



Université de Jijel

Faculté des Sciences Exactes et Sciences
De la Nature et de La vie

Département de Biologie Moléculaire
et Cellulaire

جامعة جيجل

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

BC 03 / 10

*Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme
Des Etudes Supérieures en Biologie*

Option : Biochimie

Intitulé

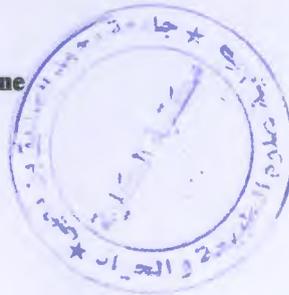


Porphyries érythropoïétiques

Membres de Jury :

Examinatrice : Boutennoune Hanane

Encadreur : Laib Essaid



Présenté par :

Bouhadjeb Nadia

Boulahia Myada

Chaibeddra Zineb

Année Universitaire : 2009- 2010



Remerciements

Nous remercions « Allah » qui nous a donné le courage et la volonté d'avoir réussi dans nos études.

Nous remercions nos parents, pour tout leur amour, leur encouragement, et leur soutien.

Nous remercions notre encadreur: Mr : LAIB Saïd qui nous a encadré et soutenu par ces conseils, ces encouragements et ces connaissances.

Nous remercions aussi les membres du jury d'avoir accepté d'examiner et juger ce modeste travail.

Nos vifs remerciements vont à tous les enseignants qui nous ont suivis durant nos 4 ans d'études.

À tous nos collègues de la promotion 2010.

Enfin, nous adressons nos remerciements à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de
Myada mémoire

Nadia

Zineb

Sommaire

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre I : Biosynthèse de l'hème

I.1. Définition des porphyrines.....	3
I.2. Structure des porphyrines	3
I.3. Classification des porphyrines	4
I.3.1. Uroporphyrine	4
I.3.2. Les coproporphyrines	5
I.3.3. Proto porphyrines	5
I.4. L'application des porphyrines	5
I.5. Structure de l'hème.....	6
I.6. Les étapes de la biosynthèse de l'hème	6
I.6.1. La biosynthèse de l'acide δ -amino lévulinique	7
I.6.2. De la mitochondrie vers le cytosol.....	7
I.6.3. Formation du porphobilinogène	7
I.6.4. Condensation du porphobilinogène en noyau tétra pyrrolique	8
I.6.5. Passage des uroporphyrinogènes aux autres porphyrinogènes et aux porphyrines correspondantes	8
I.6.6. Formation de l'hème	9
I.7. Régulation de la biosynthèse de l'hème	10
I.7.1. Dans le foie.....	10
I.7.2. Dans les cellules érythroïdes	10

Chapitre II : Porphyrie érythropoïétique congénitale

II.1. Définition des porphyries	12
II.2. Classification des porphyries	12
II.2.1. Porphyries hépatiques	12
II.2.1.1. Porphyrie aiguë intermittente.....	12
II.2.1.2. Porphyria variégata.....	12
II.2.1.3. Coproporphyrine héréditaire	12

II.2.1.4. Porphyrurie symptomatique	12
II.2.2. Porphyruries érythropoïétiques	13
II.2.2.1. Porphyrurie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther).....	13
II.2.2.2. Protoporphyrurie érythropoïétique	13
II.3. Définition de porphyrurie érythropoïétique congénitale	14
II.4. Signes cliniques.....	14
II.5. Données biologiques	16
II.5.1. Données hématologiques.....	16
II.5.2. Données biochimiques	17
II.5.2.1. Les urines.....	17
II.5.2.2. Les selles	18
II.6. Anomalie enzymatique.....	19
II.7. Génétique	19
II.8. Biologie moléculaire	19
II.9. Le traitement	19
II.10. Thérapie génique d'un modèle animal murin de la maladie	20
II.10.1. La stratégie de thérapie génique.....	21
II.10.2. Protocole expérimental.....	21
II.11. Diagnostic différentiel :	23

Chapitre III : Biosynthèse de l'hème

III.1. Définition de protoporphyrurie.....	24
III.2. Signes clinique.....	24
III.3. Données biologiques	25
III.3.1. Le sang.....	25
III.3.2. Les selles.....	25
III.3.3. Les urines	26
III.4. Les anomalies enzymatiques.....	27
III.5. Génétique.....	27
III.6. Bases moléculaires	28

III.6.1. ADN_C.....	28
III.6.2. Localisation chromosomique du gène FECH.....	29
III.7. Traitement	29
III.8. Diagnostic différentiel	32
Conclusion	34
Référence bibliographique :	35

Liste des figures

Figure 1 : Spectre d'absorption de l'hémato porphyrine (solution à 0,01 % dans l'HCl 5%).....	3
Figure 2 : Le noyau pyrrole et noyau porphyrine.....	4
Figure 3 : Structure des porphyrines.....	5
Figure 4 : Structure de l'hème.....	6
Figure 5 : Formation de l'acide δ – aminolévulinate.....	7
Figure 6 : Formation du porphobilinogène.....	8
Figure 7 : Synthèse de l'hème à partir du porphobilinogène.....	9
Figure 8 : Synthèse de l'hème et porphyrines héréditaires.....	13
Figure 9 : Etat sclérodermique mutilant des mains au cours d'une PEC.....	15
Figure 10 : Mutilations progressives et hypertrichose du visage au cours d'une PEC.....	15
Figure 11 : Quelques caractéristiques phénotypiques de la souris PEC (P) comparée à la souris normale (N).....	21
Figure 12 : Stratégie de thérapie génique de la souris PEC (Représentation schématique du vecteur ESP – UROS utilisé).....	21
Figure 13 : Illustration de la correction métabolique après thérapie génique de la souris PEC.....	22
Figure 14 : Mode de transmission génique de PPE	28

Liste des tableaux

Tableau 1: Les analyses des porphyrines dans le sang.....	17
Tableau 2: Les analyses de porphyrines dans les urines.....	18
Tableau 3: Les analyses des porphyrines dans les selles.....	18
Tableau 4: Analyses biologique de PPE.....	26

Liste des abréviations

- Ac:** Acétique
- AD:** Autosomique Dominant
- ADN_C:** acide désoxyribonucléique complémentaire
- ALA:** Acide δ aminolévulinique
- ALA – D:** ALA Déshydratase
- AR:** Autosomique Récessif
- ARNm :** acide ribonucléique messenger
- COPO:** Coproporphyrinogène Oxydase
- COPRO:** Coproporphyrinogène
- E:** Érythropoïétique
- FECH:** Enzyme ferrochélatase
- H:** Hépatique
- Ha:** Hépatique Aigüe
- Mé:** Méthyl
- PAI:** Porphyrie Aigüe Intermittente
- PAIP :**
- PBG:** Porphobilinogène
- PBGD:** Porphobilinogène Désaminase
- PEC:** Porphyrie Érythropoïétique Congénitale
- PPE :** protoporphyrie érythropoïétique
- Prop:** Propanoïque
- PROTO:** Protoporphyrinogène
- PROX:** Protoporphyrinogène Oxydase
- PV:** Porphyrie Variégata
- SNP:** Single Nucléotide Polymorphisme
- URO – D:** Uroporphyrinogène Décarboxylase
- UROS:** Uroporphyrinogène III Synthétase
- Vin:** Vinyl

Allogreffe : greffe pratiquée entre deux individus d'une même espèce génétiquement différents.

Antihistaminique : médicament s'opposant à l'action d'une substance naturelle de l'organisme : l'histamine (qui déclenche les effets de l'allergie et augmente la sécrétion gastrique).

Les antihistaminiques agissent par blocage des récepteurs de l'histamine, situés sur différents types de cellules.

Atrophie optique : atrophie du nerf optique, résultant d'une destruction plus ou moins complète des fibres du nerf optique.

Autosome : chromosome dont les informations génétiques n'interviennent pas dans la détermination du sexe.

Bande de solet : longueur d'onde comprise entre 400 et 410 nanomètre.

Blépharite : inflammation des paupières, habituellement limitée à leur bord libre, évoluant de façon chronique et récidivante.

Carcinome : tumeur maligne développée aux dépens des tissus épithéliaux.

Cécité : fait d'être aveugle ou malvoyant.

Cellule souche hématopoïétique : sont à l'origine des cellules sanguines dont elles assurent la production (hématopoïèse) tout au long de la vie.

Cirrhose : maladie chronique du foie caractérisée par une réorganisation tissulaire et une altération cellulaire.

Consanguinité : existence d'un lien de parenté entre deux individus.

Erythropoïèse : processus de formation de globules rouges dans la moelle osseuse. Lérythropoïèse est un phénomène permanent. Elle débute lorsqu'une cellule souche pluripotente de la moelle (pouvant donner naissance à n'importe quelle cellule sanguine) se détermine en un progéniteur érythroblastique (cellule capable de se différencier uniquement en globule rouge et non en globule blanc ou en plaquette).

Ferritine : glycoprotéine riche en fer, synthétisée par le foie et assurant le stockage du fer dans cet organe, mais aussi dans la rate et dans la moelle osseuse.

Fibrose : augmentation pathologique du tissu conjonctif d'un organe.

Hépatosplénomégalie : augmentation simultanée du volume du foie et de la rate.

Hétérogénéité génétique : caractère d'une maladie héréditaire dans laquelle différentes anomalies des segments d'ADN présents dans les chromosomes peuvent conduire à une même pathologie.

Hétérozygote : se dit d'un individu dont les deux copies d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire) sont différentes.

Homozygote : se dit d'un individu dont les deux copies d'un même gène (chacune portée par l'un des deux chromosomes homologues d'une paire) sont identiques.

Hyperkératose : épaissement anormal de la couche cornée (la plus superficielle) de l'épiderme.

Hypertrichose : augmentation de la pilosité, localisée ou généralisée.

Hypertrophie : augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe.

Koilonychie : anomalie des ongles, caractérisée par une forme concave ou par des fissures.

Lumière de wood : examen employé pour le diagnostic des maladies cutanées, utilisant un rayonnement ultraviolet donnant des effets de fluorescence.

La lumière de wood est fournie par un petit appareil facilement utilisable en consultation par le médecin dermatologique, qui permet d'éclairer la peau ainsi observer l'éventuelle couleur et en déduire un diagnostic; de plus il peut évaluer, grâce à la fluorescence l'étendue de la dermatose et repérer avec précision les zones cutanées malades ou il doit faire des prélèvements.

Lupus érythémateux chronique : dermatose chronique caractérisée par une éruption cutanée en forme de loup (masque sur le visage).

Le lupus érythémateux chronique est la localisation cutanée de lupus érythémateux disséminé, maladie inflammatoire d'origine auto-immune.

Monogénique : se dit d'une maladie dans laquelle le déficit d'un seul gène est responsable de la pathologie. A l'opposé, une maladie déterminée par l'anomalie de plusieurs gènes est dite polygénique.

Onycholyse : décollement d'un ou de plusieurs ongles sur une portion plus ou moins importante.

Polymorphisme : existence au sein d'une population de variations individuelles d'un caractère génétique n'entraînant pas de conséquences pathologiques.

Prurit : sensation naissant dans la peau et entraînant une envie de se gratter. Un prurit est déclenché par la libération dans la peau de différents médiateurs chimiques, notamment l'histamine. On divise les prurits en deux catégories selon qu'ils sont généralisés ou localisés.

Ptérygion : épaissement vascularisé de la conjonctive, de forme triangulaire, qui s'étend sur la cornée depuis l'angle interne de l'œil.

Scalp : arrachement d'une surface plus ou moins grande du cuir chevelu.

Sclérite : inflammation de la sclérotique, tunique externe du globe oculaire formant le blanc de l'œil.

Sclérodermie : maladie auto-immune caractérisée par une sclérose progressive du derme et, dans certains cas, des viscères.

Scléromalacie : amincissement progressif et indolore de la sclérotique, tunique externe du globe oculaire formant le blanc de l'œil.

Splénectomie : ablation chirurgicale de la rate.

Splénomégalie : augmentation du volume de la rate.

Thérapie génique : méthode thérapeutique utilisant les gènes et l'information dont ils sont porteurs pour traiter une maladie génétique ou pour modifier un comportement cellulaire.

Transgenèse : introduction d'une séquence d'ADN dans un ovule fécondé ou dans un embryon à un stade peu évolué.

Ultraviolet : rayonnement électromagnétique d'une longueur d'onde inférieure à 400 nanomètres.

* **UVA**: les rayons ultraviolets A (UVA) de grande longueur d'onde. Principaux facteurs de bronzage et de la synthèse de la vitamine D.

* **UVB**: les rayons ultraviolets B de longueur d'onde intermédiaire.

Lithiase biliaire : il s'agit des calculs qui se forment dans la vésicule biliaire (réservoir de bile sous le foie) et qui peuvent migrer dans les voies excrétrices biliaires (les canaux sortant de la vésicule et du foie, qui se réunissent pour former le canal cholédoque).

Introduction générale

Les deux mots, porphyrine et porphyrie, dérivent du grec porphyros : pourpre, en raison de la propriété de ces substances d'émettre une fluorescence rouge caractéristique si on les irradie avec une lumière de longueur d'onde déterminée (400-410 nm) [1].

Les porphyrines sont des substances de structure cyclique constituées par quatre noyaux pyrroliques reliés par des groupements méthyniques (-CH=), l'alternance de liaisons doubles et simples leur donne une capacité de résonance (photosensibilisantes) [1]. Ces substances interviennent dans la synthèse de l'hème, qui lui même rentre dans la composition de l'hémoglobine et du cytochrome P₄₅₀ [2].

Les porphyries héréditaires sont un groupe de maladies liées chacune au déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème [3]. Il en résulte une accumulation des porphyrines et/ou de leurs précurseurs dans certains tissus et dans les milieux d'excrétion [4]. La classification des porphyries est dépendante de trois caractéristiques :

Le mode de présentation aiguë ou non, le type de déficit enzymatique et par voie de conséquence ,et les types de précurseurs et de porphyrines produits en quantité exagérée.

Selon le tissu où prédomine le trouble métabolique, on distingue actuellement deux groupes de porphyries: les porphyries hépatiques qui englobent en : porphyrie aiguë intermittente, coproporphyrine héréditaire, porphyries aiguës, porphyrie variegata, porphyrie de Doss et porphyrie cutanée [2, 4, 5, 6,7] et les porphyries érythroïétiques : porphyrie érythroïétique congénitale (maladie de Günther) et protoporphyrine [2,4,5].

Chaque type de porphyrie présente un profil d'excrétion spécifique devant les crises tandis que les manifestations cliniques (apparaissent surtout à l'âge adulte, mais certaines porphyries affectent les enfants) [8] sont polymorphes et souvent non caractéristiques. Depuis les années 1970, de progrès très importants ont été réalisés dans la connaissance de ces maladies puisque chaque porphyrie a pu être reliée à un déficit enzymatique d'un des enzymes de la biosynthèse de l'hème. Les différentes manifestations cliniques des porphyrines (signes cutanés, abdominaux, neurologiques) ainsi qu'une coloration rouge porto des urines conduisant à demander un dosage des porphyrines et de leurs précurseurs dans les différents milieux biologiques (urines, sang et selles). Le dosage de l'activité de l'enzyme spécifiquement déficitaire permet de confirmer le type de porphyrie et d'engager une enquête familiale (la recherche des porteurs asymptomatiques est en effet fondamentale pour assurer la prévention des accidents liés à la prise de certains médicaments dits «porphyrinogéniques») [9].

La prévalence des porphyrines dans les populations varie de pays à pays et selon les régions du monde, on observe également une distribution raciale nette de certaines formes de porphyrines [5].

Ce mémoire de fin d'études comporte trois parties ; la première partie est réservée à la biosynthèse de l'hème la deuxième à porphyrie érythropoïétiques congénitale est le dernier chapitre le protoporphyrie érythropoïétique.

I.1. Définition des porphyrines : Les porphyrines sont des composés cylindriques formés de quatre noyaux pyrroliques reliés entre eux par des ponts méthényle ($-CH =$) [11] (établis entre leurs atomes de carbone α et $\acute{\alpha}$). Les sites principaux de la synthèse sont le foie et la moelle osseuse érythropoïétique [12,13]. Une propriété caractéristique des porphyrines est la formation des complexes avec les ions métalliques qui se lient aux atomes d'azote des noyaux pyrroliques, les porphyrines contenant du magnésium comme la chlorophylle [14]. En raison de la présence de nombreuses doubles liaisons conjuguées, ce composé absorbe fortement une partie du spectre lumineux et il apparaît coloré en rouge, comme le porphyre, roche rouge qui a inspiré le choix de son nom [15]. Dans l'étude des porphyrines et de leurs dérivés, les spectres d'absorption de la lumière visible et ultraviolette sont d'une grande valeur. Un exemple en est le spectre d'absorption d'une solution de porphyrine dans 5 % d'acide hypochlorique (Figure.1). On remarque en particulier le pic d'absorption bien délimité à 400 nm. C'est un caractère distinctif des noyaux porphyrines indépendant des chaînes latérales des différentes porphyrines. Cette bande est appelée bande de Soret, le nom de celui qui l'observa en premier [14].

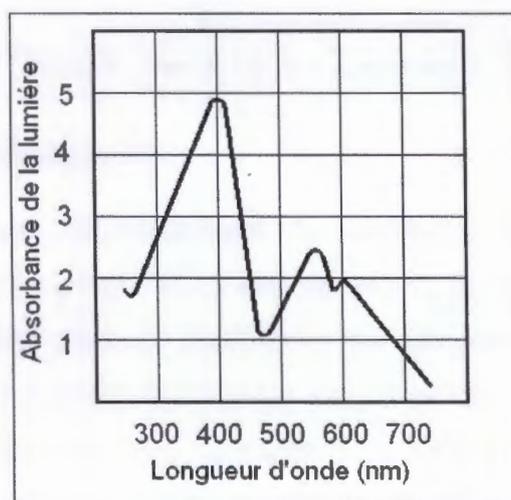


Figure 1 : Spectre d'absorption de l'hématoporphyrine (solution à 0,01 % dans l'HCl 5 %) [14].

I.2. Structure des porphyrines

Ce sont des composés contenant le noyau porphine, qui est un noyau hétérocyclique formé par la réunion de 4 noyaux pyrroles (Figure 2).

Dans le tétrapyrrole, elles désignent les ponts $-CH =$ (méthyne) qui servent à réunir les pyrroles. Les sommets portant les atomes d'hydrogène substituables, donc réactifs, sont numérotés de 1 à 8. Les 4 sommets azotés au centre du schéma sont également réactifs. Par

I.3.2. Les coproporphyrines :

Ils ont pour substituants Me et Prop, c'est l'isomère III qui est rencontré à l'état Naturel [15].

I.3.3. Protoporphyrines : Elles comportent trois types de substituants: méthyl, vinyl, et propanoïque. C'est l'isomère X qui est physiologique ; c'est le précurseur direct du groupement prosthétique des chromoprotéines. (Figure 3) [15].

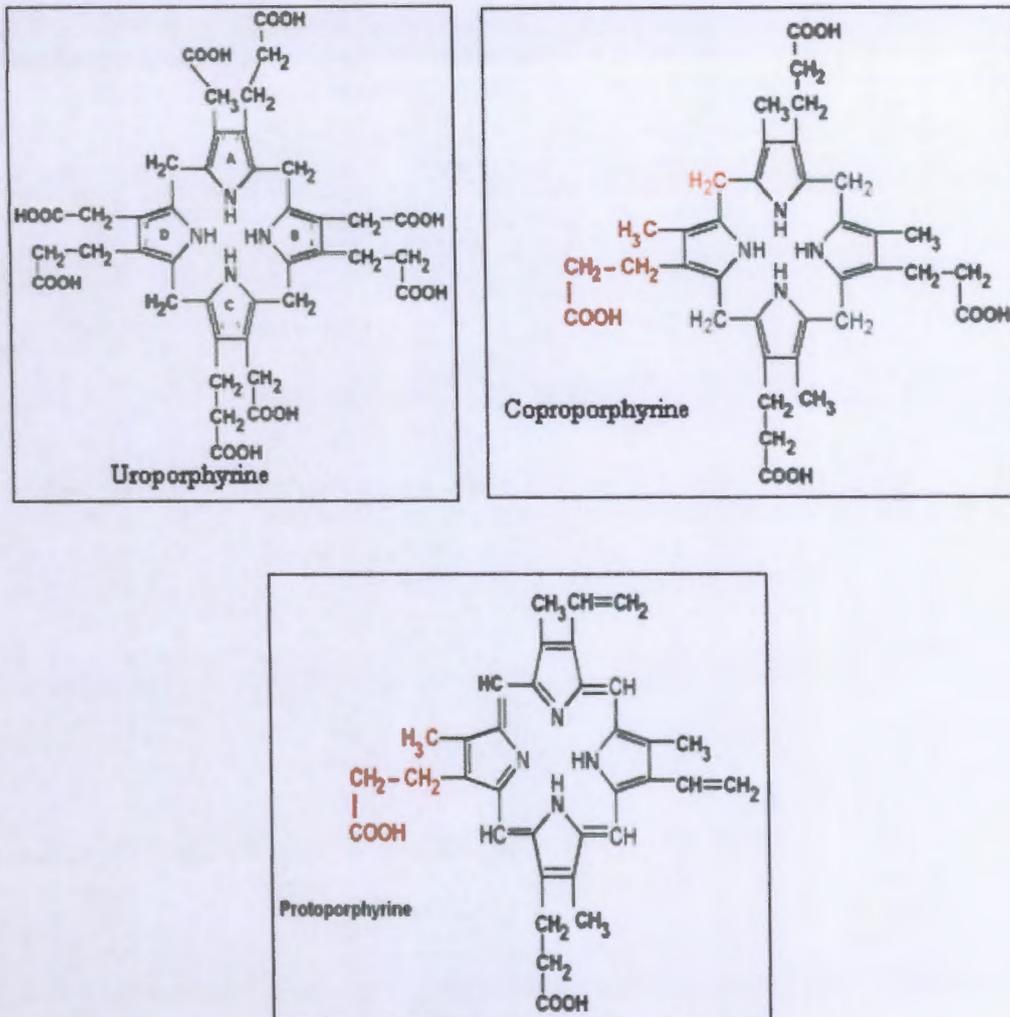


Figure 3 : Structure des porphyrines [16].

I.4. L'application des porphyrines

Une application intéressante des propriétés photo dynamiques des porphyrines est le traitement de certains types de cancer par photothérapie. Les tumeurs absorbent souvent plus de porphyrines que les tissus sains. Ainsi, l'hématoporphyrine ou d'autres composés apparentés sont administrés à un patient présentant une tumeur d'un type approprié. Celle-ci est ensuite

exposée à la lumière d'un laser à argon qui, en excitant les porphyrines, produit des effets cytotoxiques [14].

I.5. Structure de l'hème

L'hème est la ferroporphyrine IX (une porphyrine contenant un atome de Fer [17]. Elle résulte de la fixation d'un atome de Fer divalent au centre de la molécule de protoporphyrine IX, par l'intermédiaire de 4 liaisons datives fournies par les sommets azotes [15]. Elle possède de nombreuses doubles liaisons (pour un totale de 11) qui lui confèrent une coloration rouge à cause de leur capacité d'absorption de la lumière [10]. La porphine de l'hème, avec son arrangement spécifique de quatre méthyles ($-CH_3$) en position 1, 3, 5 et 8, deux propionates ($-CH_2 - CH_2 - COOH$) en 6 et 7 et deux vinyle ($CH = CH_2$) en 2, 4 substitués, est appelée protoporphyrines IX (Figure 4) [18,19]. La synthèse de l'hème se fait dans les mitochondries des érythroblastes où toutes les enzymes nécessaires sont réunies [20]. L'hème fait partie de la structure des hémoprotéines : l'hémoglobine, les cytochromes mitochondriaux de la chaîne respiratoire, le cytochrome P_{450} et les enzymes : la cyclo-oxygénase, la glutathion peroxydase [21,22]. Dans la biosynthèse de l'hème, 85 % sert à faire de l'hémoglobine (érythropoïèse dans la moelle osseuse) et 15 % pour d'autre hémoprotéines (majoritairement dans le foie) [21].

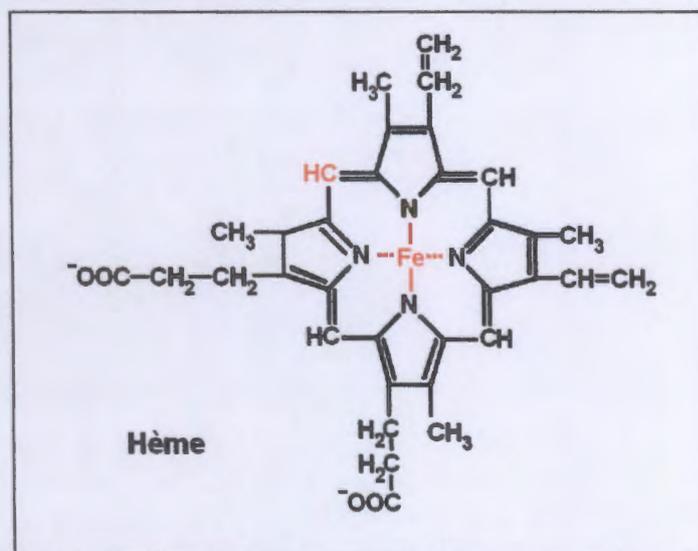


Figure 4 : Structure de l'hème [9,23].

L'hème est le groupement prosthétique commun à diverses hémoglobines (alors que la globine varie d'une hémoglobine à l'autre) [24].

I.6. Les étapes de la biosynthèse de l'hème

La biosynthèse de l'hème comporte une longue série de réactions. Elle a été élucidée dans l'année 1950 grâce à l'utilisation de précurseurs marqués, en particulier la glycine C^{14} [9]. Le

cycle complet de formation de l'hème se distribue entre les mitochondries et le cytoplasme selon les étapes suivantes [13] :

I.6.1. La biosynthèse de l'acide δ -amino lévulinique

La première étape de la biosynthèse de porphyrines chez les mammifères est la condensation de la glycine et du succinyl-CoA pour former le δ -amino lévulinate (ALA) [9, 25,26]. Cette réaction est catalysée par la δ -amino lévulinate synthase, enzyme mitochondrial [25]. A pyridoxal phosphate (pALP), dérivé de la vitamine B₆ comme coenzyme. C'est une décarboxylation, qui libère du coenzyme A, en même temps que du CO₂ (Figure 5) [27].

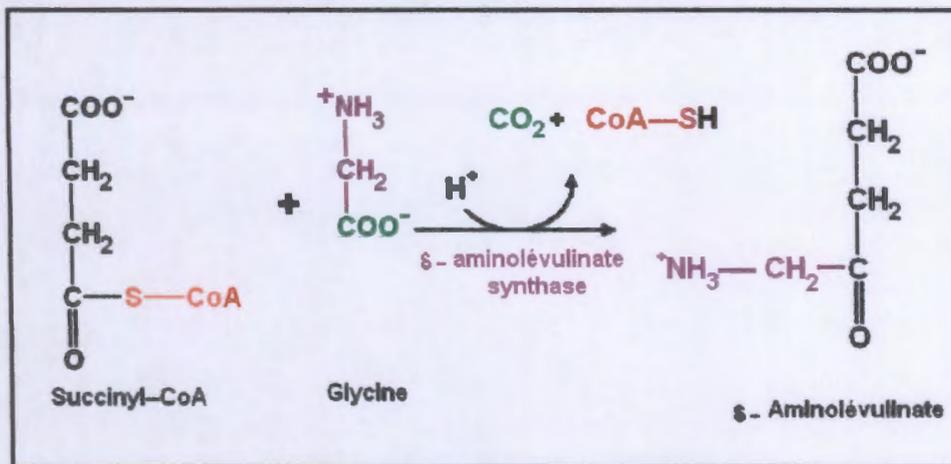


Figure 5 : Formation de l'acide δ -aminolévulinic [17].

I.6.2. De la mitochondrie vers le cytosol

Le δ -aminolévulinate quitte la mitochondrie pour pénétrer dans le cytoplasme [20,27].

I.6.3. Formation du porphobilinogène

Dans le cytoplasme, la δ -amino lévulinate déshydratase catalyse la condensation de deux molécules de δ -amino lévulinate pour former le porphobilinogène (PB₄), qui possède le noyau pyrrolique caractéristique [17] et deux molécules d'eau. L'ALA déshydratase est une enzyme qui contient du zinc et qui est sensible à l'inhibition par le plomb (Figure.5) [14].

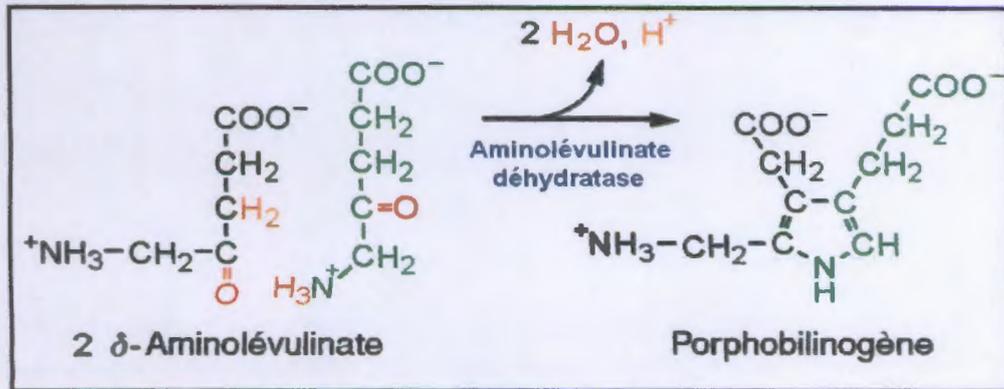


Figure 6 : Formation du porphobilinogène [17].

I.6.4. Condensation du porphobilinogène en noyau tétrapyrrolique

Quatre molécules de porphobilinogène se condensent tête - à - queue pour former un tétrapyrrole linéaire, l'hydroxyméthylbilane dans une réaction catalysée par la porphobilinogène désaminase. Un ion ammonium est libéré pour chaque pont méthylène formé. (La réaction libère quatre ions NH_4^+). Le tétrapyrrole linéaire lié à l'enzyme se cyclise alors pour former l'uroporphyrinogène III qui présente une disposition asymétrique des chaînes latérales [25].

Dans les conditions normales, l'uroporphyrinogène formé est presque exclusivement l'isomère III, mais dans certaines porphyries, des porphyrinogènes isomères de type I sont formés en excès [14].

I.6.5. Passage des uroporphyrinogènes aux autres porphyrinogènes et aux porphyrines correspondantes

L'uroporphyrinogène III est converti en coproporphyrinogène III par décarboxylation de tous les groupes acétate (A) en substituants méthyl (M). La réaction est catalysée par l'uroporphyrinogène décarboxylase, qui est aussi capable de convertir l'uroporphyrinogène en coproporphyrinogène I.

Le coproporphyrinogène III entre ensuite dans les mitochondries, où il est converti en protoporphyrinogène III, puis en protoporphyrine III.

Plusieurs étapes sont impliquées dans cette conversion. L'enzyme mitochondriale coproporphyrinogène oxydase catalyse la décarboxylation et l'oxydation de deux chaînes latérales propioniques pour former le protoporphyrinogène. Cette enzyme est capable d'agir seulement sur le coproporphyrinogène de type III, ce qui pourrait expliquer pourquoi les protoporphyrines de type I n'existent pas dans la nature. L'oxydation du protoporphyrinogène en protoporphyrine est catalysée par une autre enzyme mitochondriale, la protoporphyrinogène oxydase [4].

I.6.6. Formation de l'hème

La ferrochélatase ajoute la touche finale en introduisant l'ion Fe^{2+} au centre de la molécule. L'atome de Fer remplace les 2 atomes d'hydrogène portés par 2 des azotes, mais il est lié aux 4 atomes d'azote par coordination [16].

La synthèse de l'hème est alors achevée. La molécule entière peut maintenant être incorporée, comme groupement prosthétique, dans des globines (hémoglobine, myoglobine), des catalases, des peroxidases aussi que dans le cytochrome (Figure 7) [17,25].

L'incorporation en Fer nécessaire est assurée par la transferrine du plasma sanguin et la ferritine, un complexe protéique de stockage intracellulaire, qui peut recevoir de grandes quantités de Fer dans son noyau [17].

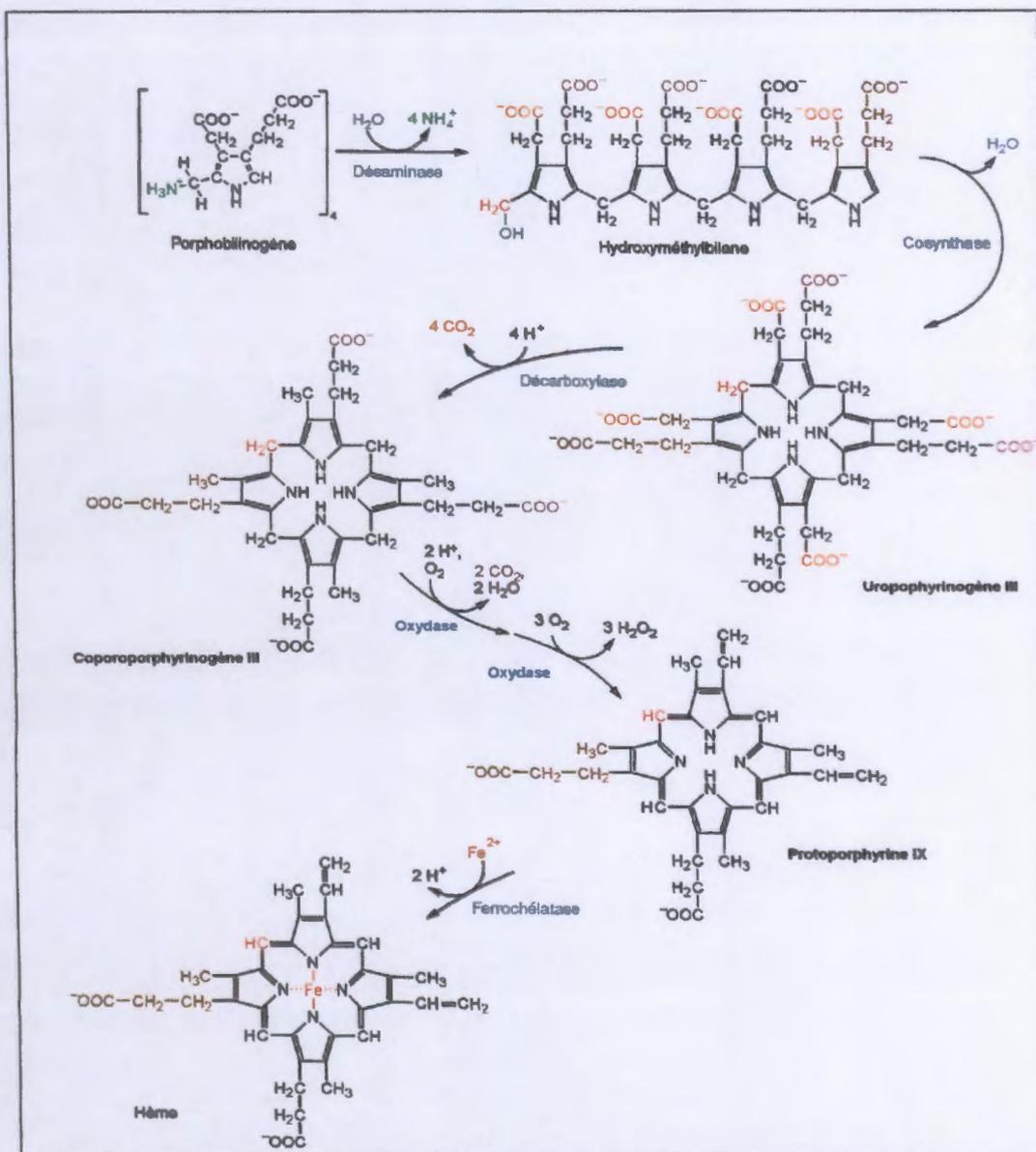


Figure 7 : Synthèse de l'hème à partir du porphobilinogène [17,28].

I.7. Régulation de la biosynthèse de l'hème

Les sites principaux de la synthèse des porphyrines sont le foie et la moelle osseuse érythropoïétique [12].

I.7.1. Dans le foie : La réaction limitant de la synthèse de l'hème est catalysée par l'ALA synthétase, une enzyme régulatrice. Il semble que l'hème agissant probablement par l'intermédiaire d'une molécule aporépresseur, serait un régulateur négatif de la synthèse de l'ALA synthétase. Ce mécanisme de répression et dérépression, il est possible qu'il existe aussi une rétroinhibition significative à cette étape, mais l'effet régulateur principale de l'hème semble être sur le taux de synthèse de l'ALA, taux qui considérablement augmente en absence de l'hème et diminué en sa présence [13,14], et peut être accessoirement au niveau de δ -amino lévulinate-déshydratase [4]. La traduction du ARN_m de cette synthèse est rétroinhibée par l'hème, la région 5' non traduite du ARN_m contient une séquence qui se lie à une protéine régulatrice qui semble à l'hème. De plus, le transport de l'enzyme dans la mitochondrie est bloqué lorsque l'hème est abondant [4,25].

La vitesse du turnover de l'ALA synthétase est rapide (la demi-vie est d'environ 1 heure), ce qui est un trait commun des enzymes qui catalysent une réaction limitante. De nombreux médicaments, administrés à des êtres humains peuvent augmenter considérablement l'ALA synthétase. La plus part de ces médicaments sont métabolisés par un système hépatique qui utilise une hémoprotéine spécifique, le cytochrome P₄₅₀. Durant leur métabolisme, l'utilisation de l'hème par le cytochrome P₄₅₀ est très augmentée, ce qui diminue d'autant la concentration intracellulaire de l'hème. Ces réactions exercent un effet de dérépression sur l'ALA synthétase avec une augmentation correspondante du taux de synthèse de l'hème pour répondre aux besoins cellulaires [14].

I.7.2. Dans les cellules érythroïdes

Les nombreuses différences constatées dans les mécanismes de régulation de la biosynthèse de l'hème entre le foie et la moelle osseuse ont maintenant une explication logique : il a été démontré qu'il existe deux formes érythroïdes. Le rôle du Fer semble en fait majeur dans le contrôle post-transcriptionnel de la biosynthèse de l'ALA synthétase .

Un motif structural répondant spécifiquement au Fer (iron responsive élément [IRE]) a été identifié sur l'ARN messenger de l'ALA synthétase érythrocytaire; il est absent pour l'ALA synthétase hépatique (ce motif est semblable à ceux qui ont été démontrés pour la ferritine ou la transferrine) : on peut donc être pratiquement certain que la traduction de ARN messenger de

l'ALA synthétase érythrocytaire est contrôlée par le fer disponible dans la cellule pendant l'érythropoïèse. Quand le Fer intracellulaire est trop peu concentré, une protéine fixée sur le motif IRE empêcherait la traduction de l'ARN messager [4]. L'hème exerce sa régulation à plusieurs niveaux ; il stimule la traduction de la synthèse des globines A et B de l'hémoglobine, ceci assure l'équilibre des proportions des différents produits entrant dans la composition de l'hémoglobine (deux globines α , deux globines β , quatre hèmes). Par ailleurs, la voie de synthèse de l'hème apparaît régulée non seulement à l'étape catalysée par la δ -amino levulinate synthase comme dans le foie mais également à l'étape de la ferrochélatase [13].

Chapitre II

*Porphyrie
érythropoïétique
congénitale*

II.1. Définition des porphyries

Les porphyries héréditaires représentent un ensemble de maladies métaboliques, monogéniques, pour la plupart la transmission est autosomique et dominante, caractérisées par un déficit d'une enzyme intervenant à la biosynthèse de l'hème. Ces déficits résultent tous de mutations des gènes codants correspondants, avec souvent une très grande hétérogénéité allélique.

Biologiquement, ces affections sont marquées par une hyperproduction des porphyrines situées en amont du blocage enzymatique et de leurs précurseurs (acide delta aminolévulinique, porphobilinogène) par feed-back positif sur l'acide delta aminolévulinique-synthétase, enzyme clé du métabolisme de l'hème [29,30].

II.2. Classification des porphyries

Les porphyries sont habituellement classées en fonction de l'origine où siège la synthèse accrue des porphyrines [31], en deux groupes : hépatique et érythropoïétique, selon le tissu dans lequel prédomine le trouble métabolique [3] :

II.2.1. Porphyries hépatiques

Formes dans lesquelles la formation excessive de porphyrine ou de ses précurseurs se manifeste dans le foie [32].

II.2.1.1. Porphyrie aiguë intermittente

Autosomique dominante (pyrroloporphyrie ou porphyrie de type suédois).

II.2.1.2. Porphyria variegata

Autosomique dominante (protocoproporphyrie ou porphyrie de type sud-africain).

II.2.1.3. Coproporphyrie héréditaire

Autosomique dominante.

II.2.1.4. Porphyrie symptomatique

Non héréditaire (porphyrie cutanée tardive) [32].

II.2.2. Porphyries érythropoïétiques

Caractérisées par la formation excessive de porphyrine ou de ses précurseurs dans les normoblastes de la moelle osseuse [32]. On connaît deux anomalies qui affectent les cellules érythropoïétiques :

II.2.2.1. Porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther)

Autosomique récessive : due à une déficience en uroporphyrinogène III synthase [30].

II.2.2.2. Protoporphyrine érythropoïétique

Autosomique dominante : due à une déficience en ferrochelatase [30].

La classification ci-dessus est celle qui fut acceptée à la conférence internationale sur les porphyries (1963) [21].

Les principales caractéristiques des porphyries héréditaires humaines sont résumées dans la (figure 8) :

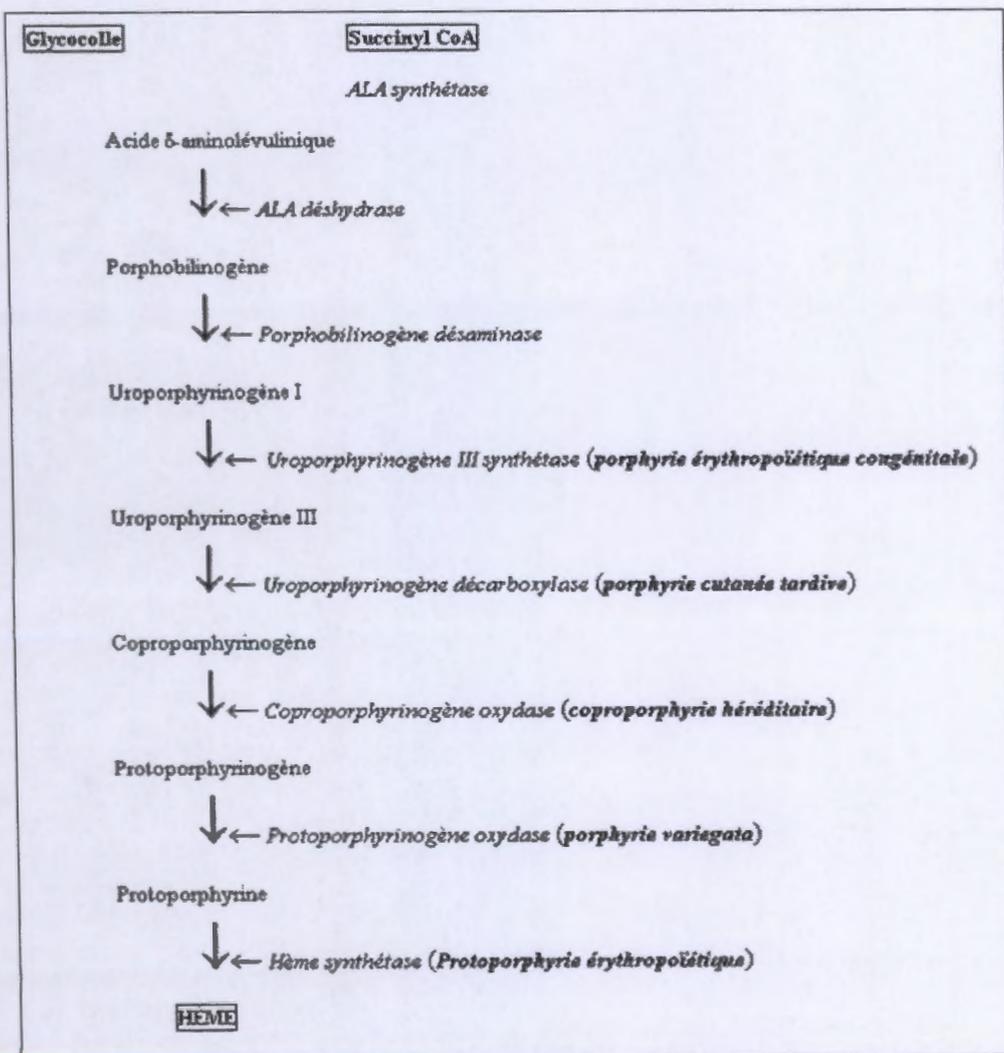


Figure 8 : Synthèse de l'hème et porphyries héréditaires [21,33].

II.3. Définition de porphyrie érythropoïétique congénitale

La porphyrie érythropoïétique congénitale, est aussi appelée la maladie de Günther d'après le nom du médecin qui l'a décrit pour la première fois en 1911 [34].

C'est une maladie très rare, transmise selon le mode autosomique récessif qui touche les deux sexes de façon identique [26, 29, 34, 35, 36, 37, 38,39].

Elle est la plus grave apparaissant dès l'enfance, elle est causée par un trouble métabolique dans la synthèse des porphyrines [26,34,36], due à un déficit en **uroporphyrinogène III synthase** (UROS) la quatrième enzyme de la biosynthèse de l'hème [40]. Son déficit est à l'origine d'une accumulation secondaire d'uroporphyrine I et de Coproporphyrine dans toutes les cellules et tous les tissus : la peau, os, dents [35] expliquant la photosensibilité cutanée, l'anémie hémolytique et l'excrétion massive de porphyrines dans les urines et les selles .

Elle constitue un modèle expérimental adapté pour des études physiopathologiques, pharmaceutiques et thérapeutiques de la porphyrie érythropoïétique [40].

II.4. Signes cliniques

➤ Les premières manifestations de la maladie sont une photosensibilité très précoce caractérisée dès les premiers mois de la vie, par une importante fragilité cutanée des zones photo-exposées [22, 28, 34, 35,37] avec survenue de bulles, d'érosions et d'ulcérations laissant des cicatrices déprimées, cupuliformes, hypo ou hyperpigmentées [35] .

La photosensibilité cutanée est expliquée par l'augmentation très importante de la synthèse des porphyrines dans la moelle osseuse du fait du déficit enzymatique entraîne leur accumulation dans le sang et les tissus [4, 19, 23,26].

➤ les lésions cicatricielles laissent place secondairement à une hyperkératose et à un état sclérodermiforme, parfois associé à des ulcérations à des calcifications cutanées.

➤ La fibrose cutanée peut conduire à des déformations importantes des mains provoquant une impotence fonctionnelle (figure 9) Ainsi qu'à une perte des cils, des sourcils et à une alopecie cicatricielle par atteinte de scalp et à une destruction mutilante des cartilages (principalement le nez) [22,35].



Figure 9 : état sclérodermiforme mutilant des mains au cours d'une porphyrie érythropoïétique congénitale [35].

- Une hypertrichose est fréquemment présente sous la forme d'un lanugo du visage [4,26,35] (figure 10).



Figure 10 : Mutilations progressives et hypertrichose du visage au cours d'une porphyrie érythropoïétique congénitale [35].

- Un symptôme très caractéristique est l'érythrodonie : coloration rouge sombre des dents de la première dentition par dépôt de porphyrines dans l'émail de la dentine (aussi bien les dents que les os se chargent de porphyrines à cause de l'affinité du phosphate calcique pour celles-ci) en lumière de Wood les dents présentent une intense fluorescence rouge [22,26,35].
- Des anomalies unguéales à type de koïlonychie, d'onycholyse ou de pigmentation brune ont été décrites [35].

- L'atteinte oculaire peut se manifester sous diverses formes : Conjonctivite, blépharite, ectropion cicatriciel, ulcère cornéen (parfois responsable de cécité), sclérite, scléromalacie, ptérygion, atrophie optique et hémorragie rétinienne.
- Sur le plan osseux, on observe une hypertrophie médullaire et amincissement cortical, responsables d'une augmentation du risque fracturaire et d'une acro-ostéolyse aboutissant à des mutilations invalidantes.
- L'atteinte hémolytique se manifeste par une anémie hémolytique de degrés variable compliquée d'une hépatosplénomégalie [19,22,26,35].
- Le pronostic est dominé par le risque infectieux lié aux plaies chroniques et par l'impotence fonctionnelle liée aux troubles de la cicatrisation et à l'atteinte osseuse.
- Le développement d'un carcinome épidermoïde sur le site de plaies chroniques a été observé exceptionnellement.
- Près d'une quinzaine d'observations de PEC de révélation tardive, après 18 ans (entre 23 et 74 ans) ont été rapportées majoritairement masculines. Les manifestations cliniques étaient moins sévères qu'au cours des formes infantiles.
- Un syndrome myélodysplasique et/ou une thrombopénie étaient associés dans près d'un cas sur deux, faisant suspecter une mutation allélique somatique acquise du gène UROS [35].

II.5. Données biologiques

II.5.1. Données hématologiques

Il est assez fréquent de constater, chez ces malades une hémolyse chronique intermittente entraînant une anémie normochrome avec augmentation du taux des réticulocytes et des normoblastes circulants [4]. Ces réticulocytes et certains érythrocytes circulants présentent une fluorescence rouge intense [37]. Une élévation importante des concentrations érythrocytaires de l'uroporphyrine I associée à une augmentation plus discrète de la coproporphyrine de type I; l'uroporphyrinogène I, n'était plus transformé en uroporphyrinogène III convertie en coproporphyrinogène I. La protoporphyrine est à des taux rarement plus élevés que lors d'anémies hémolytiques [37,41]. Les porphyrines sont réparties essentiellement dans le noyau des normoblastes (surtout les plus âgés). Les normoblastes fluorescents présentent les anomalies morphologiques suivantes :

- Inclusions nucléaires plus ou moins nombreuses, colorées en noir par la benzidine et fluorescentes sous UV.

- Dans leur cytoplasme, on constaterait une vacuolisation et la présence de granulations basophiles, de granules ferreux et de cristaux de porphyrines en forme d'aiguille [4]. voir le tableau (1).

Le tableau (1) : les analyses des porphyrines dans le sang [42] :

Nom analyse	Prélèvement	Unités - Valeurs de référence	Intérêts cliniques
Porphyrines érythrocytes	5 ml sang total hépariné + 4°C Conserver à l'abri de la lumière.	Coproporphyrines $\mu\text{g/l}$ --> nmol/l facteur de conversion = 1,524 Protoporphyrine $\mu\text{g/l}$ --> nmol/l facteur de conversion = 1,779 M/F Coproporphyrines Taux inf. à 80 $\mu\text{g/l}$ soit inf. à 120 nmol/l M/F Protoporphyrines Taux inf. à 600 $\mu\text{g/l}$ soit inf. à 1067 nmol/l	Augmentées dans la protoporphyrine et la porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther).

II.5.2. Données biochimiques

II.5.2.1. Les urines

La détermination des porphyrines et des porphyrinogènes spécifiques trouvés dans un échantillon d'urine peut aider à découvrir l'étape métabolique fautive dans la biosynthèse du groupement hème. On réalise, parfois, un dépistage qualitatif préliminaire sur un échantillon d'urine au hasard.

Les observations positives doivent être confirmées par une analyse quantitative d'un échantillon de 24h. Pour diagnostiquer une porphyrie spécifique, les concentrations de porphyrines urinaires devraient être mises en corrélation avec les concentrations des porphyrines plasmatiques et fécales [43].

Les urines contiennent une quantité anormalement élevée de porphyrines, isomère I [29], l'uroporphyrines I et la coproporphyrine I sont très élevées ainsi que, de façon plus modérée, les intermédiaires : porphyrines penta, hexa et heptacarboxylées. Les précurseurs, Ala et porphobilinogène sont normaux [38]. Voir tableau (2).

Le tableau (2) : les analyses de porphyrines dans les urines [43] :

Nom analyse	Prélèvement	Unités - Valeurs de référence	Intérêts cliniques
Porphyrines - urine	100 ml Urines échantillon de 24H + 4°C (Qté mini = 5 ml) Conserver à l'abri de la lumière. Mettre une pincée de cristal de Thymol (fourni sur demande) dans le flacon de recueil des urines afin d'éviter la contamination bactérienne sans modifier le pH urinaire. Préciser la diurèse.	nmol/24H M/F Uroporphyrines Taux inf. à 30 nmol/24h M/F Coproporphyrines Taux inf. à 200 nmol/24h M/F Porphyrines heptacarboxyliques Taux inf. à 4 nmol/24h M/F Porphyrines hexacarboxyliques Taux inf. à 4 nmol/24h M/F Porphyrines pentacarboxyliques inf. à 4 n	Augmentation dans un certain nombre de porphyries. Le prélèvement urinaire est le prélèvement à privilégier pour ce type de diagnostic. Un régime alimentaire de 3 jours sans viande rouge ni chlorophylle est nécessaire.

II.5.2.2. Les selle

Si on constate une forte excrétion de porphyrines dans les selles d'un sujet, il ne faut lui donner ni barbituriques ni sulfamides tant qu'on ignore si le sujet a une peau sensible (sur le dos des mains) c'est à dire une peau qui s'écorche facilement, et il faut noter soigneusement ses antécédents pour savoir si d'autre membres de la famille, surtout parmi les hommes ont une peau sensible [44].

Le même type d'anomalie précédant est constaté dans les selles. Voir tableau (3)

Le tableau (3) : les analyses de porphyrines dans les selles [42].

Nom analyse	Prélèvement	Unités - Valeurs de référence	Intérêts cliniques
Porphyrines - selles	Selles recueillies sur 24H après régime de 3 jours sans viande rouge et chlorophylle + 4°C Conserver à l'abri de la lumière.	µg/g de produit sec M/F Uroporphyrines Taux inf. à 8 µg/g de produit sec M/F Coproporphyrines Taux inf. à 30 µg/g de produit sec M/F Protoporphyrines Taux inf. à 40 µg/g de produit sec M/F Porphyrines pentacarboxyliques Taux inf. à 10 µg/g de produit sec M/F Porphyrines	Augmentation dans un certain nombre de porphyries. Le prélèvement urinaire lui sera préféré. Un régime alimentaire de 3 jours sans viande rouge ni chlorophylle est nécessaire. Permet d'orienter vers un type défini de porphyrie en fonction des paramètres

II.6. Anomalie enzymatique

Romeo et Levin ont démontré qu'il existe en fait chez ces malades un déficit important (moins 80 %) en URO cosynthétase, ce qui rend logique l'élévation très grande de taux des isomères du type I [4,45]. Ce déficit serait compensé par une augmentation du flux métabolique sur cette voie (augmentation d'activité de la PBG désaminase) et un allongement du temps de maturation des cellules érythrocytaires, d'où le maintien d'un taux normal d'hémoglobine.

Ces auteurs ont également démontré que l'URO cosynthétase avait un taux intermédiaire chez les porteurs hétérozygotes et que ce déficit se retrouve dans la porphyrie similaire des bovins, de l'écureuil, du chat, du porc, etc.... [4].

II.7. Génétique

Rappelons que la maladie de Günther est (avec la porphyrie de Doss) la seule porphyrie de transmission récessive et autosomique [4,45]. On a décrit, chez les parents hétérozygotes (cliniquement toujours normaux), un taux intermédiaire de cosynthétase et une discrète augmentation des porphyrines érythrocytaires. L'étude des porphyrines du liquide amniotique et la mesure de l'activité de l'URO cosynthétase des cellules amniotiques permettent actuellement d'établir un diagnostic prénatal de cette maladie.

En cas de fœtus atteint, le liquide amniotique est très riche en URO I et l'activité de l'URO cosynthétase des cellules amniotiques est effondrée [4].

II.8. Biologie moléculaire

Il faut signaler que la plupart des malades sont des doubles hétérozygotes (porteurs d'une mutation différente sur chaque allèle), à l'exception bien sûr des malades issus de parents apparentés, qui sont de « vrais » homozygotes. Il semble exister une certaine corrélation entre le type de la mutation (génotype) et la gravité de la maladie (phénotype) : par exemple, les malades homoallélique pour la mutation C73R (remplacement d'une cystéine par une arginine) ont une maladie très grave, en revanche certains malade hétéroallélique semblent plus ou moins protégés par la mutation associée [4].

II.9. Le traitement

Le pronostic de cette maladie a été considérablement amélioré par la survenue des antibiotiques, qui limitent d'une façon efficace les surinfections des lésions cutanées [4].

Dans certains cas la β -carotène peut améliorer la photosensibilité [41]. En général, il faut établir une photoprotection rigoureuse par les vêtements, l'utilisation de gants, chapeaux, lunette de soleil, crème solaire formulée pour réfléchir la lumière visible (Roc total sunblock® lotion SPF 25, Sunsense® Ultra SPF 60) et des rideaux ou volets au domicile et au travail [34].

L'hypertransfusion (transfusions répétées fréquentes) peut diminuer l'hyperproduction de porphyrines par un « freinage » de la moelle osseuse.

Le charbon par voie orale est utile pour interférer dans la circulation entérohépatique des porphyrines et réduire rapidement les porphyrines plasmatiques ; cette méthode, qui doit se compléter par l'administration parentérale d'acide folique, de vitamines B₁₂ et D, a comme inconvénient la dose élevée de charbon (60 g trois fois par jour pour un adulte, et 3 fois moins pour un enfant de 20 kg) qui rend le traitement peu acceptable à long terme. Nous utilisons un granulé recouvert par une substance résistante à la salive (il est donc insipide et ne touche pas la langue lorsqu'on avale avec un peu d'eau) qui contient 6 g de charbon végétal et 0,5 g de méthyl-cellulose par cuillerée, cette dernière substance corrige la constipation que le charbon occasionne.

La splénectomie peut jouer un rôle favorable dans l'anémie hémolytique [41].

Treize cas de transplantation médullaire ont été publiés chez des enfants ou adolescents de 18 mois à 15 ans, avec un succès thérapeutique majeur, mais un risque non négligeable en termes de mortalité (deux décès par complications infectieuses) et de morbidité (une GVHD, graft versus host disease, sévère avec séquelles chez une patiente).

Cette maladie pourrait bénéficier dans l'avenir d'un traitement par thérapie génique. En effet, lorsque la greffe de moelle osseuse n'est pas possible en l'absence de donneur HLA compatible, l'autogreffe des cellules génétiquement modifiées doit pouvoir la remplacer. La maladie est exprimée de manière spécifique dans le tissu érythropoïétique. La correction génétique des cellules souches /proénitiques hématopoïétiques (CSH) et l'expression du transgène dans les érythroblastes déficients doivent entraîner une guérison totale ou partielle de la maladie. Des études précliniques de thérapie génique sont actuellement poursuivies en ce sens [40].

II.10. Thérapie génique d'un modèle animal murin de la maladie

Un modèle murin *knock-in* de PEC ($uros^{mut248}$) reproduisant une mutation faux-sens observée dans la maladie humaine, a été obtenu [10]. Les souris homozygotes $uros^{mut248/mut248}$ présentent les lésions de photosensibilité observées dans les formes modérées de la maladie humaine. L'accumulation de porphyrines est très importante dans la moelle osseuse, les urines et

les selles. L'anémie hémolytique est présente et importante dans ce modèle : il reproduit donc de près la maladie humaine (Figure 11).

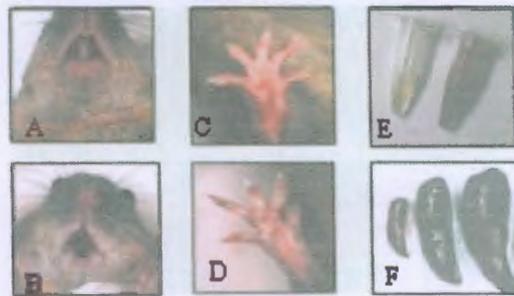


Figure 11 : Quelques caractéristiques phénotypiques de la souris PEC (P) comparée à la souris normale (N) [32].

A et B. Coloration des dents caractéristique de la maladie, normale (en haut, N) et noire chez la souris PEC (en bas, P). C et D. Coloration des extrémités en relation avec l'anémie, normale (en haut, N) et pâle (en bas, souris PEC). E. Coloration des urines en relation avec l'excrétion de porphyrines : normale (à gauche, N) et rouge-porto (à droite, P). F. Taille de la rate, normale (à gauche, N) et splénomégalie massive (au milieu et à droite, P).

II.10.1. La stratégie de thérapie génique

La stratégie de thérapie génique utilisée repose sur l'autogreffe de cellules médullaires génétiquement modifiées (Figure 12).

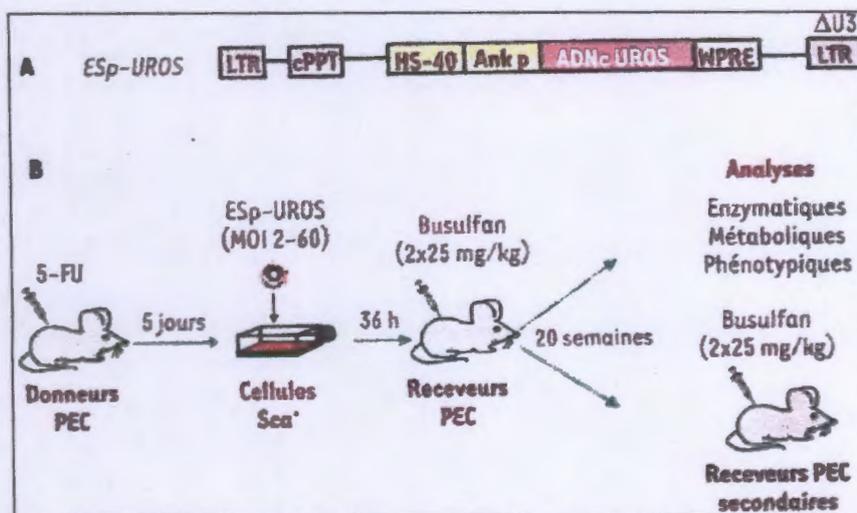


Figure 12 : stratégie de thérapie génique de la souris PEC (représentation schématique du vecteur Esp-UROS utilisé) [32].

II.10.2. Protocole expérimental :

Le vecteur lentiviral thérapeutique utilisé, dénommé Esp-UROS, est un vecteur dit «SIN» (*self inactivation*) ou auto-inactivé, possédant un promoteur spécifiquement activé dans la lignée

érythroïde (HS40/Ankyrine), la séquence ADNc UROS humaine, ainsi que l'élément de régulation post-transcriptionnel WPRE. Voir (Figure 12).

Après injection de 5-FU (drogue éliminant les cellules en prolifération), les cellules Sca-1⁺ de la moelle osseuse des souris porphyriques sont mises en contact avec le vecteur puis réinjectées à une souris porphyrique receveuse traitée préalablement par le busulfan (drogue myélo-ablative). Les souris subissent un test de photosensibilité puis sont sacrifiées au bout de 20 semaines. Les cellules médullaires et sanguines ainsi que les urines sont analysées. Une partie des cellules de la moelle osseuse est injectée à des souris secondaires afin d'étudier le potentiel de correction à long terme.

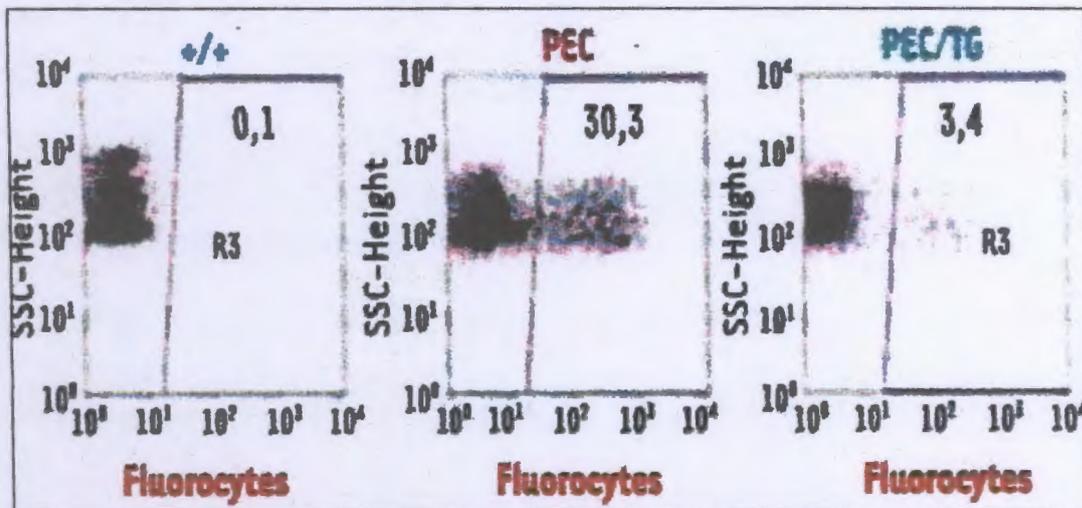


Figure 13 : Illustration de la correction métabolique après thérapie génique de la souris PEC [32].

Les globules rouges et réticulocytes des souris porphyriques (PEC) accumulent de grandes quantités de porphyrines (fluorescence rouge après excitation à 400 nm). Ces fluorocytes sont facilement détectés en cytométrie de flux. Après une thérapie génique entraînant 40 % - 60 % de cellules transduites, le pourcentage de fluorocytes chute d'un facteur 10 après thérapie génique (PEC/TG). Il n'y a pas de fluorocytes (<1 %) chez la souris normale (+/+).

La correction du phénotype porphyrique est démontrée par la disparition de l'accumulation des porphyrines dans les cellules sanguines (Figure 13) et les urines, ainsi que par la restauration de l'activité enzymatique des cellules érythropoïétiques. L'efficacité du traitement est mise en évidence par la disparition de la photosensibilité et de l'anémie hémolytique (normalisation des paramètres hématologiques, régression de la splénomégalie). Le succès de greffes secondaires (les cellules médullaires greffées proviennent des premiers animaux receveurs) chez des souris porphyriques a permis de démontrer que la modification génétique avait bien eu lieu au niveau des cellules souches hématopoïétiques. De manière très intéressante,

nous avons pu mettre en évidence une meilleure survie des cellules génétiquement corrigées dans la lignée érythrocytaire. Cet avantage sélectif des précurseurs des globules rouges corrigés constitue un argument important pour espérer un bénéfice thérapeutique chez l'homme, même si la totalité des cellules souches déficientes n'a pas été corrigée [40].

II.11. Diagnostic différentiel :

La porphyrie hépato-érythropoïétique est une forme rare de porphyrie caractérisée cliniquement par un aspect de porphyrie érythropoïétique congénitale et biochimiquement par un profil de porphyrie cutané tardive (PCT) [46].

En revanche sur le plan de l'élimination des porphyrines et du défaut métabolique elle ressemble à la PCT : dans les urines, les métabolites intermédiaires entre l'URO- (8 carboxyles) étaient très augmentés, en particulier le dérivé héptacarboxylique ; 50 % des porphyrines étaient du type isomérique III [4,41]. Un isomère de la coproporphyrine (isocoproporphyrine) était présent non seulement dans les porphyrines fécales et urinaires, mais aussi dans la moelle osseuse, le plasma et le foie ; les érythrocytes ne contenaient que de la protoporphyrine [4]. Elle résulte d'un défaut enzymatique de l'uroporphyrinogène décarboxylase (UPD). Ce défaut est cependant bien plus intense que dans la PCT et à moins de 10 % du normal dans la porphyrie hépato-érythropoïétique c'est pourquoi on a pensé qu'elle représenterait la forme homozygote de la PCT familiale [41], avec un déficit de 80 % de l'uroporphyrinogène-3-décarboxylase, tandis que l'on retrouvait cette enzyme déficitaire de 50 %, chez les deux parents [4], nous rapportons l'observation d'une fillette de 3 ans et demi, née de parents consanguins indemnes, chez laquelle l'affection a débuté à la naissance par l'émission d'urine rouge foncé puis vers un an par une photosensibilité avec bulles. L'examen notait des cicatrices de bulles, une hypertrichose du visage et des membres et des anomalies de la pigmentation mais habituellement sans érythrodonie ni anémie hémolytique [41,46].

Chapitre III

Protoporphyrine

III.1. Définition

La protoporphyrine érythropoïétique est une affection génétique rare de voie de biosynthèse de l'hème [1,47], elle représente la seconde étiologie de porphyrie par ordre de fréquence, après la porphyrie cutané tardive (PCT) [48], est la dernière porphyrie individualisée en 1961 [4,29]. Elle est caractérisée par un déficit en activité ferrochélatase (hème synthétase) [47,48,49,50,51], permettant la catalyse du fer dans la protoporphyrine IX et la formation de l'hème, responsable d'une accumulation de protoporphyrine IX (qui est produite en excès à partir de la moelle osseuse) dans les érythrocytes, le plasma et certains tissus notamment hépatique et cutané, et cliniquement par une photosensibilité cutanée douloureuse [29,47]. Le fait majeur qui explique pourquoi elle a été individualisée relativement tard, repose certainement sur l'absence d'anomalie du taux des porphyrines urinaires des malades [51].

Lorsque le sang passe dans la peau, la protoporphyrine peut absorber l'énergie de la lumière ce qui déclenche une réaction clinique susceptible d'endommager légèrement les tissus avoisinants [29].

Il s'agit d'une affection transmise sur un mode autosomique, la transmission de la maladie se fait dans la majorité des cas selon le mode autosomique dominant, mais avec une pénétrance variable [52]. Une transmission autosomique récessive est retrouvée chez quelques familles [47,48,49,50,53], l'évolution de PPE est le plus souvent favorable avec une amélioration spontanée à l'âge adulte [29], la PPE touche de façon équivalente les deux sexes et les différentes ethnies [48].

III.2. Signes clinique

Les manifestations apparaissent dès l'enfance, souvent avant l'âge de 5 ans et presque toujours avant 13 ans [1,48,51], et touchent les filles et les garçons de façon équivalente [29], et se caractérisent par un syndrome de photosensibilité [4,29,44,48,49,50,51,55,56], qui peut être aussi déclenché par la lumière artificielle ou par le soleil à travers la vitre de fenêtre, car la réaction n'est pas due aux UVB mais à des rayons plus longs UVA (la longueur d'onde voisins de 400 nm [4]) et même la lumière visible. Il s'agit de lésions, de brûlure cutanée trop intense par rapport au temps d'exposition à la lumière. Elles sont limitées aux parties découvertes où l'on observe des éléments érythémato-oedématopurpuriques accompagnés ou précédés par des manifestations subjectives, comme des sensations de brûlure ou de prurit intense. Lorsque l'exposition a été plus prolongée, les lésions peuvent être visiculobulleuses, accompagnées de fièvre [1,54], d'altération de l'état général et d'insomnie. Les jours suivants, une exposition à la

lumière, le malade devient plus photosensible, (la lumière à l'origine de ces signes n'est pas nécessairement une lumière directe, une lumière réfléchie par l'eau, la neige le sable, à travers une vitre en verre y compris les pare brises des voitures) peut aussi conduire à l'apparition des ces symptômes [29], c'est pour quoi, il faut qu'il reste dans l'obscurité, les jours qui précèdent une petite intervention chirurgicale (comme chez le dentiste) à réaliser sous une source de lumière puissante.

À la suite des épisodes aigus, des lésions chroniques persistantes se constituent : épaissement de la peau exposée à la lumière qui devient jaunâtre avec des plis profonds, on voit aussi des cicatrices varioliformes sur les joues, des sillons horizontaux à cheval sur le nez, des plis radiés péribuccaux et une accentuation de ceux du dos, des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes [1,29,54].

L'évaluation de cette porphyrie et habituellement bénigne [21,55], mais il peut occasionner une atteinte hépatobiliaire avec des calculs de protoporphyrine et une hépatopathie qui peut aboutir à la cirrhose par accumulation de protoporphyrine au niveau du foie [55], c'est pour quoi on a proposé pour cette maladie le terme de protoporphyrine hépatoporphyrinémique [46].

III.3. Données biologiques

III.3.1. Le sang

L'élévation de la PROTO érythropoïétique est le caractère le plus constant de cette maladie [4, 29, 51, 59,60]; cette élévation est variable chez le même malade, avec souvent une accentuation notable pendant la belle saison. L'examen microscopique d'un frottis de sang frais en lumière ultraviolette longue (400-410nm) révèle une fluorescence éphémère [1] dans quelques érythroblastes, mais surtout dans les réticulocytes et dans la fraction la plus jeune des cellules érythrocytaires; les cellules plus mûres ne sont pas fluorescentes, car la PROTO est déversée facilement dans le plasma. Contrairement aux deux autres cas d'élévation de la PROTO érythrocytaire (anémie en voie de réparation et saturnisme), la PROTO est libre, alors qu'elle forme un complexe avec le zinc, dans les autres cas les érythrocytes riches en PROTO sont facilement hémolysés sous irradiation lumineuse à 400 nm [4,51].

III.3.2. Les selles

Une élévation nette de la PROTO fécale est souvent retrouvée chez ces malades, mais ce caractère n'est pas constant [4, 29, 51, 59,60].

III.3.3. Les Urines

Leur normalité est habituelle, une élévation de la coproporphyrinurie devrait faire rechercher systématiquement, une complication hépatique [4, 29, 51, 59,60]. La protoporphyrine n'est pas hydrosoluble, elle ne s'élimine pas par les urines [1].

L'élévation de la protoporphyrine érythropoïétique s'accompagne dans 25 % des cas d'une atteinte hépatique liée à l'accumulation de protoporphyrines dans le foie et dont le spectre clinique et biologique s'entend de l'élévation asymptomatique des transaminases à la défaillance hépatique fatale imprévisible. L'augmentation des taux urinaires de coproporphyrines avec prédominance de l'isomère I refléterait l'atteinte hépatique, et la diminution du taux de protoporphyrines dans les selles signalerait la décompensation hépatique [55].

Remarques :

L'histologie cutanée montre des dépôts hyalins homogènes, intensément PAS- positifs, autour des capillaires du derme papillaire. L'immunofluorescence directe permet d'observer des dépôts non spécifiques d'IgG₄, d'IgM et de C₃ en épais manchons autour des vaisseaux dermiques [1,4]. L'atteinte hépatique apparaît dans 5 à 10 % des cas et, au microscope, on peut trouver des cristaux de protoporphyrine, biréfringents en lumière polarisée et présentant aussi une fluorescence rouge transitoir en lumière ultraviolette [1].

À l'autopsie, le foie apparaît noir, finement nodulaire. Des dépôts massifs de pigments (PROTO) sont retrouvés dans les cellules de küpffer, les canalicules biliaires, par fois même le cytoplasme parenchymateux et les espaces portent (cas de cirrhose 1 à 2 %) [1,4].

Une anémie hypochromique discrète n'est pas rare; on a également décrit un processus hémolytique et une anémie sidéroblastique, cependant, le métabolisme du fer est presque toujours dans ces cas [1].

Tableau 4: Analyses biologiques de PPE [1].

Dosage des porphyrines (porphyrines élevées plus caractéristiques)	Hématies PP selles PP
Fluorescence urine	Non
Fluorescence hématies	Oui, éphémère
Biopsie cutanée	Dépôts hyalins
Biopsie hépatique	Peut être utile

Autres études :

Glycémie	Non
Sidérémie, ferritine	Non
Test fonction hépatique, écho graphie abdominale, anticorps VHC, VIH	Oui
Défaut enzymatique	Ferrochélatase

III.4. Les anomalies enzymatiques

Plusieurs équipes ont démontré le déficit enzymatique spécifique de cet maladie : que ce soit dans la moelle osseuse, les lymphocytes, le foie ou les fibroblastes, la ferrochélatase (ou hème synthétase) a une activité de 30 à 50 % par rapport à la normale [1,4,29,54,57].

Les points non résolus pour cette porphyrine est celui de la source du taux anormal de la PROTO : tandis que certains auteurs affirment que la majeure partie de cette porphyrine est synthétisée dans le foie (la PROTO fécale serait parfois plus élevée journalièrement que la quantité comprise dans l'ensemble des globules rouges circulants; certains sujets auraient une PROTO fécale élevée sans élévation notable dans les érythrocytes; souvent modérément élevée), d'autres considèrent que seule la moelle osseuse est ici enjeu (la PROTO fécale peut être estimée avoir été synthétisée dans les réticulocytes, puis déversée dans le plasma d'où elle est captée par le foie; les anomalies hépatiques vues chez certains malades peuvent être secondaires à l'accumulation de la PROTO d'origine érythrocytaire); il serait donc en fait inutile de postuler l'existence d'une hypersynthèse hépatique dans cette maladie. L'utilisation récente de la transplantation hépatique pour sauver des malades en insuffisance terminale a permis de confirmer l'origine médullaire très prédominante (si ce n'est exclusive) de la PROTO en excès dans l'organisme : en effet, le taux de la PROTO érythrocytaire reste chez tous les malades au moins dix fois supérieur à la normal, malgré l'apport d'un tissu hépatique fonctionnel et non enzymatiquement déficitaire [4].

III.5. Génétique

La protoporphyrine érythropoïétique est transmise chez l'homme en générale selon le mode autosomique dominante de faible pénétrance [47,48,49,50,51] (une transmission autosomique récessive a été décrite dans moins de 5 % des cas) [48], touche de façon équivalente les deux sexes [48]; on a décrit une maladie identique chez le bovin, de transmission récessive [21,4]. La pénétrance de la maladie est variable [4,29,55], et les sujets «porteurs» sans traduction phénotypique ne sont pas rares [4] (la seule présence d'une mutation délétère n'induit pas seule de symptômes cliniques «porteurs sains» malgré une activité enzymatique ferrochélatase réduite de

moitié [4,48]. Il a été démontré récemment que la plupart des malades présentent non seulement un gène délétère mais aussi un gène normal «faible» (reçu du parent sain); ainsi s'explique leur activité enzymatique, presque toujours nettement inférieure à 50 % de la normale, et le fait que beaucoup de porteurs ne présentent pas d'expressions cliniques s'ils n'ont reçu que le gène délétère [4].

L'allèle muté et non fonctionnel du gène FECH doit être associé en trans (sur l'autre chromosome) à un allèle hypo morpho I VS3 – 48C, réduisant l'activité enzymatique en dessous du seuil critique de 35 % à l'origine des signes cliniques, en particulier de la photosensibilité [48]. Ce polymorphisme intronique I VS3 – 48C est présent de façon variable dans différentes populations 43 % au Japon, 11 % en France, 51 % en Afrique de l'ouest [48,60].

La sévérité de la maladie est variable d'un patient à l'autre sans qu'une corrélation génotype-phénotype ait pu être établie. Cependant il semble exister une corrélation entre la présence d'une mutation « allèle nul » conduisant à la formation d'une protéine tronquée, et le risque de développer une atteinte hépatique [47,48]. Voir la figure (14) qui explique le mode de transmission de cette maladie.

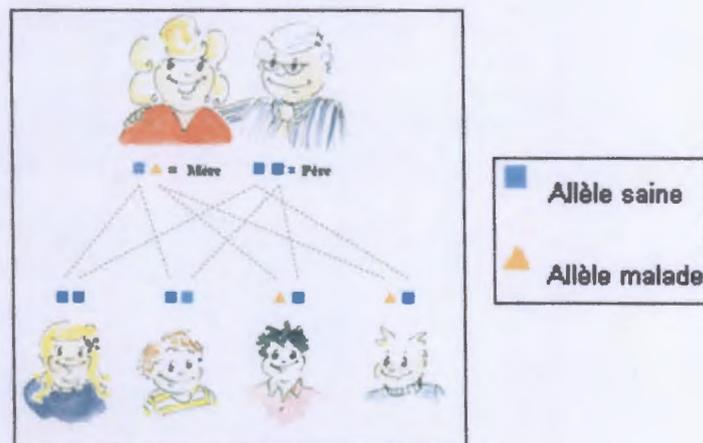


Figure 14 : mode de transmission génique du PPE [29].

III.6. Bases moléculaires

III.6.1. ADN_C

L'ADN_C FECH humain a été cloné et séquencé par Nakahashi et Al en 1990. Il possède une phase ouverte de lecture de 1269 paires de bases codant pour une protéine de 423 acides aminés. Deux ARN_m sont présents, l'un de 2500 nucléotides, l'autre due à la présence dans la

région 3' NC de deux signaux de polyadénylations alternatifs. Chez la souris où l'on retrouve ces deux types d'ARN_m, le transcrit le plus court (2,2 Kb) est le plus abondant dans les tissus érythroïdes [51].

III.6.2. Localisation chromosomique du gène FECH

Le gène FECH a été cloné et localisé sur q18.21.3 du chromosome 18 en 21.3 [48, 51, 54,61]. Il s'agit d'un gène nucléaire unique de 11 exons qui s'étend sur environ 45 Kb. Un pseudogène d'environ 30 Kb, possédant plus de 80 % d'identité avec la partie fonctionnelle du gène FECH, a été localisé sur le bras court du chromosome 3.

Le gène FECH possède un promoteur qui régule l'expression ubiquitaire et érythroïdes spécifique de ce gène. Récemment, le fonctionnement de ce promoteur a été élucidé par des expériences de transgénèse chez la souris. Deux souris transgéniques ont été construites, utilisant soit d'un promoteur minimal de 150 Pb, soit d'un fragment de 4 kb en amont du site d'initiation de la traduction.

Les auteurs ont pu ainsi montrer que le fragment de 4 kb possède des éléments trans-régulateurs qui agissent en maintenant la chromatine dans une phase ouverte. Ils ont comparé cette même région à une structure de type « Locus Control Région » (LCR). La chromatine, ainsi maintenue relâchée, permettrait aux « boîtes régulatrices » (GATA-1 et NF-E 2 spécifiques du tissu érythropoïétique situées dans cette même région) d'interagir via les facteurs cis activateurs correspondant avec le promoteur proximal et ainsi de conférer un haut niveau d'expression spécifique érythropoïétique

Remarques :

- Polymorphismes intragéniques

A ce jour, 17 polymorphismes ont été caractérisés dans le gène FECH.

- Mutations délétères connues dans le gène FECH :

Les deux premières mutations FECH furent publiées en 1991 par Lamoril et Al, à propos d'un sujet présentant une forme de PPE de transmission autosomique récessive [51]. Prés de 90 différentes mutations ont été identifiées dans le gène FECH (insertions délétions, mutations, non-sens, faux-sens, et d'épissage) [48].

III.7. Traitement

L'objectif de la plupart des traitements est de donner une protection supplémentaire à la peau contre les rayons solaires pour permettre une meilleure tolérance à la lumière du soleil [29], mais elle est malheureusement difficilement applicable dans la vie quotidienne [55].

- β -carotène : dérivé de la substance chimique qui donne la couleur orange aux carottes [29]. Des capsules sont disponibles sur prescription et sont prises par voie orale (*per os*) [1, 4, 29,55], ce médicament produit une coloration jaunâtre de la peau [29] surtout du visage et des régions palmoplantaires [1], et donne un effet relativement efficace dans la protection de ces malades contre les effets de la lumière solaire. Il formerait un complexe avec la PROTO de la peau, empêchant aussi sa transformation en produit phototoxique [4], agissent entantprovitamine A, comme chélateur de l'oxygène singulet chez les patients atteints de PPE [55]. Les doses recommandées varient en fonction de l'âge : 60 à 90 mg/J de 1 à 4 ans, 90 à 120 mg/J de 5 à 8 ans, 120 à 150 mg/J de 9 à 12 ans, 150 à 180 mg/J de 13 à 15 ans et 180 à 300 mg/J au delà de 16 ans.

L'absorption du carotène est variable d'un sujet à l'autre et le taux plasmatique d'équilibre est long à atteindre (5 à 20 jours). Il peut ainsi être utile de contrôler la caroténémie (la caroténémie doit se maintenir au-dessus de 400 $\mu\text{g}/\text{dl}$, entre 600 à 800 $\mu\text{g}/\text{dl}$ [1]). Le taux thérapeutique plasmatique à atteindre étant de 800 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Le traitement doit être débuté 2 à 4 semaines avant l'exposition solaire et poursuivi tout au long de celle-ci. Le β -carotène doit être absorbé au cours d'un repas riche en graisses, les effets secondaires sont : le développement au bout de 4 à 6 semaines d'une caroténodermie prédominant aux plis palmaires et la coloration jaune des larmes; des troubles digestifs transitoires, [29,55], des dépôts rétiens pérимaculaires lorsque le β -carotène est associé à la canthaxanthine [54,55] et une hypervitaminose A peuvent s'observer. La surveillance rétinienne ne doit pas bénéficier de ce traitement, de même que l'association aux antipaludéens de synthèse est déconseillée [55].

- L'efficacité prophylactique d'une photothérapie UVB à bande étroite (311 à 313 nm) a été rapportée chez quelques patients [29,55]. Cela implique une exposition prudente à une lumière ultraviolette artificielle, en générale trois fois par semaine pour une durée d'environ 5 semaines au printemps [29]. Cette longueur d'onde à la particularité de ne pas être absorbée par les porphyrines, de stimuler la mélanisation et d'augmenter l'épaisseur de la couche cornée [55] et développer un bronzage qui agit comme un écran solaire naturel et qui peut améliorer la résistance à l'exposition solaire [29].

L'application vespérale de dihydroxyacétone (DHA), dont l'interaction avec les protéines du stratum d'UVA, peut s'avérer efficace chez certains patients, en association avec un écran solaire le matin [1,55].

- D'autres traitements ont été proposés, tels que la cholestyramine à la dose de 4 g, trois à quatre fois par jour, et l'acide chénodésoxycholique (15 mg/kg/jour) pour favoriser

l'excrétion de la protoporphyrine, ainsi que l'hématine pour freiner la moelle osseuse. La cystéine (500 mg deux fois par jour), la pyridoxine ont aussi été utilisés par divers auteurs mais leur action est contestée. Le PUVA et les UVB à faibles doses peuvent être aussi utiles chez ces malades comme inducteurs de l'écran de mélanine naturel [1].

- . Les antihistaminiques ; Ces comprimés ou sirops peuvent être utilisés pour les quelques personnes chez qui le gonflement de la peau est un problème important [29]. D'autre, l'inosine, l'adénosine monophosphate, les antipaludéens de synthèse, la vitamine C, la vitamine E, le zinc ont fait l'objet de publication sporadique aux résultats contradictoires [1,29,55]. La cholestyramine et le charbon activé qui diminuent la réabsorption intestinale de protoporphyrine, l'acide chénodésoxycholique permettront parfois de prolonger la phase subclinique et d'améliorer la cholestase [55].

Il faut, enfin, signaler que la transplantation de foie peut améliorer les manifestations cutanées et rétablir les chiffres de protoporphyrines dans les hématies dans la PPE associée à une cirrhose hépatique [1,55]. Les autres mesures préventives sont une photo protection rigoureuse par des vêtements adaptés et l'utilisation de crèmes solaires spéciales dites « écran total ».

Habillement des moyens simples comme des tissus en laine tissés de façon serrée, des manches longues, l'utilisation de chapeaux à bords larges, des chaussures fermées, et des gants surtout pour conduire [29], les filtres solaires habituels ne sont pas efficaces dans le cas présent, car ils ne protègent en général que vis-à-vis des UVB (290 - 300 nm) mais peu vis-à-vis des impliqués (400 - 410 nm), ni des radiations plus longues. De nombreuses formulations ont été élaborées au cours des dernières années, associant souvent plusieurs molécules. A titre d'exemple, on peut utiliser des filtres contenant de la dihydroxyacétone à 3 % associée à la naphthoquinone à 0,035 % en solution hydroalcoolique, ou d'autres molécules comme la sulisobenzone à 10 % ou le dibenzoylméthane à 3 %, en association ou non avec des filtres physiques (oxyde de zinc, dioxyde de titane) [1].

- Les crèmes solaires : Les crèmes solaires conventionnelles (qui bloquent la lumière UV) ne sont pas efficaces pour la PPE où les patients présentent essentiellement une photosensibilité à la lumière UVA et visible. Des crèmes solaires à base de dioxyde de titane ou d'oxyde de zinc sont formulées pour réfléchir à la fois les UVA, UVB et une partie de la lumière visible, elles sont donc plus efficaces.
- Quelques exemples de crèmes réfléchissantes disponibles sur prescription dans une pharmacie :

- Ambre solaire® lotion SPF60
 - Delph® lotion SPF30
 - V vistat® cream SPF22
 - U Itrabock® cream SPF30
 - ROC total Sunblock ® lotion SPF25
 - E45 Sun® lotion SPF25
 - E45 Sun® lotion SPF50
- La greffe de la moelle osseuse, qui permettrait de corriger la surproduction de protoporphyrines en son site même, n'a jamais été réalisée chez les patients atteints de protoporphyrie érythropoïétique et ne serait justifiée, en raison des risques qu'elle entraîne, que si l'on savait identifier sans ambiguïté les sujets à risque de développer une atteinte hépatique sévère [54].
- Le traitement définitif de la protoporphyrie érythropoïétique pourra reposer dans le futur sur la thérapie génique : le gène de la ferrochelatase a été cloné, l'activité enzymatique, a été restaurée après transfection génique rétrovirale, *in vitro* sur des lymphocytes B immortalisés par l'EBV de sujets atteints de protoporphyrie érythropoïétique, et une disparition complète et durable de la photosensibilité a été observée dans un modèle murin de protoporphyrie érythropoïétique après transfection génique *ex vivo* de cellules souches hématopoïétique [55].

III.8. Diagnostic différentiel

La protoporphyrie érythropoïétique doit se différencier des réactions phototoxiques en général, de l'hydroa vacciniiforme, de l'éruption polymorphe à la lumière, de l'urticaire solaire, de l'eczéma atopique photosensible, par fois du lupus érythémateux.

Il est utile de rechercher la fluorescence des hématies en lumière de Wood, absente dans toutes ces entités, mais qui peut donner un faux résultat négatif dans la PPE si l'on ne tient pas compte du fait qu'elle est éphémère et ne dure que quelques secondes. Le dosage de la portoporphyrine dans les hématies est de même très important pour reconnaître la PPE.

D'autres part, les manifestations cutanées des formes de PPE évoluant depuis longtemps, avec épaissement de la peau du visage et du dos des mains, sont presque identiques aussi bien sur le plan clinique qu'histopathologique à celles de lipoprotéinose; cependant cette dernière ne s'accompagne pas de photosensibilité donne lieu à une dysphonie par atteinte des cordes vocales et ne s'accompagne pas d'altération des porphyrines [1].

Plusieurs cas homozygotes ont été publiés cliniquement et biochimiquement rien ne permet de les distinguer des autres cas, sauf l'effondrement de la ferrochelatase lymphocytaire (10 % de la normale) [4].

Plusieurs cas homozygotes ont été publiés cliniquement et biochimiquement rien ne permet de les distinguer des autres cas, sauf l'effondrement de la ferrochelatase lymphocytaire (10 % de la normale) [4].

Conclusion générale

Étant donné que la porphyrie est une maladie très rare, le CFP diagnostique un nouveau cas tous les jours.

Pour la PPE connus du CFP:250 familles et pour la maladie de Günther : 15 cas

Il est essentiel de sensibiliser ces familles sur le mode de transmission de ces maladies rare. Il est en effet très important chaque membre de la famille connaisse son statut-malade ou porteur sain.

Enfin, on peut espérer que le traitement de porphyrie pourra se faire au niveau génétique, mais il n'y a pas actuellement de traitement curatif pour cette maladie.

*Références
Bibliographiques*

- [1]: J.H. Saurat, (2004). Dermatologie et infections sexuellement transmissible. Masson. 4^{ème} édition. P443.
- [2]: Laurent – Machet –L.Vailiant, (2006). Dermatologie en gynécologie-obstétrique. 2^{ème} édition. France. P107.
- [3]:B.P.Sfar, (2003). Conférence d'actualisation.Elsevier. Paris. P367
- [4]: Y.Nordmann. Encyclopédie Medico–chirurgicale, Porphyrines érythropoïétique. P 13008 -A-10.
- [5]: G.Hemen, (1996). Biochimie Humaine: introduction biochimique à la médecine interne. Deboeck et Larcier. France. P590, 591.
- [6]: G.Perlenuter, J.Vauvilliers, et L.Perlemuter, (2005). Dictionnaire médical de l'infirmière: L'encyclopédie pratique de référence. 7^{ème} édition. Elsevier. Masson. France.P732.
- [7]:Hausser, C. Hauro, (2007). Manuel d'EEG de l'adulte: Veille et sommeil monographie de neurologie. Masson. P112.
- [8]: J.C.Deybach, (2009). Centre Français des porphyries Hôpital Luis Mourier. Prévalence des maladies rares. France. Numéro orphanet ORRPHA 738.
- [9]: P.Kanoun, A.Lavinne, et H.de Verneuil, (2007). Biochimie et biologie moléculaire. Collection de la biologie a la clinique. Dunod. Paris. P602, 603.
- [10]: D. W. Martin. M. D. Peter et V. W. Rod Wel, (1985). Précis de biochimie 6^{ème} édition. Paris. ESKA .Qubec. P45-53, 359-370.
- [11]: F. Lamarche, (2004). Thèse: Synthèse et évaluation biologique de porphyrines – polyamine en vue de leur application en photothérapie dynamique des cancers. Thèse N^o9500297.
- [12]: W.J.Marshall et S.K.Bangert. Biochimie médicale physiopathologie et diagnostic. Eric Raynaud ISBN 284299-674.7. P 292, 293.
- [13]: G. Hemen, (1998). Biochimie approche bioénergétique et médicale. 4^{ème} édition, Dunod .Paris. P326, 327.
- [14]: R.K.Murray, D.K.Granner, P.A.Mayes et R.Well, (2003). Biochimie Harper. 25^{ème} édition, De Boeck. Belgique.
- [15]: Bourel, Maquart, Peuch, Randoux, Gillery, et monbaisse, (1997). Biochimie dynamique. De Boeck. Paris. P193.

- [16]: J.H.Weil. Biochimie générale. 9^{ème} édition, Dunod. P 48-51.
- [17]: F. Smaïli, (2003). Abrège d'hématologie office des publications universitaires. place centrale de Benaknoun, Alger. P27.
- [18]: D. Voet, J. G Voet, (2007). Biochimie. 2^{ème} édition, De Boeck et Larcies. P 320, 321, 340, 341.
- [19]: A.Orsini, H.Perimond, L.Vovant et H.Matter, (1982). Hématologie pendiatique, 1^{er} édition, Flammarion. Paris, 17-19, 154-160.
- [20]: J. P. Levy, B. Waret et J. P. Clauvel, (2008). Hématologie et transfusion 2^{ème} édition. Paris. P106-108.
- [21]: 1^{er} Cycle des études médicales PCEM₂. Biochimie métabolique.
- [22]: S.Sil, B.F.Long. Atlas de poche de physiopathologie. Médecine – Science, Flammarion.
- [23]: G. Chauvet, (1987). Traite de tome II physiologie théorique 2 de la cellule a l'hème Masson.Paris, New York. P212.
- [24]: R. Zihoun, (1992). Manuel d'hématologie, 4^{ème} édition, Halouin. Paris.
- [25]: L.Stryer,(1997). La biochimie de Lubert Stryer, 4^{ème} édition, médecine – science. Paris. P 733-734.
- [26]: J. Bernard, J. P. Lévy, (1976). Abrégé hématologie, 3^{er} édition, Masson .Paris.P33.
- [27]: A.B.Mehta, A.V.Hoffbrand, (2003). Hématologie, 1^{er} édition, De Boeck. Paris.P 15.
- [28]: L.Stryer. La biochimie de Lubert Stryer, médecine – science. 3^{ème} édition, Flamarion. P 596, 594, 597.
- [29]: J.C.Deybach,(1999). Centre Français des porphyries. Hôpital Louis Mourier Orphanet. 178 Rue de Renouille. 92700 Colombes.
- [30]: D. Voet, J.G .Voet, (2005). Biochimie.P 1021.
- [31]: B.Devulder, P.Y.Hatron, E.Hachulla, (2002). Médecine interne. Elsevier. Masson.P 1287.
- [32]: F.Manies, (2009). Dorland. Dictionnaire " médical bilingue " (Français – Anglais). Elsevier. P 720.
- [33]: J.F.GAUDY, C.D.Arreto, S.Donnadiou, (2009). Technique analgésiques Ganiocervico – faciale odoutastomaologie médecine esthétique. 3^{ème} édition. Paris. P175.
- [34]: Dr. R. K. atugampola, (2008). Porphyria –. europ

- [35]: D.Bessis, (2008). Manifestation dermatologique des maladies infectieuses métaboliques et toxiques. "Springer ". Paris . P43.2.
- [36]: M.Bogand, J.Lanoril, (1999). Biologie moléculaire en biologie clinique : Application en génétique. P 133.
- [37]: laboratoire CERBA, (2007). Guide des analyses spécialise. Elsevier. Masson. P780.
- [38]: R.Aldrich, (1951). Photosensitive or congénitale porphyria with hemolytic anemia. Blood 6. P685.
- [39]: R.G.Haining, M.L.Cowger., DB.Shurtleff, (1968). Congenital érythropoïétique porphyria.P624.
- [40]: H.de Vernrul, E.Robert, R.C.Ged, (2008).Médecine Science : Succès de la thérapie génique d'un modèle murin de porphyrie érythropoïétique congénital. Volume 24.N°6.
- [41]: J.H.Saurat, E.Grosshans, P.Laugier, J.M.Lachapelle. Dermatologie et vénéréologie. 2^{ème} édition. Masson. P 382.
- [42]: P.Dieu Seart, (1996).Guide pratique des analyses médicales. Paris. P869.
- [43]: Guides des diagnostiques. P 382, 383.
- [44]: Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS, (1968). Le dépistage des anomalies héréditaires du métabolisme. Série n° 401.
- [45]: R.Touraine, J.Rewz. Abrèges dermatologie clinique et vénéréologie. 4^{ème} édition. Masson.
- [46]: Annales des dermatologies et de vénéréologie , (1995). Masson. P 615 – 617.
- [47]: J.C. Deybach, (2000) .Base moléculaire de la portoporphyrie érythropoïétique humaine. Université de Paris 06. France .P 159.
- [48]: Bessés Didier. Manifestation dermatologique des maladies infectieuses métabolique et toxique. 2007. Springer. P 352.
- [49]: C.Chanley, N.Eshard ,F.Leonard (1997). Expansion scientifique publications, annales de pédiatrie (Paris). P 481-484.
- [50]: V.Philippot, F.Berard, H.Perrot, (1997).Portoporphyrie érythropoïétique homozygote associées a une porokeratose – Masson.Paris. France.
- [51]: A.Farolini, M.Robrean, (2002).Thèse de doctorat: biologie cellulaire et moléculaire. P 42- 45.

- [52]: G.Perlenuter, J.vaievilliers, L.Perlemuter, (2009).Dictionnaire médical de l'infirmière: L'encyclopédie pratique de référence. 8^{ème} édition. Elsevier. Masson. France. P768.
- [53]: V.Philippot F.Berard, H.Perrot, (1977). Protoporphyrine érythropoïétique homozygote associées à une prokeratose. Masson. Paris. France.
- [54]: C.Berdane, (2008). Photodermatologie, photobiologie cutanée photoprotection. Photothérapie. P 96.
- [55]: M.Viguiet, (2001).Médecine- sciences : Thérapeutique dermatologique.Flammarion. P1, 2,3.
- [56]: laboratoire CERBA, (2005). Guide des analyses spécialise. Elsevier. Masson. P580.
- [57]: M.Bogard. J.Lamoril, (1999). Biologie moléculaire en biologie clinique application en génétique. Elsevier. Masson. France. P 133.
- [58]: Laboratoire Marie Abitbol, (2003). La mutation ferrochelatase deficiency de la souris. P113.
- [59]: P.Dieusaert, P.Dieusaert, (1996). Guide pratique des analyses médicaux.Maloine.Paris. P 870.
- [60]: A.Read, D.Donnai, (2008). Génétique médicale: De la biologie a la pratique clinique.De Boeck, P 233
- [61]: J.Kool Man, K.H.Rohm. Atlas de poche de biologie. 2^{ème} édition.Med / science.Flammarion. P 185, 186.

Thème : les porphyries érythropoïétiques

Nom et prénom des étudiantes :

-Bouhadjeb Nadia
-Boulahia Myada
-Chaibeddra Zineb

Date de soutenance :

Le : 1 juillet 2010 , de 14h-15h

Résumé

Après un bref rappel de la biosynthèse de l'hème et de sa régulation, les deux porphyries érythropoïétiques (protoporphyrine et porphyrie érythropoïétique congénitale, ou maladie de Günther) sont décrites sur le plan clinique et biologique. La maladie de Günther est la plus rare des porphyries; liée à un déficit de l'uroporphyrinogène III cosynthétase. Elle est de transmission récessive et caractérisée par une photosensibilité considérable aboutissant à des lésions mutilantes et une hémolyse importante, qui aggrave souvent le pronostic d'uroporphyrine de type I qui atteint un taux très élevé dans les urines. La greffe de moelle osseuse apporte un espoir thérapeutique majeur. La protoporphyrine est aussi caractérisée par une photosensibilité très importante, mais dont la traduction objective est pauvre. L'accumulation de protoporphyrines par déficit en ferrocélatase n'entraîne qu'exceptionnellement des complications hépatiques graves qui imposent alors une transplantation.

Mots-clés: porphyrines, érythropoïétiques, hème, ferrocélatase, protoporphyrines, Günther.

Abstract

After a short recall of the biosynthesis of heme and its regulation, both erythropoietic porphyries (protoporphyrin and congenital erythropoietic porphyry, or disease of Günther) are described on the clinical and biological levels. The disease of Günther is the rarest of the porphyries; depends on a deficit of uroporphyrinogene III cosynthetase. It is of recessive transmission and characterized by a considerable photosensitivity leading to mutilating lesions, a significant hémolysis often worsens the forecast of uroporphyrin of the type I reached a rate very high in the urine. The bone-marrow graft brings a major therapeutic hope. The protoporphyrin is also characterized by a very significant photosensitivity, but whose objective translation is poor. The accumulation of protoporphyrins per deficit in ferrocélatase involves only exceptionally serious hepatic complications which impose a transplantation then.

Key words: porphyrins, erythropoietic, heme, ferrocélatase, protoporphyrin, Günther.

ملخص:

بعد تذكير مختصر عن التخليق الحيوي للهيم وتنظيمه، كل من البورفيرين الناتجين عن خلل في هرمون الإريثروبويتين (البروثوبورفيرين والبورفيرين الخلقى، أو ما يعرف بمرض فانثر)، شخضت وفق مخطط عيادي و بيولوجي. مرض فانثر أقل البورفيرينات انتشارا مرتبط بخلل في مرافق إنزيم السانتيتاز الإيروبورفيرونوجان III، ينتقل بطريقة متحبة ويتميز بصاسية اتجاه الضوء مؤدية إلى جروح مسببة للبتر، غالبا ما يتوقع تحلل دموي جد واضح وخطير و الإيروبورفيرين I يبلغ معدل جد مرتفع في البول. زرع النخاع الشوكي يعتبر كإلاجي كبير. البروثوبورفيرين هو أيضا يتميز بصاسية جد واضحة، لكن التعبير عنه يكون ضعيف. تكمن البروثوبورفيرين الناتج عن خلل في الإنزيم الحامل للحديد لا يؤدي إلا في بعض الحالات الاستثنائية إلى مضاعفات كبدية خطيرة التي تفرض كحل النقل الكبدي.

الكلمات المفتاحية: بورفيرينات، الإريثروبويتين، هيم، الإنزيم الحامل للحديد، البروثوبورفيرين، فانثر.