatose, la chloroquine est maintenant largement utilisée. Il s'agit de traitement par faibles doses de chloroquine qui complexe les porphyrines, les mobilise lentement à partir du foie et augmente leur excrétion urinaire (prise orale de 100 mg deux fois par semaine). Le traitement par de fortes doses de chloroquine doit être évité car responsable d'un syndrome « hépatite-like » chez les patients porteurs de PC. La saignée est le traitement de choix pour les patients avec PC et hémochromatose, même dans les cas où les niveaux de fer sérique et de ferritine ne sont que très légèrement augmentés. Une unité de sang (350-500 ml) est retirée chaque semaine jusqu'à la normalisation des réserves de fer. Les taux de porphyrines urinaires et/ou plasmatiques sont vérifiés tous les trois mois et généralement reviennent à la normale en 6 mois. La rémission clinique est obtenue en 6 à 9 mois. Dans les cas sévères, la combinaison de saignées et du traitement par chloroquine permet une rémission plus rapide. Pour détecter les rechutes, et du fait de l'incidence plus élevée des atteintes hépatiques, les porphyrines urinaires et surtout plasmatiques, les marqueurs du métabolisme du fer et de la fonction hépatique doivent être suivis annuellement [1]. Chez les patients porteurs de PC avec insuffisance rénale chronique, un traitement par l'érythropoïétine, qui mobilise le fer pour la synthèse d'hémoglobine, permet de diminuer les réserves en fer excessives.

## **B. Les porphyries douloureuses photosensibles aiguës**

### *La protoporphyrie érythropoïétique*

- *Présentation clinique et diagnostic*

La protoporphyrie érythropoïétique (EPP, MIM 177000) est un désordre héréditaire causé par un déficit partiel en ferrochélatase mitochondriale (FECH, EC 4.99.1.1), dernière enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème, étape majeure d'interaction du métabolisme de l'hème et du fer (figure 3) [21]. L'accumulation de PPIX libre, principalement dans les érythrocytes, puis secondairement dans d'autres tissus (foie, peau) ou des fluides biologiques (bile, selles) s'accompagne d'abord d'une photosensibilité douloureuse invalidante et plus rarement de complications hépatiques potentiellement sévères [22]. La plus fréquente des manifestations cliniques est une photosensibilité douloureuse, saisonnière mais durant toute la vie, des zones cutanées exposées au soleil ou à une luminosité naturelle intense. Cette photosensibilité douloureuse apparaît dans la petite enfance mais peut, dans de rares cas, se manifester plus tardivement. Les symptômes de l'EPP associent brûlures, piqures et prurit dans

les zones exposées. La réaction photo-toxique apparaît dans les minutes qui suivent l'exposition au soleil et la sensation de brûlure douloureuse est atténuée par l'application d'eau froide. Des symptômes modérés comme un œdème et un érythème apparaissent immédiatement après l'exposition solaire et des lésions chroniques comme l'épaississement de la peau des mains ou des cicatrices d'allure cireuse sur le visage sont fréquentes. Une kératodermie palmaire saisonnière a été rapportée chez quelques patients hétérozygotes combinés ou homozygotes pour des mutations *FECH*. Ces patients présentent souvent une anémie microcytaire hypochrome. Bien qu'il soit souvent bénin un dysfonctionnement hépatique biologique peut être observé chez 10 à 20 % des patients présentant une EPP. Les malades peuvent aussi développer des lithiases biliaires composées de PPIX. Chez moins de 2 % des patients porteurs d'EPP, une atteinte hépatique de type cholestatique rapidement progressive et irréversible avec insuffisance hépatocellulaire peut apparaître.

Le mode de transmission de l'EPP est complexe [23], il associe presque toujours deux déficits moléculaires: chez environ 94 % des patients, l'expression clinique requiert la co-transmission d'une mutation privée *FECH* associé en *trans* à un allèle *FECH* hypomorphique IVS3-48C [24-25] qui réduit l'activité *FECH* résiduelle sous un seuil critique d'environ 35 % en dessous duquel apparaît l'accumulation de PPIX et les signes cutanés de la maladie. Environ 4 % des patients ont une EPP avec mutations *FECH* soit homozygotes, soit hétérozygotes composites et ont un risque augmenté d'atteinte hépatique sévère [21 ; 26]. Enfin, des mutations somatiques acquises *FECH* ont été décrites chez des patients qui ont développé une EPP après l'âge de 40 ans en association avec une myélodysplasie ou un désordre myéloprolifératif [1 ; 21].

Parce que la PPIX est strictement lipophile, il n'existe pas d'augmentation de l'excrétion des porphyrines urinaires. Le diagnostic est basé sur une augmentation massive des taux de PPIX libre dans les érythrocytes. La mesure de la fluorescence plasmatique des porphyrines montre un pic caractéristique à 634 nm chez les patients symptomatiques. L'activité enzymatique *FECH*, mesurée dans des cellules nucléées, est réduite de 10 à 35 % des valeurs normales chez les patients symptomatiques et d'environ 50 % chez les porteurs asymptomatiques. Le criblage à la recherche de mutations et de l'allèle hypomorphique IVS3-48C/T peut révéler de nouveaux membres de la famille dénués de symptômes [27] et permet de définir un mode de transmission dans la famille étudiée.

### • *Traitement*

La protection vis-à-vis de la lumière solaire est la clef de voûte de la prise en charge de l'EPP. Des vêtements spéciaux, des écrans solaires topiques opaques voire une photothérapie par UVB (protocole encadré spécifique) permet d'améliorer et la tolérance à la lumière et la qualité de vie. De fait, il a été récemment proposé que l'alfamelanotide, un analogue de l' $\alpha$ -mélanocyte-stimulating hormone, stimule la formation photoprotectrice de mélanine épidermique. Le  $\beta$ -carotène par voie orale (75 à 200 mg par jour, de mars à octobre), par son effet anti-oxydant plus que par son action photoprotectrice, permet d'améliorer la tolérance à la lumière chez moins d'1/3 des patients,

mais son utilisation est depuis récemment contre-indiquée chez les adultes fumeurs. Il n'est pas possible de prédire quels sont les patients qui vont développer une atteinte hépatique sévère, et la prise en charge d'un patient EPP doit comprendre une évaluation biologique annuelle de la fonction hépatique complétée d'une échographie du foie. Lorsque l'atteinte hépatique est avancée elle est rapidement irréversible et la transplantation est généralement le seul traitement capable d'assurer la survie. Pendant la chirurgie, une protection par une barrière physique et une modification de l'éclairage chirurgical (filtre jaune) sont recommandées pour réduire les atteintes phototoxiques potentielles des organes intra-abdominaux [21]. Après la transplantation, la PPIX peut s'accumuler dans le foie greffé, démontrant ainsi la prédominance de la moelle osseuse dans la surproduction de PPIX. Une transplantation concomitante de foie et de moelle osseuse pourrait être réalisée pour prévenir une rechute de l'atteinte hépatique [1].

### ***La protoporphyrie érythropoïétique dominante liée à l'X***

Une forme jusqu'ici inconnue de porphyrie a récemment été décrite [28]. La présentation clinique est très similaire à celle de l'EPP avec d'importantes quantités de PPIX intra-érythrocytaires, dont environ 40 % de PPIX lié au zinc, mais sans déficit en ferrochélatase. Cette nouvelle porphyrie, appelée protoporphyrie érythropoïétique dominante liée à l'X (XLDPP, MIM 300752), résulte d'une activité augmentée de l'ALAS2 (EC 2.3.1.3.7) due à des délétions « gain-de-fonction » du gène *ALAS2* [29]. Toutes les autres mutations précédemment décrites du gène *ALAS2* entraînent des pertes de fonction à l'origine d'anémie sidéroblastique liée à l'X (XLSA). Au niveau de l'enzyme ALAS2 le gain de fonction conduit à une production de PPIX en excès par rapport à la production d'hémoglobine, mais en quantités suffisantes pour causer une photosensibilité et des troubles hépatiques, en dépit d'une activité FECH normale [30]. Jusqu'ici les traitements curatifs et préventifs sont identiques à ceux de l'EPP.

## **LES PORPHYRIES RÉCESSIVES RARES**

### **A. La porphyrie érythropoïétique congénitale**

La porphyrie érythropoïétique congénitale (CEP ou maladie de Günther ; MIM 263700) est héritée selon un mode autosomique récessif, et résulte d'un déficit marqué en activité uroporphyrinogène III synthase (UROS, EC 4.2.1.75). Le défaut enzymatique est à l'origine d'une hyperproduction et d'une excrétion spécifiques de l'isomère I non physiologique et pathogénique des uroporphyrine et coproporphyrine [31]. L'étude moléculaire du gène UROS chez les patients porteurs de CEP a mis en évidence une grande variété de mutations même si la mutation faux-sens p.Cys73Arg, est retrouvée chez 40 % des allèles des caucasiens malades [31]. De plus, des présentations de CEP due à un déficit en UROS secondaire une mutation du gène du facteur de transcription érythroïde GATA-1 ont aussi été décrites (tableau 1).

La présentation clinique associe une photosensibilité cutanée et une hémolyse chronique dont la sévérité est très hétérogène selon les patients. De nombreux patients présentent une photosensibilité sévère, conduisant à des lésions bulleuses, des cicatrices et enfin un délabrement de toutes les parties du corps exposées à la lumière : mains, oreilles, nez et paupières. Des infections secondaires des lésions cutanées peuvent mener à des déformations aussi bien qu'à la perte d'ongles ou de doigts. L'ostéodystrophie erythrodonie qui combine ostéolyse, ostéoporose et une moelle osseuse hypercellulaire, est pratiquement toujours présente. Des urines fluorescents rouges dans les couches permettent un diagnostic aisé au lit du malade. Une hémolyse modérée à sévère et un hypersplénisme indiquent une perturbation du métabolisme de l'hème dans les érythrocytes, contribue à l'anémie et peut induire leucopénie et thrombocytopénie. L'hétérogénéité phénotypique est très fréquente dans la CEP. Des formes à début tardif de l'adulte montrent soit un phénotype modéré souvent restreint à la photosensibilité cutanée due à une transmission de mutations modérées du gène UROS ou, chez des patients plus âgés, un syndrome « CEP-like » comme complication d'une atteinte maligne myéloïde qui précède l'apparition des lésions de la peau. À l'opposé sur le spectre clinique, des formes extrêmement sévères, qui débutent durant l'embryogénèse, sont dominées par une anémie hémolytique sévère responsable d'un hydrops fœtal et de mort in utero. Le diagnostic le plus précoce est recommandé puisque un soin particulier devrait être apporté aux nouveau-nés pour éviter la photothérapie dans le traitement de l'ictère néonatal. La transplantation allo-génique de moelle osseuse est le seul traitement curatif, et a été un succès spectaculaire chez plusieurs patients avec une atteinte modérée à sévère [32]. Le traitement d'entretien crucial de la CEP chez l'adulte est basé sur une photo protection extrême associée à des soins de peau méticuleux. L'anémie peut être tellement sévère que certains patients deviennent transfusion dépendants [33]. La splénectomie peut permettre de réduire le besoin de transfusions mais la reprise hémolytique est fréquente.

## **B. La porphyrie hépatoérythropoïétique**

La porphyrie hépato-érythropoïétique (HEP, MIM 176100) est une porphyrie rare due à un déficit en UROD homozygote ou hétérozygote combiné. Seulement 34 patients porteurs de HEP ont été reportés. L'HEP est une porphyrie à prédominance hépatique, qui ressemble à la CEP au plan de la clinique et apparaît généralement pendant l'enfance ou la petite enfance par des urines rouges, des lésions cutanées avec brûlures, une hypertrichose et des cicatrices [1 ; 20]. Certains patients associent anémie hémolytique et splénomégalie. Les anomalies biochimiques retrouvées dans l'HEP ressemblent à celles retrouvées dans la PC (table 1). Le traitement est basé sur des mesures d'évitement du soleil et, à la différence de la PC, les saignées et la chloroquine ne sont pas efficaces dans ce cas.

### C. Les rares porphyries hépatiques aiguës homozygotes (ADP, AIP, VP, HC)

Dans ces cas rares à manifestation néonatale ou dans la petite enfance, une coloration anormale orangée ou rougeâtre des couches de l'enfant peut faire évoquer une porphyrie.

Cinq cas de PAI homozygotes ont été rapportés et se présentent avec des phénotypes de sévérité variable : le tableau clinique est complètement différent de celui de la PAI à transmission dominante : ces enfants présentent un retard psycho-moteur plus ou moins sévère, des désordres neurologiques sans douleurs abdominales, parfois une ataxie et des convulsions et une cataracte. Environ 15 sujets avec une PV homozygote ou hétérozygote composite ont été décrits [34], ils présentent des lésions cutanées accompagnées d'anomalies du développement squelettiques des mains et plus rarement une petite taille, un retard mental et des convulsions.

Deux types de CH homozygotes ou hétérozygotes composites ont été décrits avec une relation génotype/phénotype bien documenté [35-36] : dans le premier type, les patients sont petits, présentent une photosensibilité cutanée, un retard mental, des atteintes neurologiques et un retard psycho-moteur. Dans le second type, appelé hardéroporphyrine, les patients présentent dès la naissance un ictère intense et une anémie hémolytique sans symptôme neurologique [37]. Le profil d'excrétion fécale des porphyrines est atypique avec des taux très élevés d'hardéroporphyrine en plus de la coproporphyrine.

Six cas de porphyrie par déficit récessif en ALA déshydrase (ADP) ont été rapportés et confirmés par l'identification de mutations du gène *ALAD*. La maladie peut se manifester dans l'enfance ou plus tard à l'âge adulte par des symptômes neurologiques sévères avec un tableau de neuropathie chronique parfois associé à des atteintes aiguës. L'ADP est caractérisée par une excrétion urinaire d'ALA et de coproporphyrine massivement augmentée (table 1) accompagnée par une activité ALAD érythrocytaire effondrée. Le traitement est identique à celui des crises de porphyries aiguës et se révèle efficace dans presque tous les cas. Une transplantation hépatique chez un patient porteur d'ADP a eu peu d'effets sur les symptômes ou même le tableau biochimique, ce qui suggère des dommages neurologiques irréversibles et une production d'ALA qui ne se limite pas au foie [1].

### RÉFÉRENCES

- [1] Puy H, Gouya L, Deybach JC. The porphyrias. *The Lancet*. 2010;375:924-937.
- [2] Helias V, Saison C, Ballif BA, et al. ABCB6 is dispensable for erythropoiesis and specifies the new blood group system Langereis. *Nat Genet*. 2012;44:170-177.
- [3] Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol*. 2006;135:281-292.

- [4] Lyoumi S, Abitbol M, Andrieu V, et al. Increased plasma transferrin, altered body iron distribution, and microcytic hypochromic anemia in ferrochelatase-deficient mice. *Blood*. 2007;109:811-818.
- [5] Puy H, Deybach JC, Lamoril J, et al. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *Am J Hum Genet*. 1997;60:1373-1383.
- [6] Whatley SD, Puy H, Morgan RR, et al. Variegated porphyria in Western Europe: identification of PPOX gene mutations in 104 families, extent of allelic heterogeneity, and absence of correlation between phenotype and type of mutation. *Am J Hum Genet*. 1999;65:984-994.
- [7] Lamoril J, Puy H, Whatley SD, et al. Characterization of mutations in the CPO gene in British patients demonstrates absence of genotype-phenotype correlation and identifies relationship between hereditary coproporphyrinuria and hepatoerythropoietic porphyria. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1130-1138.
- [8] Carichon M, Pallet N, Schmitt C et al. Urinary metabolic fingerprint of acute intermittent porphyria analyzed by (1)h NMR spectroscopy. *Anal Chem*. 2014 Feb;18:2166-2174.
- [9] Meissner PN, Dailey TA, Hift RJ, et al. A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegated porphyria. *Nat Genet*. 1996;13:95-97.
- [10] Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* 2004;363(9410):705-706.
- [11] Podvı́nek M, Handschin C, Looser R, Meyer UA. Identification of the xenosensors regulating human 5-aminolevulinic acid synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:9127-9132.
- [12] Handschin C, Lin J, Rhee J, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1 $\alpha$ . *Cell*. 2005;122:505-515.
- [13] Delaby C To-FJ, Deybach JC, et al. Role of two nutritional hepatic markers (insulin-like growth factor 1 and transthyretin) in the clinical assessment and follow-up of AIP patients. *J Intern Med*. 2009;266:277-285.
- [14] Tollánes MC, Aarsand AK, Villanger JH, et al. European Porphyria Network (EPNET). Establishing a network of specialist Porphyria centres — effects on diagnostic activities and services. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Dec;7:93.
- [15] Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med*. 1993;153:2004-2008.
- [16] Badminton MN, Deybach JC. Treatment of an acute attack of porphyria during pregnancy. *Eur J Neurol*. 2006;13:668-669.
- [17] Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis*. 2013 Sep;36:849-857.
- [18] Andant C, Puy H, Bogard C, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol*. 2000;32:933-939.
- [19] Andant C, Puy H, Faivre J, Deybach JC. Acute hepatic porphyrias and primary liver cancer. *N Engl J Med*. 1998;338:1853-1854.
- [20] de Verneuil H, Nordmann Y, Phung N, et al. Familial and sporadic porphyria cutanea: two different diseases. *Int J Biochem*. 1978;9:927-931.
- [21] Lecha M, Puy H, Gouya L, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;10:19-31.
- [22] Lyoumi S, Abitbol M, Rainteau et al. Protoporphyrin retention in hepatocytes and Kupffer cells prevents sclerosing cholangitis in erythropoietic protoporphyria mouse model. *Gastroenterology*. 2011;41:1509-1519.

- [23] Gouya L, Deybach JC, Lamoril J, et al. Modulation of the phenotype in dominant erythropoietic protoporphyria by a low expression of the normal ferrochelatase allele. *Am J Hum Genet.* 1996;58:292-299.
- [24] Gouya L, Puy H, Lamoril J, et al. Inheritance in erythropoietic protoporphyria: a common wild-type ferrochelatase allelic variant with low expression accounts for clinical manifestation. *Blood.* 1999;93:2105-2110.
- [25] Gouya L, Puy H, Robreau AM, et al. The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype FECH. *Nat Genet.* 2002;30:27-28.
- [26] Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau AM, et al. Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet.* 2006;78:2-14.
- [27] Oustric V, Manceau H, Ducamp S, et al. Antisense oligonucleotide-based therapy in human erythropoietic protoporphyria. *Am. J. Hum. Genet.* 2014 Apr 3;94:611-617.
- [28] Whatley SD, Ducamp S, Gouya L, et al. C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet.* 2008;83:408-414.
- [29] Livideanu CB, Ducamp S, Lamant L, et al. Late-Onset X-Linked Dominant Protoporphyria: An Etiology of Photosensitivity in the Elderly. *J Invest Dermatol.* 2013 Jun;133:1688-1690.
- [30] Ducamp S, Schneider-Yin X, de Rooij F, et al. Molecular and functional analysis of the C-terminal region of human erythroid-specific 5-aminolevulinic synthase associated with X-linked dominant protoporphyria (XLDPP). *Hum Mol Genet.* 2013;22:1280-1288.
- [31] Katugampola RP, Badminton MN, Finlay AY, et al. Congenital erythropoietic porphyria: a single-observer clinical study of 29 cases. *Br J Dermatol.* 2012 Oct;167:901-913.
- [32] Robert-Richard E, Moreau-Gaudry F, Lalanne M, et al. Effective gene therapy of mice with congenital erythropoietic porphyria is facilitated by a survival advantage of corrected erythroid cells. *Am J Hum Genet.* 2008;82:113-124.
- [33] To-Figueras J, Ducamp S, Clayton J, et al. ALAS2 acts as a modifier gene in patients with congenital erythropoietic porphyria. *Blood.* 2011;118:1443-1451.
- [34] Roberts AG, Puy H, Dailey TA, et al. Molecular characterization of homozygous variegate porphyria. *Hum Mol Genet.* 1998;7:1921-1925.
- [35] Martasek P, Nordmann Y, Grandchamp B. Homozygous hereditary coproporphyria caused by an arginine to tryptophane substitution in coproporphyrinogen oxidase and common intragenic polymorphisms. *Hum Mol Genet.* 1994;3:477-480.
- [36] Schmitt C, Gouya L, Malonova E, et al. Mutations in human CPO gene predict clinical expression of either hepatic hereditary coproporphyria or erythropoietic harderoporphyria. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3089-3098.
- [37] Lamoril J, Puy H, Gouya L, et al. Neonatal hemolytic anemia due to inherited harderoporphyria: clinical characteristics and molecular basis. *Blood.* 1998;91:1453-1457.
- [38] Bonkowsky HL, Schady W. *Semin Liver Dis.* 1982;2:108-24.
- [39] Herbert L. Bonkowsky, M.D., Peter Siao, M.D., Zulmarie Roig, M.D., E. Tessa Hedley-Whyte, M.D., and Thomas J. Flotte, M.D. A 57-Year-Old Woman with Abdominal Pain and Weakness after Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2813-2825.
- [40] Blom H, Andersson C, Olofsson BO, Bjerle P, Wiklund U, Lithner F. Assessment of autonomic nerve function in acute intermittent porphyria ; a study based on spectral analysis of heart rate variability. *J Intern Med.* 1996 Aug;240:73-9.
- [41] Hugo Kupferschmidt, MD ; Adriano Bont, MD ; Hans Schnorf, MD ; Theodor Landis, MD ; Eike Walter, MD ; Jurg Peter, MD ; Stephan Krahenbuhl, MD, PharmD ; and Peter J. Meier,

- MD. Transient Cortical Blindness and Bioccipital Brain Lesions in Two Patients with Acute Intermittent Porphyrria. *Ann Intern Med.* 1995;123:598-600.
- [42] Lindberg RL, Martini R, Baumgartner M, Erne B, Borg J, Zielasek J, Ricker K, Steck A, Toyka KV, Meyer UA. Motor neuropathy in porphobilinogen deaminase-deficient mice imitates the peripheral neuropathy of human acute porphyria. *J Clin Invest.* 1999 Apr;103:1127-34.
- [43] Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52.
- [44] Adhikari A, Penatti CA, Resende RR, Ulrich H, Britto LR, Bechara EJ. 5-Aminolevulinate and 4, 5 dioxoalate ions decrease GABA(A) receptor density in neuronal cells, synaptosomes and rat brain. *Brain Res.* 2006;1093:95-104.
- [45] Emanuelli T, Pagel FW, Porciñcula LO, Souza DO. Effects of 5-aminolevulinic acid on the glutamatergic neurotransmission. *Neurochem Int.* 2003;42:115-21.
- [46] Litman DA, Correia MA. L-tryptophan: a common denominator of biochemical and neurological events of acute hepatic porphyria? *Science.* 1983 ; 222:1031-3.

