

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Benjamin LEMAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 19 Janvier 2004

LA PORPHYRIE CUTANEE : ETUDE DE 24 CAS AU CHU DE NANTES

Président :

**Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale
et Clinique.**

Membres du Jury : Madame Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférences de Biochimie.

Monsieur le Docteur Hervé DUTARTRE, attaché hospitalier, Clinique Dermatologique du CHU de Nantes.

Je remercie Monsieur le Professeur Jean-Marie Bard d'accepter de présider mon jury.

Je tiens tout particulièrement à remercier ma directrice de thèse Madame Edith Bigot-Corbel pour son aide et son soutien dans ce travail.

J'adresse des sincères remerciements au docteur Hervé Dutartre pour sa disponibilité et l'intérêt qu'il a porté à mon travail.

Je remercie Mademoiselle Dudouet pour le soutien qu'elle m'a apporté.

Liste des abréviations.

AAL s : Acide delta amino-lévulinique synthétase

ALA : Acide delta amino lévulinique

APS : Antipaludéens de synthèse

COPRO : Coproporphyrine

ISOCOPRO : Isocoproporphyrine

COPRO gène : Coproporphyrinogène

PBG : Porphobilinogène

PC : Porphyrie Cutanée

PC f : Porphyrie cutanée familiale

PC s : Porphyrie cutanée sporadique

PROTO : Protoporphyrine

PROTO gène : Protoporphyrinogène

URO : Uroporphyrine

URO gène : Uroporphyrinogène

UPGD : Uroporphyrinogène décarboxylase

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

La porphyrie cutanée (PC) fait partie du groupe des maladies appelées « Porphyrines » et qui constituent des maladies métaboliques rares, liées à un déficit enzymatique affectant l'un des niveaux de la biosynthèse de l'hème. Dans la PC, le déficit concerne l'uroporphyrinogène décarboxylase (UPGD) responsable de l'accumulation des porphyrines. Celui-ci est connu depuis près de 25 ans mais les mécanismes biochimiques de ce déficit ne sont pas encore entièrement élucidés. Ce défaut enzymatique est soit hépatique (dans sa forme sporadique) soit hépato-érythrocytaire (dans la forme dite familiale). En fait le nom de porphyrie cutanée recouvre un groupe un peu hétérogène de porphyrines qui comportent toutes des manifestations cliniques essentiellement cutanées à type de photodermatose bulleuse associées fréquemment à une surcharge hépatique en fer.

La porphyrie cutanée est la plus fréquente des porphyrines; des milliers de cas ont été décrits sans répartition géographique particulière et son incidence dans les pays occidentaux semble en augmentation pour des raisons probablement liées à la fréquence croissante de certains facteurs ou cofacteurs étiologiques, notamment viraux [2]. Récemment de forts liens avec l'hémochromatose génétique ont été mis en évidence sans que les mécanismes soient bien compris. Il existe par ailleurs de nombreux facteurs associés à la PC mais ceux-ci semblent parfois retrouvés de façon plus anecdotique.

Les progrès récents des études spectrales des porphyrines ont permis l'amélioration des méthodes de diagnostic et une meilleure prise en charge ainsi qu'un meilleur suivi des patients. Toutefois les méthodes thérapeutiques n'ont pas connu de développement récent et il n'existe pas de consensus concernant le traitement de la PC. Elles sont utilisées de façon plus efficace pour des résultats cliniques plus rapides et plus durables.

1^{ère} Partie : Revue Bibliographique

HISTORIQUE

L'histoire des porphyries date de plus de 90 ans [26]. Les premières études furent menées par Günther [18] qui reconnut l'existence de la forme aiguë ou chronique et des formes congénitales. En 1937, Waldenström [49] découvrit que ces maladies rares étaient dues au métabolisme anormal des porphyrines et ce n'est que 17 ans plus tard, en 1954, que l'université de Minneapolis [39] proposa une classification des porphyries en fonction du tissu où se situe le trouble métabolique (soit le foie pour les porphyries hépatiques et la moelle osseuse pour les porphyries érythropoïétiques). En 1946, Brunsting et Mason [4] rapportèrent le premier cas de la forme familiale de porphyrie cutanée et 30 ans plus tard, Kushner [20] démontra une déficience de l'uroporphyrine décarboxylase dans le foie et les cellules de la moelle osseuse de patients atteints de porphyrie cutanée (PC). Par ailleurs, il constata qu'une certaine proportion de patients pouvait transmettre ce déficit enzymatique.

EPIDEMIOLOGIE

Peu d'études sont disponibles concernant la fréquence réelle de la PC qui reste de loin la plus fréquente des porphyries en général (on distingue par ailleurs d'autres types de porphyrie qui correspondent à certains types de déficits enzymatiques de la biosynthèse de l'hème : porphyrie aiguë intermittente, coproporphyrine héréditaire, porphyrie variegata...). La fréquence réelle des PC est difficile à établir car certaines études utilisent pour seul critère diagnostique l'excrétion urinaire de porphyrines, or ce dosage biologique ne peut à lui seul affirmer le diagnostic s'il n'est pas accompagné d'autres examens (cliniques et paracliniques). La PC est une maladie de répartition mondiale mais avec des prévalences variables selon les pays, allant par exemple 1/2000 en Espagne à 1/25000 aux USA [2]. Ces chiffres sont probablement sous évalués par l'absence de diagnostic notamment dans les formes sporadiques (qui peuvent régresser spontanément), et difficilement comparables en raison des différents modes de recueil des données. Toutefois, les variations relatives de fréquence sont plus faciles à observer et il semble que la fréquence de l'affection soit en hausse continue depuis le début des années 1990. Le développement de certaines pandémies virales (Virus de l'immunodéficience humaine ou

VIH et surtout le virus de l'hépatite C ou VHC) pourrait expliquer cette tendance, de même qu'un meilleur recueil de données ou une amélioration du diagnostic.

FACTEURS ETIOLOGIQUES ET PHYSIOGENIE

3.1 CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase (UPGD) responsable de l'accumulation des uroporphyrines est connu depuis presque 25 ans ; mais les mécanismes de ce déficit ne sont pas encore élucidés. Il s'agit en effet d'une enzyme complexe et fragile, qui fonctionne essentiellement dans le foie et les érythrocytes médullaires et dont l'activité peut être perturbée pour de multiples raisons. On a ainsi l'habitude de distinguer trois groupes étiopathogéniques et épidémiologiques dans la PC :

- *la forme I, sporadique* où le déficit est acquis, purement hépatique, lié aux conditions de fonctionnement intrahépatocytaire de l'enzyme qui par ailleurs est de structure probablement normale (cette forme représente au moins 80 % des cas, atteint les hommes à plus de 90 % et se manifeste cliniquement en général après 50 ans. Elle est liée à des facteurs hépatotoxiques extrinsèques (alcool, virus, médicaments...).

- *la forme II ou forme familiale « classique »*, autosomique dominante en principe, liée à un défaut intrinsèque de la structure de l'enzyme, secondaire à une mutation hétérozygote délétère du gène correspondant situé sur le chromosome 1p34 et qui s'exprime dans le foie et les érythrocytes. Dans ce sous-groupe, le sex-ratio est plus équilibré et les manifestations cliniques en principe plus précoces. La forme homozygote de la même maladie (ou hétérozygote composite) représente probablement le fondement biochimique de la porphyrie hépato-érythropoïétique, cliniquement beaucoup plus sévère. Même dans ces cas « familiaux » les facteurs extrinsèques ont leur importance et sont assez souvent retrouvés, permettant l'expression phénotypique de la maladie.

- *la forme III, familiale*, rarissime (4 familles espagnoles), liés à un déficit génétique similaire du gène, mais qui n'existe semble-t-il que dans les hépatocytes.[1]

3.2 BIOSYNTHESE DE L'HEME

Les porphyrines sont des corps cycliques formés de quatre anneaux pyrroliques reliés entre eux par des ponts méthylènes. Une de leurs propriétés caractéristiques est la formation de complexes avec les ions métalliques. L'ion métallique s'unit à l'atome d'azote des anneaux pyrroliques. L'hème de l'hémoglobine et la chlorophylle, pigment responsable de la photosynthèse des plantes, sont des exemples de porphyrines contenant, la première, du fer, la seconde, du magnésium.

Dans la nature, les métallo-porphyrines se conjuguent aux protéines pour former un groupe de composés dont l'importance est grande au cours des processus biologiques. On compte parmi ces porphyrines :

- **Les hémoglobines.** Ce sont des porphyrines contenant du fer et qui sont attachées à une protéine, la globine. Ces protéines conjuguées sont capables de s'unir à l'oxygène de façon réversible et servent ainsi de mécanisme de transport de l'oxygène dans le sang.
- **Les myoglobines.** Ce sont des pigments respiratoires présents dans les cellules musculaires des vertébrés et des invertébrés.
- **Les cytochromes.** Ce sont des composés qui servent d'agents de transport des électrons au cours des réactions d'oxydo-réduction.
- **Les catalases.** Ce sont des enzymes porphyriniques contenant du fer. Dans les plantes, l'activité de la catalase est minimale, mais on y trouve une autre enzyme porphyrinique contenant du fer, la peroxydase, dont le rôle est similaire à celui de la catalase.

Chacune des étapes de la synthèse de l'hème est catalysée par une enzyme spécifique. Quantitativement, la synthèse a lieu essentiellement dans la moelle osseuse (85 %), site majeur de l'érythropoïèse et également au niveau du foie (15%) pour la formation des cytochromes

P450, cytochromes mitochondriaux et autres hémoprotéines. Dans l'hépatocyte, le niveau de synthèse d'hème est contrôlé par l'activité de la première enzyme, l'ALA synthétase. La synthèse de cette enzyme est régulée (rétrocontrôle négatif) par la concentration cellulaire en hème libre [2].

La voie anabolique est constituée d'une série de réactions enzymatiques irréversibles localisées dans les mitochondries et le cytoplasme de la cellule (fig. 1).

La première réaction, intramitochondriale, conduit à la formation de l'acide delta amino-lévulinique (ALA) à partir de la glycine et du succinyl coenzyme A en présence de l'ALA synthétase.

L'ALA diffuse ensuite dans le cytoplasme pour être transformé par l'ALA deshydratase, deux molécules de cet acide se condensent pour former le porphobilinogène (PBG).

L'action simultanée de la PBG désaminase et de l'uroporphyrinogène cosynthétase conduit à la formation de l'uroporphyrinogène III par condensation de quatre molécules de PBG. Lors de cette étape, il y a formation d'un composé intermédiaire : l'hydroxyméthylbilane qui peut conduire spontanément à la formation d'uroporphyrinogène I.

L'uroporphyrinogène III, sous l'action de l'uroporphyrinogène décarboxylase, est transformé en coproporphyrinogène III, les composés intermédiaires sont les acides hepta, hexa, penta-carboxyliques.(fig.2)

L'oxydation de l'uroporphyrinogène, du coproporphyrinogène et de l'acide pentacarboxylique conduit respectivement à la formation d'uroporphyrine, de coproporphyrine et d'isocoproporphyrine.

Le coproporphyrinogène III, après retour dans la mitochondrie, est oxydé en protoporphyrinogène IX par la coproporphyrinogène oxydase après l'obtention d'un composé intermédiaire : l'hardéroporphyrine. Le protoporphyrinogène IX est ensuite oxydé en protoporphyrine IX par la protoporphyrinogène oxydase.

La dernière étape conduit à la synthèse de l'hème par chélation d'un atome de fer (Fe^{2+}) sous l'action de la ferrochélatase.

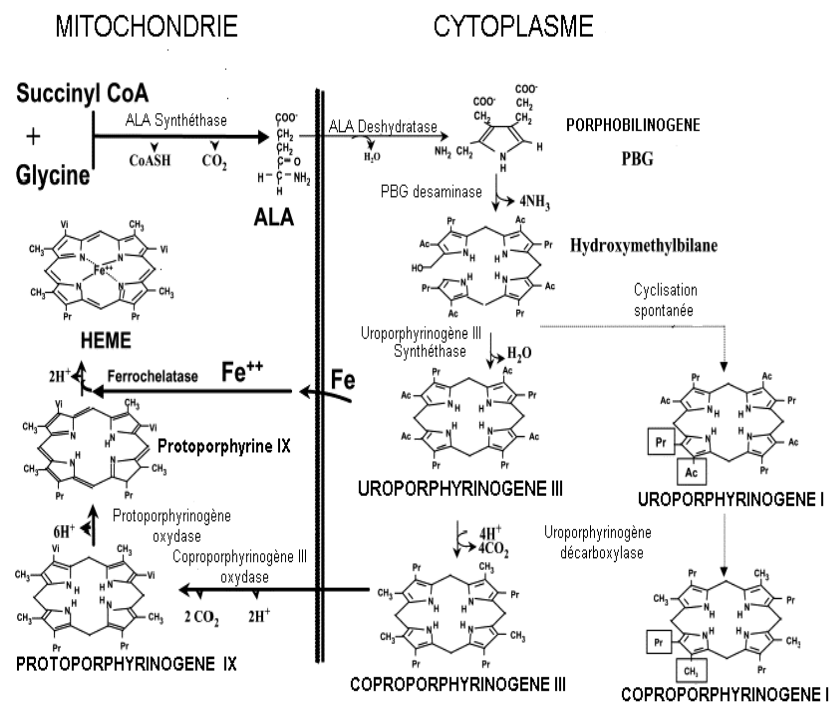
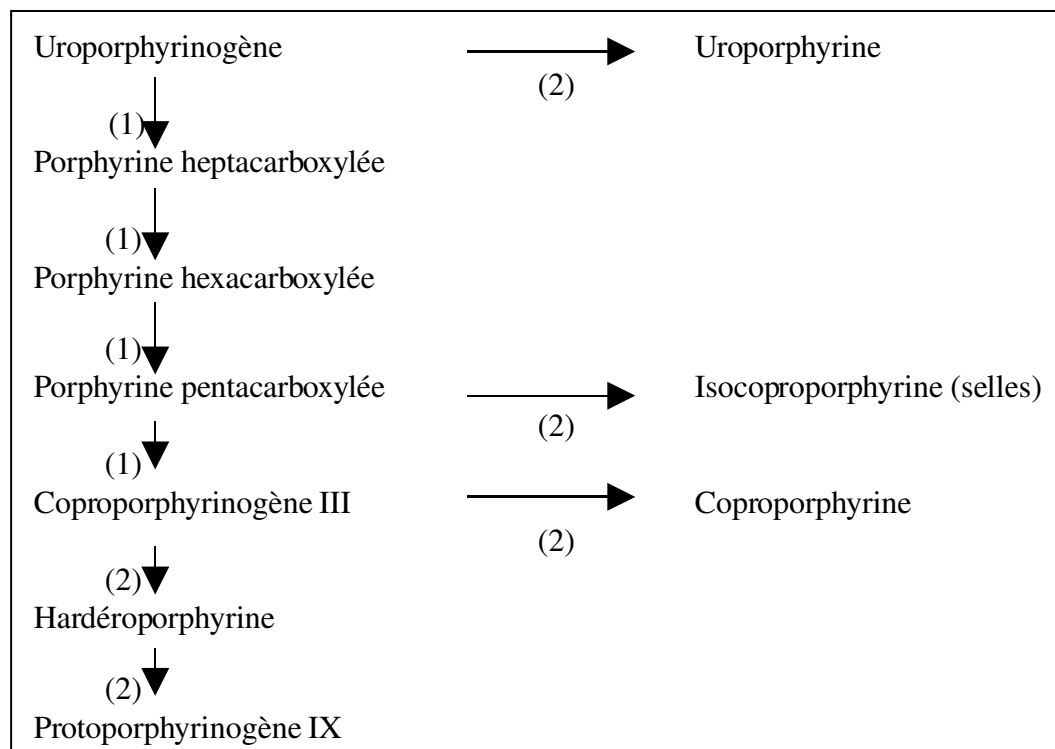


Figure 1- La biosynthèse de l'hème [31]

Ac : Acétyl (CH₂-COOH), Pr : Propionyl (CH₂-CH₂-COOH), Vi : Vinyl (CH=CH₂)

Figure.2- Formation des intermédiaires carboxylés [6]



- (1) décarboxylation
(2) oxydation

L'ensemble de ces réactions est régulé par un certain nombre de facteurs ; l'hème synthétisé exerce entre autre un rétrocontrôle négatif sur l'ALA synthétase, sur l'ALA déshydratase et sur la ferrochélatase (fig. 3) .

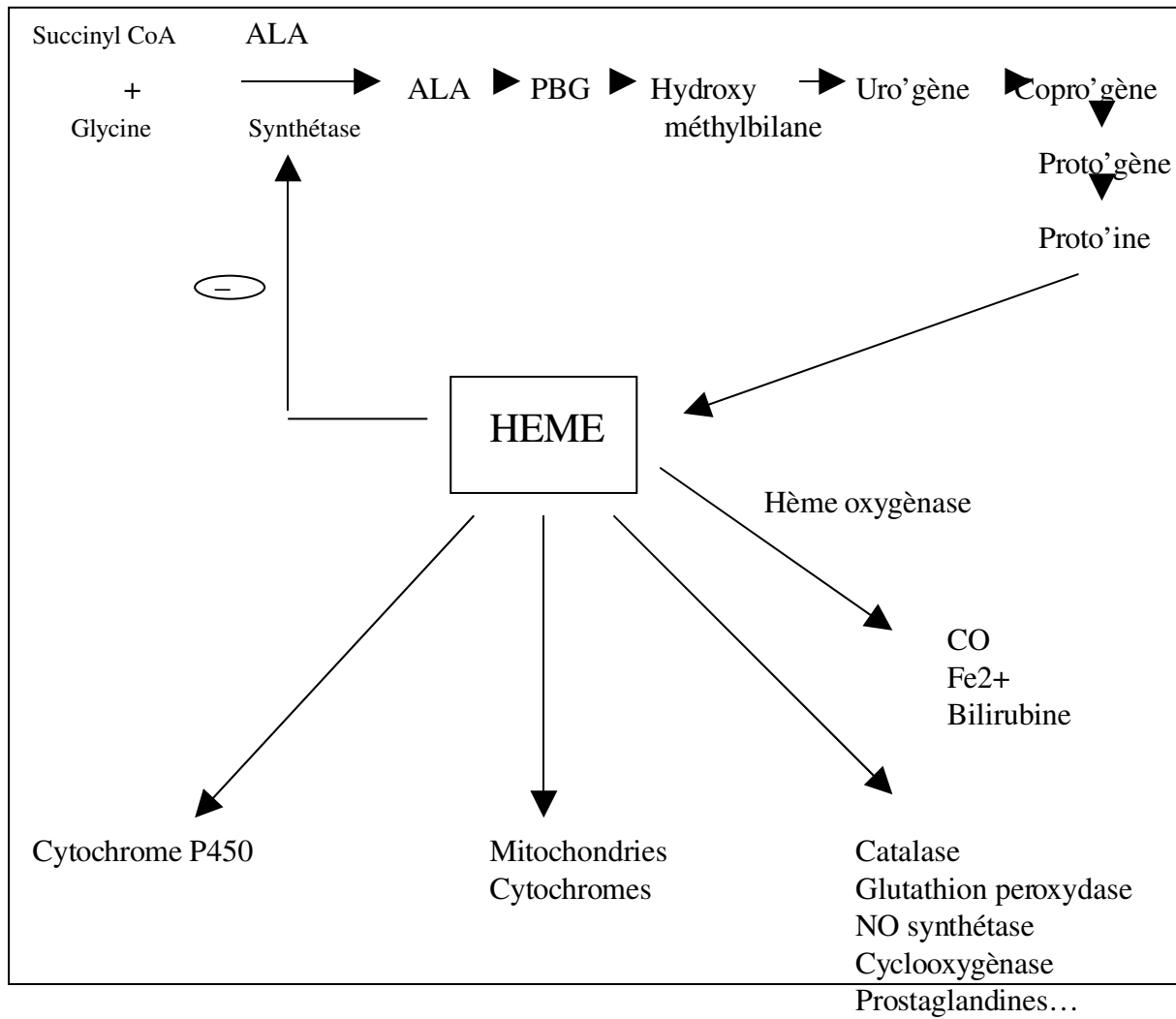


Figure 3. Régulation de la synthèse de l'hème [31]

ALA : acide delta aminolévulinique

PBG : porphobilinogène

Uro'gène : uroporphyrinogène

Copro'gène : coproporphyrinogène

Proto'gène : protoporphyrinogène

Proto'ine : protoporphyrine

La définition actuelle des porphyries est admise universellement [30] : **il s'agit de maladies liées à un déficit en une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème**. Il en résulte une accumulation des porphyrines et/ou de leurs précurseurs dans certains tissus et dans leur milieu d'excrétion. A l'heure actuelle, les porphyries sont classées selon le tissu dans lequel prédomine le trouble métabolique. C'est ainsi que l'on distingue (fig. 4) :

- les porphyries hépatiques : porphyrie aiguë intermittente (PAI), coproporphyrie héréditaire, porphyrie variégata (porphyrie mixte), porphyrie de Doss, porphyrie cutanée.

- les porphyries érythropoïétiques : porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther), protoporphyrine.

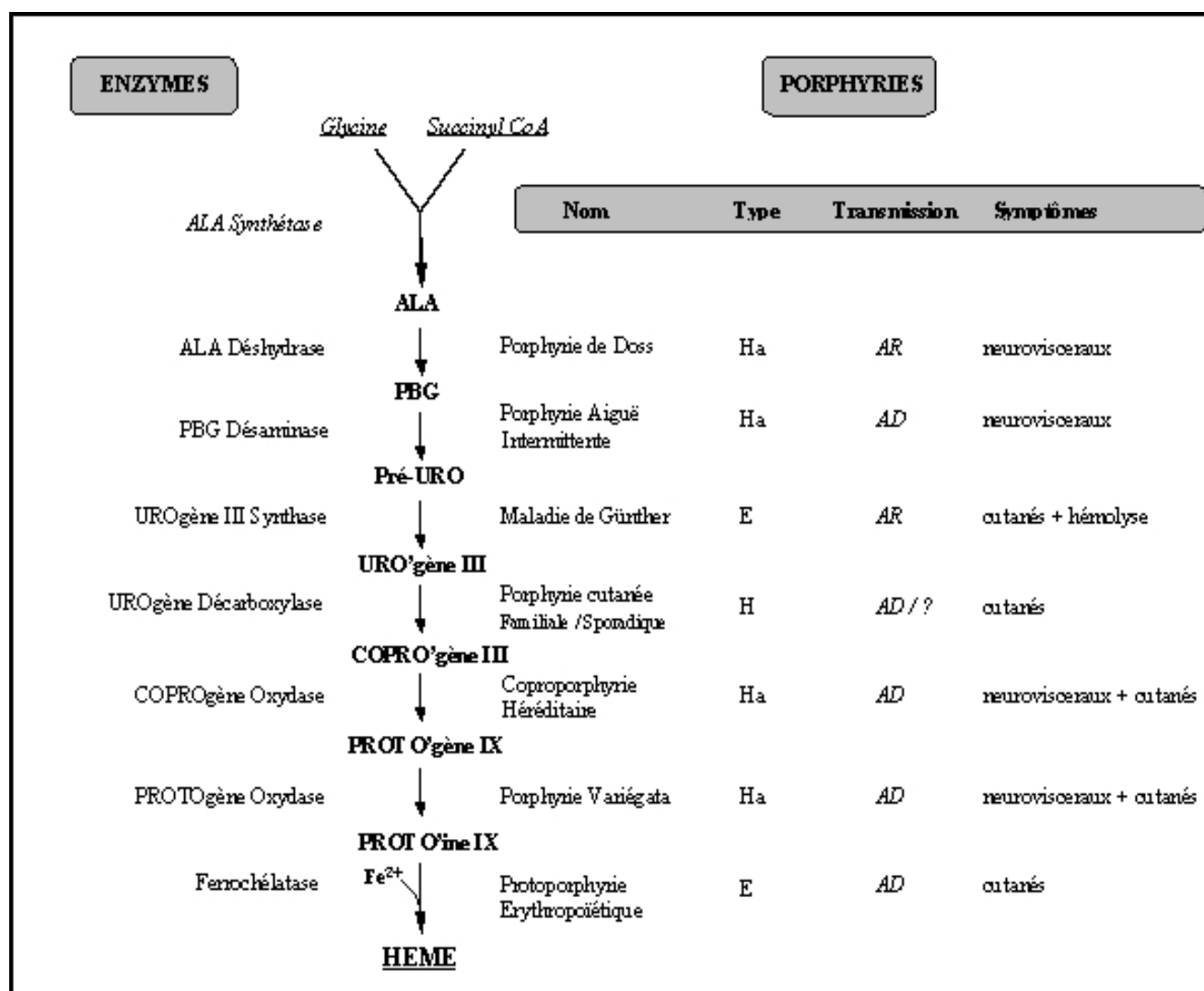


Figure 4. Synthèse de l'hème et porphyries héréditaires [30]

URO : Uroporphyrine
COPRO : coproporphyrine
PROTO : protoporphyrine
H : Hépatique
Ha : Hépatique aiguë
E : Erythropoïétique
AD : autosomique dominant
AR : autosomique récessif

3.2.1. Les porphyries hépatiques

Elles se répartissent en deux groupes : celles qui peuvent s'accompagner de manifestations cliniques aiguës et qui, par leur gravité peuvent mettre en jeu le pronostic vital et celles qui ne s'accompagnent que des signes cutanés.

3.2.1.1 Porphyries hépatiques aiguës

Elles comprennent la **porphyrie aiguë intermittente (PAI)**, la **coproporphyrine héréditaire (CH)**, la **porphyrie variégata (PV)** et l'exceptionnel déficit héréditaire en ALA déshydratase (**porphyrie de Doss**). Trois grands syndromes caractérisent les crises aiguës neuro-viscérales : douleurs abdominales, troubles neurologiques et psychiques.

- Les signes abdominaux représentent souvent les premières manifestations et associent fréquemment des douleurs intenses sans localisation prédominante, une constipation tenace, des nausées et des vomissements. L'examen clinique et radiologique de l'abdomen est normal.
- Les manifestations neurologiques sont très hétérogènes et peuvent affecter les systèmes nerveux périphériques, neurovégétatifs et/ou centraux : myalgie, tachycardie, hypertension, parésies, convulsions. Les manifestations neurologiques sont rarement inaugurales mais potentiellement graves (atteinte bulbaire, paralysie respiratoire) ou à risque de séquelles d'évolution imprévisible (paralysie motrice).
- Les troubles psychiques sont extrêmement polymorphes, allant de fréquents troubles de l'humeur avec dominante anxieuse, aux plus rares signes de désorientation et confusion mentale.

La coproporphyririe héréditaire et la porphyrie variegata peuvent en plus provoquer des troubles cutanés proches de ceux observés dans la porphyrie cutanée.

Les crises aiguës sont le plus souvent déclenchées par des facteurs exogènes ou environnementaux : prise de médicaments porphyrinogéniques (médicaments inducteurs des cytochromes P450 : barbituriques, sulfamides...), alcool, période prémenstruelle, infections, régimes hypocaloriques, stress...

L'hème des cytochromes P450 est échangeable avec l'hème libre intracellulaire (pool d'hème régulateur) de sorte que l'induction du cytochrome P450 (mode d'action des barbituriques) ou le catabolisme accéléré de l'hème du cytochrome P450 (mode d'action des stéroïdes) provoquent une déplétion du pool d'hème régulateur. Cette déplétion lève le rétrocontrôle négatif exercé par l'hème sur l'ALA synthétase, entraînant une augmentation de l'activité de cette enzyme. Il en résulte chez le *sujet normal*, une synthèse d'hème accrue, une réponse adaptée aux besoins et une restauration rapide du pool d'hème régulateur. En revanche, chez le *sujet atteint de porphyrie aiguë intermittente*, l'augmentation de l'ALA synthétase ne parvient pas à assurer une production suffisante d'hème en raison du blocage enzymatique en aval. Le pool d'hème reste déplété, l'activité de l'ALA synthétase s'emballe de façon persistante et les précurseurs ALA et PBG s'accumulent en amont du blocage enzymatique.

Le diagnostic des crises aiguës repose sur l'augmentation franche dans les urines des précurseurs des porphyrines que sont l'acide delta amino lévulinique (ALA) et le porphobilingène (PBG).

La crise aiguë de porphyrie est une urgence médicale à traiter en milieu hospitalier. Il faut rapidement : rechercher et supprimer la cause déclenchante (médicament, alcool, infection...), calmer la douleur (morphine, péthidine) et diminuer l'anxiété (chlorpromazine), mettre en place précocement le traitement à visée étiopathogénique : l'hème-arginate (Normosang®) 3-4 mg/kg/24 h, associé à un apport important de glucose (400 g/24 h).

Le but de ce traitement est avant tout de restaurer le pool d'hème intracellulaire. Cette restauration permet de ramener rapidement l'activité de l'ALA synthétase à la normale et de baisser de façon concomitante les précurseurs accumulés. L'efficacité de l'hème-arginate est d'autant plus importante qu'il est utilisé précocement. En revanche, si des complications neurologiques sont apparues, l'hème-arginate est inefficace.

3.2.1.2 Les porphyries cutanées

La **porphyrie cutanée familiale (PCf)** où le déficit de l'uroporphyrinogène décarboxylase (UPGD) est présent dans toutes les cellules.

La **porphyrie cutanée sporadique (PCs)** où le déficit enzymatique est limité au foie.

Ces deux formes se manifestent par des signes cutanés prédominants sur les régions exposées au soleil (mains, visage). Contrairement aux porphyries aiguës, il n'y a pas de crise douloureuse abdominale, ni de manifestations neurologiques ou psychiatriques.

La **porphyrie hépato-erythropoïétique (PHE)**, très rare, correspond à des cas homozygotes de porphyrie cutanée (les sujets présentent un déficit de 90-95% de l'activité uroporphyrinogène décarboxylase). Cliniquement elle associe dès l'enfance des lésions de photosensibilité cutanée mutilantes et une anémie hémolytique d'intensité variable.

3.2.2. Porphyries érythropoïétiques

La **porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC)** ou maladie de Günther. Cette maladie héréditaire autosomique et récessive est une forme grave et rare de porphyrie apparaissant dès l'enfance et caractérisée par des signes cutanés majeurs souvent associés à des poussées hémolytiques graves nécessitant des transfusions répétées.

La **protoporphyririe érythroïétique (PPE)** apparaît également chez l'enfant et se présente sous la forme d'un syndrome de photosensibilisation douloureux, non bulleux et couramment étiqueté « urticaire solaire ». Dans de très rares cas (<5%) il peut se compliquer d'une atteinte hépatique sévère.

3.3 PHYSIOPATHOGENIE DES LÉSIONS CUTANÉES

La photosensibilisation induite par les porphyrines peut être aiguë comme dans la protoporphyririe érythroïétique ou parfois chronique comme dans la PC.

Les porphyrines et leurs dérivés sont caractérisées par un spectre d'absorption typique en lumière visible et UV, avec un pic d'absorbance précis à 400-410 nm. Ce pic est distinctif de l'anneau porphyrinique et ne dépend pas de la nature des chaînes latérales présentes. C'est la bande de Soret. (fig.5) Il existe une bande secondaire dans la lumière visible entre 580 et 650 nm.

Les solutions organiques et inorganiques (acides minéraux et acides forts) des porphyrines émettent une fluorescence rouge en lumière UV (ce qui explique l'observation d'urines rouges porto dans la PC). Cette fluorescence est à ce point caractéristique qu'on l'emploie souvent pour détecter de petites quantités de porphyrines libres.

Les doubles liaisons de la structure tétrapyrrolique des porphyrines et les huit chaînes latérales leur confèrent une capacité d'absorption de l'énergie lumineuse et sont responsables des spectres d'absorption et de leur fluorescence. Quand les porphyrines sont exposées à un rayonnement de longueur d'onde de 400-410 nm (lumière visible), l'absorption d'énergie lumineuse les fait passer d'un état stable à un état instable, elles sont photo excitées et réagissent alors avec l'oxygène moléculaire pour former des radicaux superoxyde (OH°). Ce transfert d'énergie détermine une réaction photochimique secondaire. Les radicaux superoxyde détériorent les lysosomes et d'autres organites. Les lysosomes endommagés libèrent leurs hydrolases, provoquant différentes lésions cutanées (inflammation, cytolysse) d'importance variable, y compris la formation d'une cicatrice.

Il apparaît donc une véritable photosensibilisation qui explique la recrudescence bien connue de la maladie durant l'été.

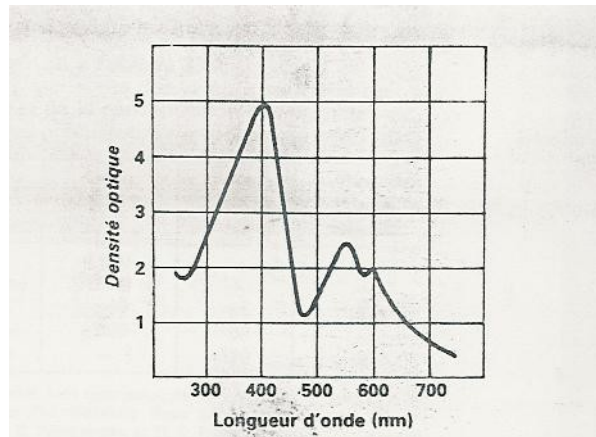


Figure 5- Spectre d'absorption d'une solution à 0,01%
d'hématoporphyrine dans HCl 5%

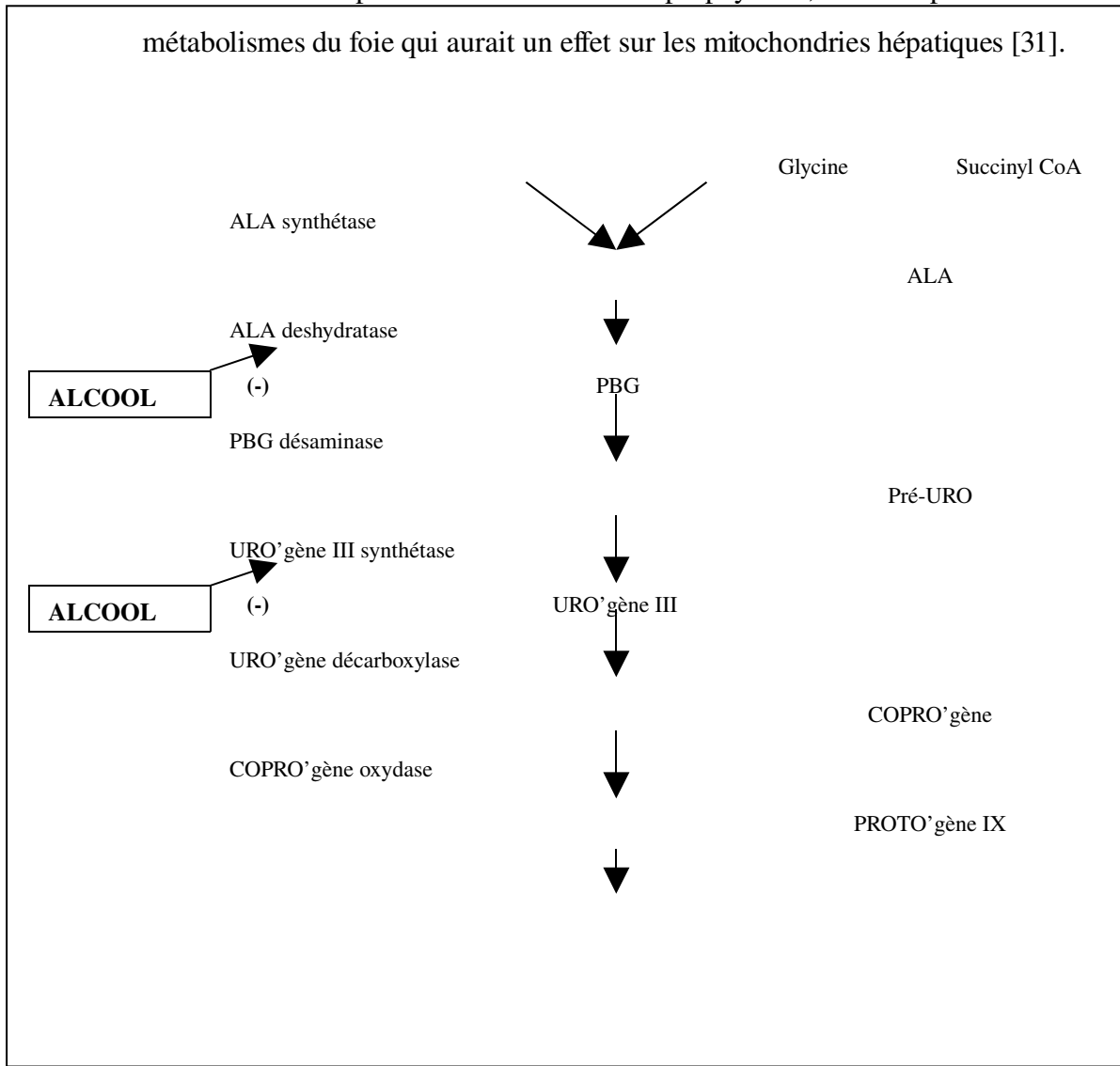
3.4 FACTEURS PRECIPITANTS

Parmi les facteurs précipitants, ceux qui sont le plus fréquemment rencontrés sont l'alcool, les estrogènes, l'apport de fer, le virus de l'hépatite C. D'autres facteurs, plus rares peuvent être également incriminés dont le virus de l'hépatite B, le VIH et certains toxiques. Ces facteurs précipitants peuvent être seuls ou associés.

3.4.1 Alcool

Le mécanisme d'action de l'alcool dans la PC n'est pas élucidé et plusieurs possibilités sont discutées :

- l'alcool inhiberait certaines enzymes de régulation de la synthèse de l'hème dont l'uroporphyrinogène déshydratase et l'ALA déshydratase.
- la synthèse d'ALA serait stimulée par l'alcool dans le foie des patients ce qui réduirait la synthèse de l'hème ou une diminution de son utilisation.
- l'alcool augmenterait la synthèse des cytochromes P450, ce qui conduirait à une augmentation des besoins de synthèse d'hème.
- l'éthanol n'aurait pas un effet direct sur les porphyrines, ce serait plutôt les métabolites acétaldéhyde ou acétate ou un changement dans les métabolismes du foie qui aurait un effet sur les mitochondries hépatiques [31].



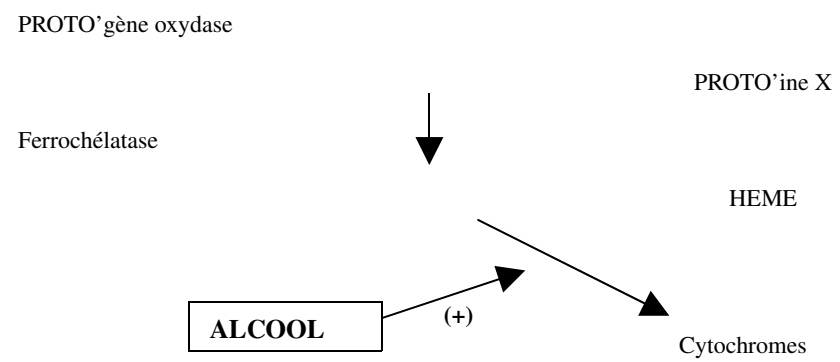


Figure 6- Mécanismes supposés de l'action de l'alcool sur la synthèse de l'hème

3.4.2 Médicaments

Les médicaments peuvent également être inducteurs ou aggravants lors de la PC avec au premier plan les traitements oraux oestro-progestatifs, que ce soit les contraceptifs ou les traitements substitutifs de la ménopause [1].

Une liste des substances médicamenteuses autorisées et interdites est disponible auprès du Centre Français des Porphyrries (CFP). La majorité des drogues médicamenteuses a été testée sur un modèle animal. Cette liste de médicaments est strictement à appliquer pour les porphyries aiguës. Par contre, chez les patients atteints de porphyries cutanées, les traitements ponctuels sont tout à fait possibles (dont les anesthésies locales et générales).

Une partie de ces médicaments est répertoriés dans le tableau 1. La liste complète se situe dans l'annexe 1. Cette liste est également disponible sur minitel et sur internet, elle est régulièrement actualisée.

Centre Français des Porphyrries :

Service de Biochimie-Biologie moléculaire.

CHU Louis Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes

Tel : +33 01 47 60 63 34

Fax : +33 01 47 60 67 03

E mail : cfporphyrie@wanadoo.fr

Minitel: 3617 code AFARP

Tableau 1.- Médicaments inducteurs ou aggravants de porphyrie cutanée

Hormones Oestrogènes et progestatifs Androgènes Hypnotiques Barbituriques Carbamates Gluthéthimide Analgésiques-Antipyrétiques Phénacétine et dérivés Amidopyridine et dérivés Phénylbutazone Anticonvulsivants Hydantoïnes Oxazolidines dione Toutefois, de nombreux médicaments (cf. <i>tableau 2</i>) peuvent induire des réactions cutanées sur les zones exposées au soleil et ceci sans modification de sécrétion des porphyrines. Ces médicaments induisent un tableau clinique proche de la PC.[45] (cf. Diagnostic différentiel de la PC)	Antibiotiques et antiseptiques Chloramphénicol Isoniazide Griséfuline sulfamides Psychoanaleptiques Imipramine Chlordiazépoxide (Librium®) Autres Vitamine K Métaux (fer, plomb, mercure) Alpha-méthyl dopa Aniline et dérivés Quinine et quinidine
---	---

Tableau 2- Principaux médicaments impliqués dans la survenue de pseudo-porphyrries

Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Dérivés de l'acide propionique
Naproxène
Nabuténone
Kétoprofène
Acide tiaprofénique

Antibiotiques
Tétracyclines
Acide nalidixique
Antiarythmiques
Amiodarone
Quinidine

Dérivés des fénamatSe

Acide méfénamique

Salicylés

Diflunisal

Diurétiques

Diurétiques de l'anse

Furosémide

Bumétamide

Diurétiques thiazidiques et apparentés

Triamtérène/Hydrochlorothiazide

Dérivés de la vitamine A

Isotrétinoïne

Hormones

Oestrogènes/Progestérone

Immunosuppresseurs/Cytostatiques

Ciclosporine

Methotrexate

5 Fluorouracile

Busulfan

Autres

Colchicine

Dapsone

Pyridoxine

Préparations à base de fer

3.4.3 Fer

Les troubles du métabolisme du fer apparaissent également comme un facteur précipitant : la sidérémie est souvent 60% supérieur à la normale chez les patients atteints de PC. Une surcharge en fer dans le foie a été observée chez 80 % des patients [31]. La mutation du gène HFE (gène de l'hémochromatose) associée à une hémochromatose est fréquemment retrouvée dans la PC sporadique ainsi que dans la PC familiale en regard de la population générale, les facteurs génétiques sans rapport direct avec la biosynthèse de l'hème peuvent prédisposer à la PC.

La surcharge en fer joue un rôle essentiel reconnu par tous les auteurs. Plus ou moins importante, elle manque rarement sur les biopsies de foie de malades atteints de PC. Elle est en revanche plus inconstamment mise en évidence si on se réfère aux moyens indirects que sont les dosages de la ferritine et du fer sérique, qui ne reflètent que de façon très infidèle la situation hépatique réelle. Cette surcharge est d'origine discutée et son

rôle physiopathologique est toujours débattu. Elle pourrait être d'origine externe, notamment associé à l'intoxication éthylique en raison du fer présent dans le vin ou associée à l'infection par le virus de l'hépatite C, conséquence non spécifique des lésions des hépatocytes. Surtout, le rôle d'anomalies intrinsèques du métabolisme du fer a été récemment souligné. En effet les mutations du gène HFE, directement impliquées dans la physiopathologie de l'hémochromatose génétique, ont été mises en évidence de façon assez fréquente chez les patients atteints de PC sporadique, avec des chiffres et un spectre mutationnel qui varient selon les études et l'origine géographique des patients. La mutation Cys282Tyr (C282Y), la plus délétère pour la fonction de la molécule, est présente à l'état hétéro- voire homozygote et l'est surtout chez les patients d'origine nordique, tandis que His63Asp (H63D) est souvent mise en évidence à l'état homozygote chez les patients d'origine méditerranéenne (la mutation hétérozygote est très probablement sans conséquence fonctionnelle).[38]

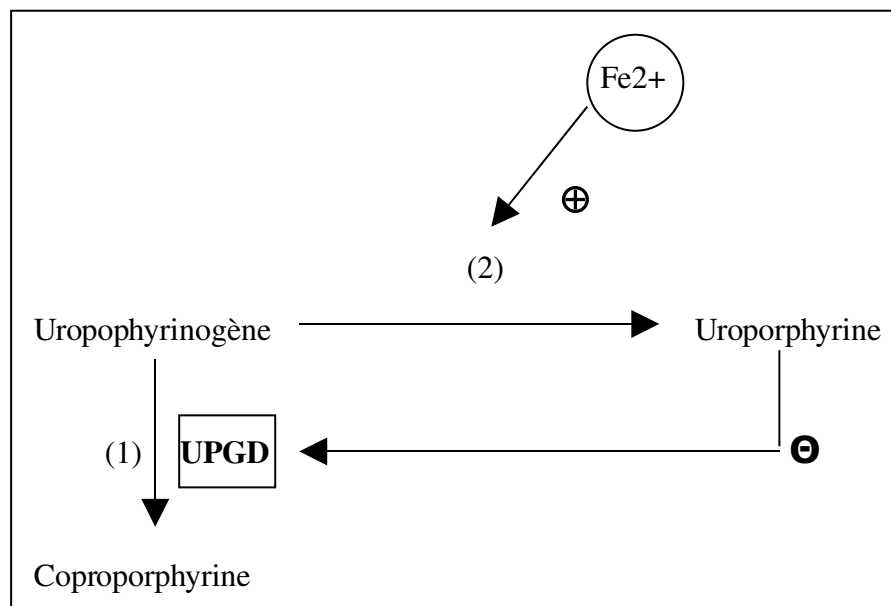
Une étude américaine portant sur 70 PC a noté la mutation C282Y chez 42 % des malades (15% d'homozygotes), et la mutation H63D chez 31% (8% homozygotes)[3] ; ces résultats ont été récemment confirmés sur une large étude du gène HFE portant sur 87 malades mettant en évidence 34% de mutations C282Y (19% homozygotes) [5].

En France, une étude prospective de 36 PC dans la région Languedoc-Roussillon note la présence de mutations hétérozygotes C282Y dans 20% des cas, sans mutation homozygote et la mutation homozygote H63D chez 13,3% des malades [12].

Ces différentes mutations sont probablement responsables de modification de l'activité de la protéine codée par le gène HFE. La fonction de cette dernière est encore controversée mais semble jouer un rôle clé dans l'absorption intestinale et/ou la captation du fer. Il est tout à fait concevable que d'autres éléments impliqués dans le métabolisme du fer soient anormaux dans la PC, notamment dans le cas où la protéine HFE est normale. Il a ainsi été signalé des mutations du récepteur de type 2 à la transferrine au cours de certaines hémochromatoses génétiques [23], et il serait intéressant de l'étudier également dans les PC.

Le rôle de l'excès de fer dans la physiopathologie de la PC est encore mal connu; il semble qu'il favorise la génération d'espèces réactives de l'oxygène qui inhibent directement ou indirectement l'UPGD notamment en oxydant l'uroporphyrinogène en uroporphyrine. Cette dernière, qui n'est pas un substrat de l'UPGD, peut inhiber l'activité de cette enzyme et peut cristalliser dans l'hépatocyte. Le fer à l'état ferreux Fe^{2+} pourrait directement favoriser cette oxydation (fig.5.). Enfin l'hépatosidérose n'est sans doute pas suffisante à elle seule pour déclencher la maladie puisque la PC n'est pas particulièrement fréquente en cas d'hémochromatose génétique et le rôle de cofacteurs est essentiel.[1]

Figure 7- Rôle supposé du fer sur la physiopathologie de la PC.



(2) décarboxylation

(1) oxydation

3.4.4 Virus

- **Virus de l'hépatite C**

Nous rappelons que le virus de l'hépatite C (VHC) est responsable d'hépatite virale qui se caractérise notamment par une inflammation et une cytolysse hépatique. Les lésions sont dues à deux types d'atteintes qui se conjuguent : une atteinte directe par le virus et une atteinte indirecte par réaction immunitaire (les auto-anticorps attaquant le foie).

Le VHC est un virus à ARN de la famille des flavivirus et la séquence nucléique du génome viral a été découverte en 1989. Ce virus est responsable de l'hépatite C, qui semble plus grave que les formes A et B avec passage à la chronicité dans près de 90% des cas. La transmission se fait surtout par les transfusions et aussi par les piqûres (drogués, blessures, accidentelles).[24]

De nombreuses études, essentiellement rétrospectives (parfois incomplètes) et portant souvent sur un faible nombre de malades, ont montré une prévalence élevée (71% à 91%) de l'infection au VHC dans le sud de l'Europe. Au contraire cette prévalence est très basse en Irlande et en Allemagne. (cf. tableau 3). Le rôle précipitant de l'infection à VHC dans la porphyrie cutanée est donc controversé.[2]

Tableau 3- Etude de la prévalence du VHC dans la porphyrie cutanée

Pays	Patients (n)	Anti-VHC positifs (%)	Références
Espagne	100	79	[25]
France	124	21	[22]
Italie	74	76	[33]
Irlande	20	10	[16]
Allemagne	106	8	[9]

Cette variation de prévalence, décroissante selon un gradient Nord-Sud ne semble pas expliquée par l'épidémiologie générale du VHC. D'autres facteurs ont été incriminés : biais de recrutement, facteurs environnementaux tels que l'irradiation solaire, implication des différents types de génotypes du VHC.[36]

L'atteinte hépatique.

Un premier point semble à peu près clairement établi. Les malades infectés par le VHC et atteints de PC ont des constantes hépatiques biologiques plus souvent anormales, des anomalies histologiques hépatiques plus fréquentes et une atteinte hépatique globalement plus grave qu'en l'absence d'infection. Ceci a bien été démontré par plusieurs études [8,10,19]. On peut penser que l'atteinte hépatique chez les malades ayant une PC et infectés par le VHC est en grande partie liée au virus et non à la PC. Ceci permettrait d'expliquer les altérations hépatiques observées chez les malades ayant une PC.[7]

Physiopathogénie de la PC survenant chez des sujets infectés par le VHC

Outre l'hypothèse de l'action directe sur le métabolisme des porphyrines, plusieurs théories ont été émises pour expliquer le lien entre les deux maladies mais **aucune n'a été prouvée**. [7]

➤ rôle de la surcharge en fer ?

La surcharge hépatique en fer est souvent observée chez les malades ayant une PC et une hépatite C, et ceci pourrait interférer avec le métabolisme normal de l'UPGD [13].

➤ effet cytotoxique associé à celui de l'alcool ?

L'alcoolisme chronique et l'infection par le VHC sont des facteurs associés dans la survenue de lésions hépatiques accompagnant la PC [13]. Le VHC pourrait alors simplement potentialiser les effets hépatiques de l'alcool.

➤ effet cytopathogène propre ?

L'effet cytopathogène du VHC, quoique son existence soit contestée, pourrait permettre la formation de radicaux libres et une altération du cytochrome P450 et réduire ainsi l'activité de l'UPGD.[13]

➤ rôle des phénomènes auto-immuns ?

Les phénomènes auto-immuns induits par le VHC pourrait être à l'origine du trouble du métabolisme des porphyrines [14]. En effet, dans cette étude portant sur 23 patients atteints de PC, dont 21 étaient VHC+ et 17 avait de l'ARN circulant détecté par PCR, de nombreux signes d'auto-immunisation ont été mis en évidence. Ferri et al [14] suggèrent que ces auto-anticorps pourraient être impliqués en tant que cofacteurs dans le trouble du métabolisme des porphyrines

Tous ces éléments ne sont en fait que pures conjectures, puisque ces hypothèses reposent sur des modèles éloignés de la PC ou sur des constatations générales n'ayant pas été vérifiées dans le cadre de la PC au cours de l'infection par le VHC.

VHC et évolution de la PC

Selon une étude récente [8], les observations suivantes ont été réalisées :

- il n'y a pas de différence au niveau des PC entre une infection par le VHC de génotype 1a et 1b

- certains patients ayant une très forte virémie et infectés par le génotype 1b (qui semble le plus agressif) avaient des PC tout à fait quiescentes sur le plan dermatologique
- aucune différence dans l'expression clinique ou l'évolutivité des PC n'a été démontrée chez les patients infectés ou non par le VHC

Donc le lien entre ces deux évènements apparaît ainsi indirect et il n'y a pas de parallélisme strict entre l'évolution de l'infection et celle de la PC. **Le génotype et la virémie n'ont-ils pas d'influence sur l'évolution de la porphyrie.**[7]

Le VHC : un facteur déclenchant ?

-

En revanche, deux éléments au moins plaident en faveur de l'existence d'un lien fort. La moyenne d'âge des patients ayant une PC et infectés par le VHC est inférieure à celle de ceux qui ne sont pas infectés ; les moyennes d'âge étaient en effet de 38 et de 55 ans dans l'étude de Cribier et al [8]. Ceci suggère que l'infection par le VHC est un puissant facteur déclenchant de la PC chez les hommes jeunes. On a vu ainsi une PC apparaître moins de 2 ans après la contamination transfusionnelle par le VHC dans un cas.[8]

Le deuxième point est la disparition de tous les signes cliniques de la PC sous traitement de l'hépatite par interféron [8]. On a même signalé une normalisation des porphyrines urinaires sous interféron. Ces éléments font penser qu'il existe bien un lien entre la maladie virale et la PC, mais ne permettent pas de prouver que le virus agit directement sur le métabolisme des porphyrines.

Métabolisme des porphyrines et infection par le VHC

Toujours d'après l'étude de B.Cribier et al [8], parmi les 116 sujets infectés par le VHC, un seul avait un profil urinaire typique de PC, c'est à dire un pic très haut d'uroporphyrine dépassant le taux de coproporphyrine, associé à la présence des intermédiaires. Cet événement est rare (0,86%) et il est donc peu probable que l'infection par le VHC à elle seule puisse modifier le métabolisme des porphyrines vers un profil de PC.

L'hypothèse est donc que l'infection vient révéler la maladie chez les individus prédisposés, même s'il n'existe pas de PC familiale. Le VHC pourrait jouer le rôle de cofacteur exogène au même titre que l'alcool ou les estrogènes. Il est curieux de noter que si l'induction d'un profil urinaire de PC par l'infection est rare, on observe beaucoup plus fréquemment une augmentation isolée de l'excrétion urinaire de coproporphyrine, en particulier quand les malades sont infectés par le VIH et le VHC.

- **Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

Les virus de l'immunodéficience humaines constituent la sous-famille des lentivirus, appartenant elle-même à la famille des rétrovirus. Ces derniers sont des virus à ARN et on connaît actuellement deux virus de l'immunodéficience humaine. Le VIH 1 découvert en 1983 et le VIH 2, découvert en 1986 [24] (le VIH 2 étant actuellement limité à l'Afrique occidentale). Le VIH se transmet par voie sexuelle, par voie sanguine, et de la mère à l'enfant, par voie transplacentaire (de 20 à 50 % des cas selon les pays).[24]

En ce qui concerne VIH et PC, le rôle du VIH est beaucoup plus controversé puisque beaucoup de patients sont co-infectés par le VHC dont le rôle a été vu précédemment et sont également soumis à des facteurs toxiques multiples (alcool, psychotropes, traitements antirétroviraux, drogues). Il faut toutefois noter l'existence de l'augmentation de l'excrétion urinaire de porphyrines chez les patients VIH+ indemnes de manifestations cliniques et qu'ils soient ou non infectés par le VHC.[1]

- **Virus de l'hépatite B, A et G**

Le virus A cause l'hépatite A, la plus anodine, qui n'évolue pas vers la chronicité. La contamination se fait par voie digestive par l'eau, les matières fécales et la consommation de fruits de mer [24]. Dans une étude récente, le virus de l'hépatite A ne contribue pas significativement au développement de la PC et il en est de même pour le virus de l'hépatite G.[45]

Le virus B cause l'hépatite B, qui évolue aussi le plus souvent de manière favorable, le passage à la chronicité ne s'observant que dans 3 à 5% des cas. Le mode de transmission est sexuel, sanguin ou foetomaternel [24].

L'implication du virus de l'hépatite B (VHB) en l'absence de recherche systématique du VHC et du VIH est difficile à affirmer. L'antigénémie Hbs, témoignant d'un portage chronique du VHB, est faible au cours de la PC variant de 0 à 18 %.[1]

3.4.5 Hydrocarbures cycliques polyhalogénés

- **Hexachlorobenzène**

L'hexachlorobenzène (HCB) contenu dans un antifongique causa un désastre en Turquie en 1952. Plus de 4000 personnes, dont une majorité d'enfants, ont eu une pathologie similaire à la PC, associée à une faiblesse musculaire et de l'arthrite et ceci après avoir consommé du pain préparé à partir de graines traitées par cet antifongique. La longue demi-vie du HCB explique que beaucoup de personnes contaminées ont eu des symptômes persistants plusieurs années (jusqu'à 20 ans !). L'épidémie de PC indique que la maladie peut être acquise chez des individus non génétiquement prédisposés.[45]

- **Tétrachlorodibenzo-p-dioxine**

Une symptomatologie similaire à la contamination par l'HCB a été rapportée lors de l'exposition au tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) qui est un herbicide. A la différence de l'alcool et des estrogènes, l'action de ce toxique sur les porphyrines serait prévisible : cet herbicide inactiverait directement l'UPGD. Il n'y a semble-t-il pas de sensibilité individuelle vis à vis de ce produit.[45]

3.4.6 Troubles de la glycorégulation

L'association diabète et PC est rarement notée, ne dépassant pas 6 % des cas. Il s'agit le plus souvent de troubles de la glycorégulation, dans plus d'un cas sur deux, caractérisés par une réponse insulinaire excessive après hyperglycémie orale provoquée. Ce trouble de la glycorégulation au cours de la PC pourrait être **secondaire à des lésions pancréatiques** associées aux lésions hépatiques, notamment en cas de **surcharge martiale**. [1]

3.4.7 Cancers

Un certain nombre de cas de PC sporadiques sont liés à une production ectopique de porphyrines par des cellules tumorales possédant une activité biochimique aberrante. Ceci s'observe notamment dans les hépatocarcinomes mais aussi dans les tumeurs développées aux dépens de cellules qui ne métabolisent pas normalement les porphyrines. La prévalence de l'hépatocarcinome au cours de la PC varie de 13 à 47 % suivant les séries cliniques ou autopsiques [35]. Des observations d'autres tumeurs solides (bronchique, thymique, laryngée, ovarienne, rectale) associées à la PC ont été ponctuellement rapportées. Dans toutes ces observations, il existait un parallélisme entre l'évolution de la néoplasie et la PC. L'association PC et hémopathies est également décrite : leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, myélome, maladie de Waldenström. [1]

3.4.8 Oestrogènes

L'utilisation importante d'oestrogènes en tant que contraceptifs oraux (oestroprogestatifs) ou pour le traitement substitutif de la ménopause chez les femmes ; et comme adjuvants hormonaux dans le cadre du carcinome prostatique chez l'homme, a été associée à la survenue plus fréquente de PC. Toutefois, le mécanisme sous tendant cette induction n'est pas établi.

Le diéthylstilbestrol (estrogène) induit l'AALs hépatique mais ceci n'explique pas le tableau d'excrétion caractéristique retrouvé dans la PC. La plupart du temps, les estrogènes révèlent une PC familiale chez les femmes jeunes. D'autre part, une étude a démontré que l'hyperestrogénie de la grossesse n'induit pas de PC [46]. Les PC induites par les estrogènes pourraient donc être expliquées par l'effet de premier passage hépatique obligatoire avec les contraceptifs oraux (alors que les estrogènes de la grossesse sont de sécrétion endogène).

3.4.9 Tabac

Fumer contribuerait à l'induction du cytochrome P450 en générant des produits oxydants réactifs qui endommagent l'UPGD ou oxydent les uroporphyrinogènes en uroporphyrines. Des expériences menées chez la souris et sur des cultures cellulaires hépatiques ont montré que des substances chimiques émises par la cigarette (hydrocarbures cycliques chlorés et hydrocarbures polycycliques aromatiques) pouvaient provoquer une induction de la sous-famille CYP1A (isoenzyme du cytochrome P450 qui métabolise la caféine, la théophylline, la clozapine, l'imipramine, le propranolol) [15]. Le cytochrome CYP1A2 (isoenzyme du cytochrome P450 appartenant à la famille 1 et au sous-groupe A2) chez la souris catalyse l'oxydation des uroporphyrinogènes en uroporphyrines et ce processus est favorisé par le fer [21]. Récemment, des études ont suggéré que l'activité des UPGD n'est pas attribuée aux CYP1A2 mais à d'autres enzymes P450, incluant la sous-famille CYP2E (isoenzyme du cytochrome P450 qui métabolise les petites molécules dont les anesthésiques volatiles), qui serait elle-même induite par l'alcool [42].

4.DIAGNOSTIC

4.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE

4.1.1 Diagnostic clinique de la PC

Les principaux signes de la PC sont dermatologiques. Les manifestations cliniques sont communes aux deux formes, sporadiques ou familiales, et sont identiques quel que soit l'âge du début des symptômes et le sexe. On observe des signes cutanés localisés aux zones découvertes, et qui sont déclenchées par une exposition solaire ou des traumatismes minimes.

- Fragilité cutanée

C'est le signe clinique le plus fréquent et le plus constant. Elle se manifeste par des érosions à prédominance superficielle et surtout sur le dos des mains mais parfois sur les membres inférieurs, apparaissant après des traumatismes minimes.



Figure 8- Lésions croûteuses et érosives du dos des mains
témoignant de la fragilité cutanée [1]

- Eruptions bulleuses

Elle se manifeste par des bulles séreuses ou hémorragiques, de localisation prédominante sur le dos des mains. Ces bulles sont, en général peu nombreuses (une dizaine) et peuvent atteindre 2 à 3 cm de diamètre. On retrouve parfois aussi une éruption bulleuse photoinduite avec des bulles claires apparaissant après une exposition solaire sur les zones découvertes du visage, du dos, des mains et des avant-bras.

Les bulles se rompent rapidement, sont suivies d'érosions superficielles et de cicatrices séquellaires achromiques et hyperpigmentées, avec des grains de milium sur les faces latérales des doigts et les mains (les grains de milium correspondent à de petits kystes sous la peau).



Figure 9-Grains de milium [1]

- Hypertrichose

Il s'agit de duvets longs et épais, de couleur noire, de localisation prédominante sur la région malaire.

L'hypertrichose peut atteindre le tronc et les extrémités dans les cas sévères. Le mécanisme de formation de l'hypertrichose est inconnu.

- Aspect de dermatose actinique

Il est inconstant. On retrouve un aspect de vieillissement prématuré de la peau, avec une apparence de grossièreté des traits du visage, pigmentation brunâtre diffuse prédominant dans la région temporomalaire.

- Lésions sclérodermiques

Un état sclérodermique situé avec prédilection sur le cou, le décolleté, le visage et le cuir chevelu et survenant chez 30 % des malades après une longue durée d'évolution, parfois compliqué de calcifications dystrophiques. Une alopécie diffuse peut dans de rares cas constituer la manifestation clinique initiale.



Figure 10- Lésions sclérodermiiformes

- Prurit

Il s'agit d'un prurit, pouvant être féroce et prédominant dans les régions du corps photoexposées. Il est retrouvé dans la moitié des cas de PC, aggravant la fragilité cutanée et étant à l'origine de multiples érosions. Il n'est pas lié au taux d'uroporphyrines, aux médicaments inducteurs, à l'atteinte hépatique, au diabète, à l'hypersidérémie ou encore au cancer. Il pourrait être lié à une activation du système du complément par les porphyrines cutanées irradiées par les UV. Enfin, ce prurit n'a pas de signification pronostique et répond aux thérapeutiques employées dans la PC.

- Autres signes cliniques

Diverses manifestations cliniques atypiques trompeuses, isolées ont été rapportées. Elles étaient toutes cependant caractérisées par leur caractère photodéclenché ou aggravé et leur localisation prédominante sur les zones photo-exposées : lésions cutanées lichenoïdes, pigmentation cutanée isolée au cours de l'infection VIH, atteintes cutanées sclérodermiiformes étendues, hypertrichose isolée du visage, urticaire solaire.[1]

4.1.2 Diagnostic clinique différentiel

Porphyrie mixte

La porphyrie variegata et la coproporphyrie héréditaire se manifestent par un tableau cutané similaire à la PC, auquel s'ajoutent des troubles digestifs, des manifestations neurologiques et parfois cardio-vasculaires. Le diagnostic est affirmé par la chromatographie des porphyrines urinaires et fécales que nous détaillerons ensuite.[1]

Pseudoporphyries (pseudo-PC)

Elles se caractérisent par des manifestations cliniques et histologiques similaires à la PC mais par définition sans anomalie du métabolisme des porphyrines. A l'inverse des manifestations cliniques de la PC, l'hypertrichose, l'hyperpigmentation, les modifications sclérodermiiformes et les calcifications dystrophiques sont habituellement absentes. Les critères diagnostiques des pseudo-PC se définissent cliniquement par des lésions cutanées bulleuses et érosives des zones photo-exposées ; histologiquement par un décollement sous-épidermique, non inflammatoire, avec un aspect festonné ou non des papilles dermiques. Une normalité du taux des porphyrines sériques et urinaires est observée.[1]

Pseudo porphyrie des dialysés

La pseudo-PC des dialysés affecte 4 à 18 % des dialysés [1], aussi bien au cours de l'hémodialyse que de la dialyse péritonéale. Elle a également été décrite au cours de l'insuffisance rénale chronique sans suppléance par la dialyse. La difficulté diagnostique tient au fait que le dosage urinaire des porphyrines n'est pas réalisable chez la plupart des malades (anurie), rendant indispensable le dosage des porphyrines sanguines et fécales. La cause exacte reste inconnue. L'hydroxyde d'aluminium contenu dans les dialysats, le chlorure de polyvinyle issu des tubulures (rôle photosensibilisant) ont été incriminés. L'exposition solaire semble être un facteur favorisant ou aggravant. L'efficacité thérapeutique de la N-acétylcystéine au cours des pseudo-PC de l'hémodialysé a été récemment rapportée au cours de deux observations [47]. Cette affirmation devra être distinguée d'une authentique PC de l'hémodialysé, fréquemment porteur du VHC en raison d'antécédent de transfusions multiples, et des PC secondaires à l'insuffisance d'élimination des porphyrines sériques et des uroporphyrines par l'hémodialyse.

Pseudo-PC d'origine médicamenteuse

Au cours des pseudo-PC d'origine médicamenteuse, le délai entre la prise du médicament inducteur et l'apparition de la dermatose bulleuse varie entre 1 et 21 mois. La survenue de l'affection est fréquemment précédée d'expositions solaires rapprochées. La guérison est rapidement obtenue à l'arrêt du médicament responsable, mais des cas d'évolution prolongée sur plusieurs mois ont été rapportés. La physiopathogénie reste inconnue mais le déclenchement après des expositions solaires, la survenue des lésions cliniques sur les zones photoexposées font suspecter un mécanisme phototoxique. Cependant les phototests* et les photopatchtests* sont habituellement négatifs.

Les pseudoPC photo-induites ont été décrites après exposition aux ultraviolets de type A, que ce soit au cours de PUVA-thérapie*, de séances UVA pour bronzer ou des expositions solaires intenses. Elles affectent les femmes jeunes dans la plupart des cas, dans nombre d'observations, la prise concomitante de médicaments potentiellement inducteurs de pseudoPC était notée.[17]

*Phototest : Méthode de diagnostic des photodermatoses, consistant en des irradiations par de fortes doses d'ultraviolets (UVB et /ou UVA), de zones cutanées localisés afin de reproduire les lésions spontanées de la maladie. Le phototest est positif lorsqu'il reproduit les lésions spontanées de la photodermatose.

*Photopatchtest : Méthode de diagnostic visant à reproduire expérimentalement la réaction de photosensibilisation à l'endroit où le ou les produits photosensibilisants suspects sont appliqués.

*PUVA thérapie : Procédé thérapeutique utilisant les Psoralènes et les UltraViolets A. Les Psoralènes, activés par les UV-A provoquent des altérations des structures cellulaires.

4.2 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

4.2.1 Dosages urinaires

Ils peuvent être pratiqués sur un échantillon d'urines (10mL), recueilli de préférence de 20 heures à 8 heures et conservé dans un endroit frais (+4°C-+10°C). Il faut absolument éviter toute exposition des urines à la lumière (papier opaque sur le récipient par exemple ou mieux flacon brun).[29]

Principe du dosage [12]:

➤ Chromatographie

Les méthodes classiques d'analyse des porphyrines urinaires par chromatographie sur colonne ou sur couche mince ou par extractions multiples sont généralement longues et souvent peu spécifiques.

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) offre une haute spécificité mais demeure une technique complexe et peu adaptée à la plupart des laboratoires de biochimie.

➤ Méthodes spectrales

En spectrophotométrie, les pics d'absorption caractéristiques à chaque porphyrine se retrouvent à quelques nanomètres l'une de l'autre dans une région spectrale étroite où les pigments urinaires absorbent fortement. Le mélange des porphyrines d'un spécimen d'urine ne donne qu'une seule bande d'absorption non résolue et difficile à quantifier. Cependant, la spectrophotométrie en dérivée première ou en dérivée seconde, disponible avec les nouveaux appareils informatisés, peut solutionner ces difficultés. Ainsi, la coproporphyrine et l'uroporphyrine peuvent être dosées en dérivée seconde par la méthode des points d'annulation.

Tableau 4-Valeurs normales observées dans les urines :

	ALA (Acide Delta amino Lévulinique)	PBG (Porphobilinogène)
μmol/24H	<38	<9
μmol/mmol de créatinine	<3	<1

	Uroporphyrine	Coproporphyrine
ηmol/24H	<50	<200
ηmol/mmol de créatinine	<10	<20

4.2.2 Dosages fécaux

Ils doivent être réalisés pour affiner le diagnostic c'est à dire pour typer la PC. Avant le dosage, il est indispensable de supprimer pendant trois jours toute verdure et toute viande saignante de l'alimentation (la chlorophylle contenue dans les végétaux et la protoporphyrine des viandes saignantes sont des sources importantes d'erreurs par excès dans le dosage). Les dosages sont réalisés sur un échantillon de 3 à 5 grammes. On effectue le chromatogramme des porphyrines totales et des dérivés carboxylés retrouvés dans les selles.

Tableau 5-Valeurs normales retrouvées dans les selles :

Porphyrines totales	
nmol/ grammes de poids sec	<200
Chromatogramme (en %)	
2 COOH (Protoporphyrine)	70 à 75
3 COOH	<1
4 COOH (Coproporphyrine)	25 à 30
Isocoproporphyrine	<1
5 COOH	<1
6 COOH	<1
7 COOH	<1
8 COOH (Uroporphyrine)	<1

4.2.3 Les résultats

URINES

C'est l'élévation importante et en général isolée d'uroporphyrine (souvent 10 à 50 fois la normale) qui signe le diagnostic (mais une augmentation très modérée de la coproporphyrine n'est pas rare). En règle, les précurseurs des porphyrines (acide delta aminolévulinique et

porphobilinogène) sont présents à une concentration normale. L'étude chromatographique montre que si le dérivé heptacarboxylique de l'URO est souvent aussi très augmenté, les dérivés hexa- et pentacarboxylique le sont plus discrètement.

SELLES

L'élévation modérée de l'uroporphyrine et de la coproporphyrine est fréquente. Surtout, ce qui signe la PC est l'élévation importante et quasi spécifique de l'**isocoproporphyrine**, d'où l'importance de la chromatographie des porphyrines fécales pour affirmer le diagnostic car cet isomère de la coproporphyrine ne peut être individualisé par les dosages classiques.

Tableau 6- Diagnostic biochimique de la Porphyrrie Cutanée

	Urines			Selles			Plasma		Enzyme/déficit attendu
	Pré	Uro	Copro	Uro	Copro+ IsoCopro	Proto	Uro	Copro	(Type de cellules pour le dosage)
En crise	-	+++	+	+	++		+++	++	UPGD 50%
En rémission	-	+	-	-	+	+/-	+	+	PCf uniquement Globules rouges

Tableau 7- Diagnostic biochimique des différentes Porphyrries

Maladie	Urines			Selles			Enzyme et déficit attendu
	Pré	Uro	Copro	Uro	Copro	Proto	
- porphyrie aiguë 1	+++	++	+	++	+		PBGD/50 %
intermittente 2	++						(GR/lymphocytes)
- coproporphyrrie 1	+++	++	+++	++	+++	+	Copro'oxydase/50 %
héréditaire 2	+		+		++		(lymphocytes)
- porphyrie 1	+++	++	+++	+	++	+++	Proto'oxydase/50 %
variegata 2	+				+	++	(lymphocytes)
1 : en crise ; 2 : en rémission (ou certains porteurs asymptomatiques) ; Pré : précurseurs ALA et PBG ; GR : globule rouge ; PBGD : porphobilinogène désaminase.							

Une étude bien faite des porphyrines urinaires et fécales permet aussi d'éliminer les autres porphyries hépatiques qui peuvent s'accompagner de manifestations cliniques identiques sur le plan cutané et dont le risque de manifestations aiguës pouvant mettre la vie du patient en danger est loin d'être négligeable : la porphyrie variegata (PV) et la coproporphyrurie.

Les **faux positifs** sont très rares :

-Les plus fréquents sont liés à un non-respect des précautions alimentaires indispensables avant le dosage des porphyrines fécales : le contraste entre des porphyrines urinaires normales et des porphyrines fécales élevées doit systématiquement alerter...

-Il faut dans toute la mesure du possible apprécier le taux de porphyrines urinaires par rapport à la créatinine urinaire : en effet, des porphyrines urinaires dosées sur des urines concentrées peuvent apparaître comme très élevées ; les ramener à la créatinine est indispensable pour apprécier leur réelle concentration.

Les **faux négatifs** sont liés :

-soit à des urines trop diluées (créatinine urinaire < 3 mmol/L)

-soit à des erreurs « techniques » encore trop fréquentes dans les laboratoires non spécialisés.

En dehors de ces dosages cardinaux, il faut signaler l'intérêt :

-du dosage du fer sérique et de la ferritinémie : fer sérique et ferritine élevé, stock hépatique augmenté, absorption intestinale excessive du fer radioactif ; on constate d'ailleurs presque toujours un retour à la normale de l'excrétion des porphyrines urinaires et une amélioration clinique lorsque l'on pratique une série de saignées pour enlever l'excès de fer de l'organisme. Il faut cependant noter que ces anomalies du métabolisme du fer se voient avant tout dans les formes « sporadiques » mais souvent aussi dans les cas « familiaux ».

-de l'étude spectrale des porphyrines plasmatiques : un pic net à 620 nm permet d'affirmer une PC.

-du dosage de l'activité de l'uroporphyrinogène décarboxylase érythrocytaire : un déficit de 50 % signe la PC « familiale ». L'enquête familiale peut alors permettre de détecter tous les porteurs asymptomatiques de cette mutation pour leur éviter d'avoir une expression clinique de la PC.[29]

-de la génétique moléculaire : depuis 1994, la génétique moléculaire permet d'explorer par PCR (Polymerase Chain Reaction) certaines porphyries. L'analyse du RNA des leucocytes [27] permet de diagnostiquer la PC mais cette méthode est peu utilisée en pratique courante car elle est coûteuse et délicate.

5.TRAITEMENT

5.1 MESURES D'EVICITION

Les mesures d'éviction sont le plus souvent insuffisantes à elles seules pour obtenir une rémission. Elles sont cependant indispensables quelle que soit l'étiologie et les facteurs de risque associés à la PC.

Elles comprennent l'éviction des toxiques déclenchant ou médicaments inducteurs et l'arrêt d'une intoxication éthylique, lorsqu'elle existe. Le traitement oestro-progestatif doit être contre-indiqué chez la femme et l'apport de fer doit être évité. La photo protection est nécessaire, avec utilisation quotidienne et systématique d'écran solaire anti-UVA (utilisation d'écrans minéraux : Avène®, Uriage®, Photoderm MAX®)

5.2 THERAPEUTIQUES SPECIFIQUES

Les deux cibles thérapeutiques sont l'élimination des porphyrines en excès et la diminution de la surcharge en fer observée chez la majorité des patients atteints de la PC.

5.2.1 Saignées

Les saignées constituent le traitement de choix de première intention dans la plupart des PC. Il s'agit d'un traitement simple, peu onéreux, avec une morbidité minime. Le principal obstacle à leur réalisation est l'existence d'une anémie, d'une hypotension artérielle et de risques sanitaires importants (patients porteurs de virus : virus de l'hépatite B, virus de l'immunodéficience humaine...). Elles permettent de dépléter le fer intra-hépatique en excès et sont d'autant plus efficaces que la ferritine est initialement élevée.[1]

Les saignées sont réalisées en ambulatoire à raison de 300 à 500 mL, avec une fréquence variable allant de une saignée par semaine jusqu'à une saignée par mois en fonction de la tolérance. La rémission clinique débute par une disparition des bulles. Elle est généralement obtenue en **4 à 6 mois** (les saignées sont arrêtées lorsque le taux d'uroporphyrines dans les urines des 24 heures est redevenu normal soit inférieur à 50 µg par 24 heures). Les formes sclérodermiiformes répondent moins bien et plus lentement. L'arrêt du traitement repose la normalisation des porphyrines urinaires, en moyenne après **12,5 mois** de traitement [1].

5.2.2 Les antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse (APS) forment avec les porphyrines intracellulaires un complexe hydrosoluble rapidement excrété dans les urines. En outre, la chloroquine est capable de se lier avec le fer intrahépatique et favorise son élimination. Enfin il a été suggéré qu'une inhibition de l'activité de l'ALA synthétase pourrait intervenir dans leur mécanisme d'action.

La posologie doit être faible, 100 mg de chloroquine (Nivaquine®) ou 200 mg d'hydroxychloroquine (Plaquénil®), 2 fois par semaine, pendant 12 à 18 mois.

L'amélioration de la fragilité cutanée survient dans un délai moyen de 8 mois et la disparition de l'ensemble des signes cutanés en **20 mois** en moyenne. La normalisation des anomalies biochimiques intervient dans un délai moyen de **10,5 mois**. Les APS peuvent être associés aux saignées et raccourcissent alors ce délai à 3,5 mois environ [1].

5.2.3 Comparaison saignées / antipaludéens de synthèse

La normalisation des porphyrines et la rémission des signes cliniques sont obtenus plus rapidement avec les saignées qu'avec les APS. Ainsi les APS seront utilisés en cas de contre-indication aux saignées

5.2.4 La déféroxamine

La déféroxamine (Desféral®) est un chélateur ayant une affinité pour l'ion ferrique et dans une moindre mesure pour l'aluminium. Il est surtout utile en cas d'anémie ou de contre-indication aux saignées, comme au cours de l'insuffisance rénale chronique, où une bonne efficacité a été rapportée à la posologie de 2 à 4 g par voie intraveineuse, à chaque dialyse. A noter que des posologies plus faibles de 0,5 à 1,5 g à chaque dialyse se sont soldées par des échecs thérapeutiques.[1]

5.2.5 Les antioxydants

De nombreuses études ont démontré que la concentration en facteurs oxydants est diminuée chez les patients atteints de PC. Ceci concerne la vitamine E, la vitamine C et les caroténoïdes [43]. Il est très probable que le mécanisme pathogénique implique des phénomènes de stress oxydatif, générés par l'action du fer et des porphyrines sur l'UPGD. Il a ainsi été suggéré qu'une réduction de la concentration en antioxydants pouvait avoir une conséquence sur la survenue de troubles hépatiques dont les cancers [37]. Ainsi certains patients ont bénéficié d'une thérapie à base de vitamine E mais il est toutefois recommandé dans un premier temps d'éliminer le facteur toxique.[1]

5.2.6 Interféron α

Le seul médicament efficace dans certaines formes d'hépatite C est l'interféron α (IFN - α). L'administration d'IFN- α à des patients associant hépatite C et porphyrie cutanée a réduit considérablement les lésions de la peau et les marqueurs biochimiques de la porphyrie.[1]

L'hypothèse est que l'IFN- α jouerait un rôle d'immunomodulateur réduisant ainsi l'inflammation au niveau du foie entraînant une réduction de l'inhibition de l'UPGD impliquée dans la PC. [40]

5.2.7 Autres moyens thérapeutiques

Parmi les autres moyens thérapeutiques signalés mais controversés et peu utilisés, citons l'alcalinisation des urines, l'acide adénosine monophosphorique, la cimétidine, la cholestyramine. Récemment, une étude ouverte réalisée chez 8 patients atteints de la PC sporadique sans atteinte virale mais souffrant d'une exogénose avérée, a rapporté l'efficacité du thalomide dans cette indication [28]. Les malades ont reçu 300 mg/jour pendant une semaine puis 200 mg/jour pendant les trois semaines suivantes. Une rémission clinique et surtout biochimique très rapide a été observée (quatre semaines pour cette dernière au prix d'effets secondaires bénins). Aucune rechute n'a été signalée à 16-28 semaines. Le mécanisme d'action du thalomide reste inconnu dans cette action thérapeutique.[1]

5.2.8 Cas particuliers

- VIH

Au cours de l'association PC-VIH, le traitement spécifique de l'infection VIH par thérapie antivirale peut entraîner une disparition des signes cliniques et une normalisation des anomalies biologiques de la PC. [34,48]

- Chez l'insuffisant rénal dialysé

La PC pose non seulement des difficultés de diagnostic mais également thérapeutiques. En effet, la plupart des patients ont une anémie qui ne leur permet pas de tolérer des saignées de 250 à 500 mL telles qu'elles sont habituellement pratiquées dans cette indication. Des saignées d'un petit volume (100 mL) peuvent cependant être effectuées dans certains cas avec une bonne efficacité dans le traitement de la PC. L'érythropoïétine seule à la posologie de 20-50 Unités/kg deux à trois fois par semaine paraît également efficace. En association avec des saignées, il semble que les posologies nécessaires soient plus élevées, de l'ordre de 150 Unités/kg, trois fois par semaine. La chloroquine et l'hémodialyse, qu'elle soit conventionnelle ou réalisée avec de nouvelles procédées (membranes plus performantes, flux de 300 mL/minute) sont classiquement inefficaces chez l'insuffisant rénal dialysé en raison de l'insuffisance d'épuration des porphyrines en excès. La deferoxamine est utile en deuxième intention en cas d'échec des saignées et/ou de l'érythropoïétine. Les échanges plasmatiques et la transplantation rénale sont des thérapeutiques d'exception en raison de leurs risques, de leur complexité à réaliser et de leur coût. Certains schémas thérapeutiques ont été proposés :

- patient stable et hémoglobine à plus de 10 g/dl : indication de saignées ;
- hémoglobine inférieure à 8 g/dL : indication d'érythropoïétine seule ;
- échec des deux protocoles : indication de saignées de 100 mL par semaine en association à l'érythropoïétine à haute dose (150 Unités/ kg)
- déféroxamine en deuxième intention. [41].

2^{ème} Partie : Etude des 24 patients

1. EPIDEMIOLOGIE ET CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

1.1 CARACTERISTIQUES

La population étudiée comprend 24 patients, dont 6 femmes (25 %) et 18 hommes (75 %).

22 patients sont atteints de la forme I ou sporadique, soit 92 % des sujets étudiés. Parmi ceux-ci, on compte 17 hommes (77%) et 5 femmes (23%), ce qui correspond aux statistiques de la littérature.[1]

2 patients sont atteints de la forme II ou familiale, soit 10 % des sujets étudiés. Parmi ceux-ci, on compte 1 homme (50%) et 1 femme (50 %), ce qui correspond également aux données de la littérature.[1]

(cf. annexe 2 concernant le descriptif détaillé de la population)

1.2 AGE DE SURVENUE DES SYMPTOMES

Dans la population étudiée, l'apparition des premiers symptômes débute à 47,8 +/- 11,7 ans (min : 26 ans, max : 71 ans).

On note cependant des différences selon le type de PC et les associations :

-PC de type familial (n=2) : moyenne d'âge de 28,5 +/- 3,5 ans

-PC de type sporadique (n=22) : moyenne d'âge de 50,3 +/- 10,5 ans

- PC associée au VIH (n=3) : moyenne d'âge de 38,5 +/- 2,9 ans
- PC associée au VHC (n=4) : moyenne d'âge de 39 +/- 2,4 ans
- PC associée à l'alcool (n= 18) : moyenne d'âge de 54,6 +/- 11,73 ans

On constate donc que les PC de type familial commencent beaucoup plus tôt que les PC sporadiques. Par ailleurs, parmi les facteurs associés dans la PC sporadique, on constate que chez les sujets infectés par le VIH ou le VHC, l'apparition des symptômes est plus précoce que chez les sujets non infectés chez lesquels le facteur précipitant est l'alcool. Ces données correspondent aux données de la littérature.[8]

En ce qui concerne l'hémochromatose, l'âge moyen de survenue des symptômes n'a pas pu être calculé car l'hémochromatose n'a pas été recherchée chez de nombreux patients.

(cf. annexe 2 concernant le descriptif détaillé de la population)

2. ASSOCIATIONS

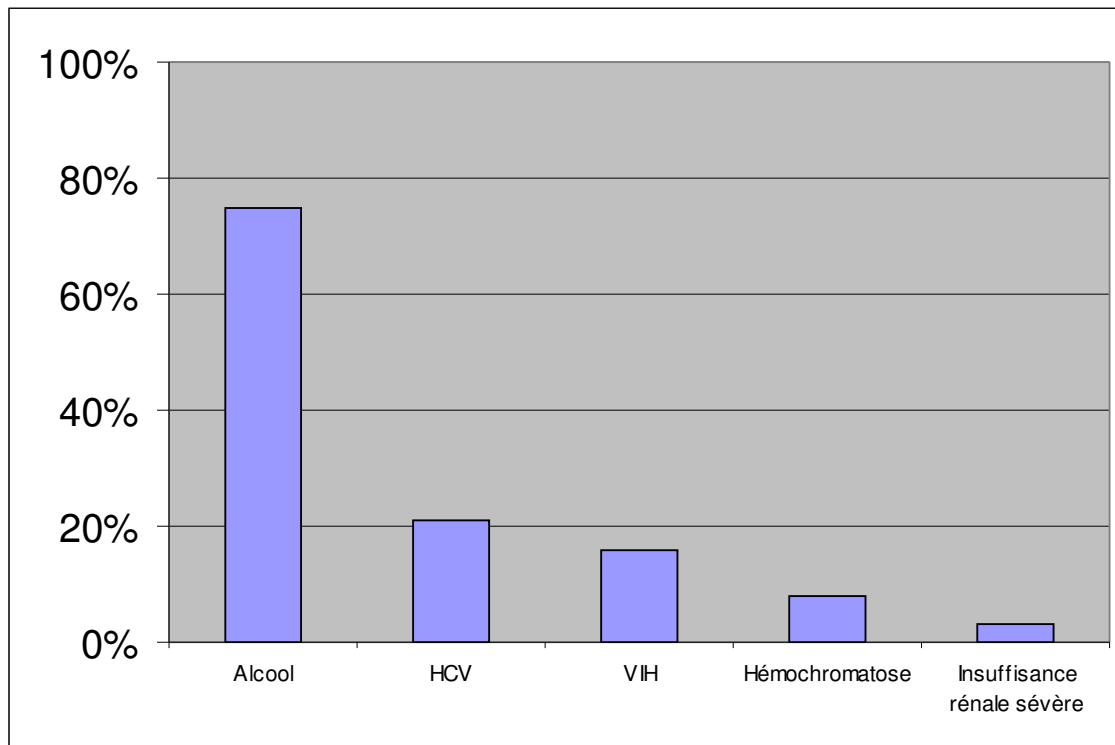


Figure 11- Facteurs associés à la PC

(cf. annexe 2 concernant le descriptif détaillée de la population)

2.1 ALCOOL

Chez 75 % des patients (n=18), on retrouve une consommation alcoolique excessive.

Par ailleurs 50 % des patients (n=12) ne présentent que ce facteur associé. L'alcool est donc le facteur déclenchant le plus souvent rencontré dans la PC dans notre étude.

L'imprégnation alcoolique n'a été que rarement quantifiée dans les différents dossiers cliniques analysés (la prise d'alcool quotidienne a été quantifiée dans cinq dossiers avec une moyenne de 70 grammes d'alcool par jour). Toutefois, le degré d'intoxication alcoolique a été évalué selon différents moyens :

- Echographie abdominale : réalisée chez cinq patients, elle a révélé dans deux cas une hépatomégalie homogène.
- Biologie : le dosage des enzymes hépatiques réalisé chez les patients à la découverte de la maladie révèle que les fonctions hépatiques sont perturbées avec augmentation des transaminases (en moyenne 2 fois et demi la normale et au maximum 10 fois la normale), des gammaGT (en moyenne 4 fois la normale et au maximum 16 fois la normale). Toutefois, il y a de grandes difficultés à différencier les perturbations secondaires à l'éthylisme et à la porphyrie elle-même.
- Ponction biopsie hépatique (PBH) : cet examen complémentaire a été réalisé chez 8 patients avec découverte d'une stéatose chez tous les patients, fibrose (4/8), surcharge ferrique dans 2 cas, par contre aucune cirrhose n'a été découverte.

Dans tous les cas, les lésions hépatiques ne sont pas spécifiques de la porphyrie cutanée mais plus en rapport avec une intoxication alcoolique ou l'hémochromatose.

2.2 HEPATITE C

Cinq patients (soit 21 %) présentent une sérologie VHC positive. Par ailleurs, trois de ces patients (12,5 %) présentent à la fois une sérologie VIH positive et VHC positive. Un patient (4%) présente à la fois une sérologie VHC positive et VHB positive.

La prévalence du VHC dans la population générale est de 0,6%. Dans les différents dossiers cliniques analysés, nous avons constaté que 21 % des patients ont une sérologie VHC positive. Cette valeur est donc largement supérieure aux données de la population générale. Il semblerait donc que le VHC soit un facteur déclenchant de la PC du fait de la toxicité hépatique induite par le virus.

Deux patients n'ont pas été traités pour leur hépatite C et ont développé une PC qui sera traitée par Plaquénil®.

Trois patients ont été traités par une association interféron et ribavirine (Rébétol®).

- Un des patients VHC+ a développé une PC qui sera traitée par Plaquénil® et bénéficiera ensuite d'un traitement par interféron.
- Deux des patients traités par interféron ont développé une PC, qui sera traitée par Plaquénil®. Il semblerait donc, que dans certains cas, la seule prise en charge de l'hépatite C soit insuffisante pour traiter les lésions de la porphyrie.

2.3 VIH

Trois patients (soit 16 %) présentent une sérologie VIH positive. Toutefois, ces trois patients présentent également une sérologie VHC positive. L'implication du VIH dans la survenue d'épisodes de PC est donc plus qu'incertaine.

2.4 HEMOCHROMATOSE

De nombreux patients présentent une ferritinémie élevée lors du diagnostic de la maladie (16 patients sur 21 soit 76% : voir Annexe 5). Ces valeurs importantes peuvent être corrélées à une intoxication alcoolique ou à l'hémochromatose. Malheureusement la recherche systématique de l'hémochromatose chez les patients atteints de PC n'est pratiquée que depuis peu de temps au CHU de Nantes. De réelles statistiques concernant les liens entre l'hémochromatose et la PC sont ainsi impossibles à réaliser.

Toutefois, deux patients (soit 8%) ont bénéficié d'une recherche génétique de l'hémochromatose.

- Une patiente présente la mutation C282Y/C282Y qui a été décrite comme fortement liée à l'hémochromatose (plus de 85 % des patients qui sont homozygotes pour cette mutation développent une hémochromatose).
- Une autre patiente présente la mutation C282Y/H63D qui a une pénétrance beaucoup plus faible. En effet, les deux mutations associées peuvent expliquer une hémochromatose avec une pénétrance intermédiaire : environ un tiers des personnes ayant ce génotype déclare une hémochromatose.

Le diagnostic d'hémochromatose a été évoqué chez deux patients.

- Un patient présentait une ferritinémie élevée (1152 µg/L, avec normale <300) et son père avait probablement une hémochromatose. Malheureusement, les résultats de l'enquête génétique concernant son éventuelle hémochromatose ne sont pas disponibles.
- Une patiente présentait une ferritinémie élevée (562 µg /L) et avait des antécédents familiaux d'hémochromatose. Cette patiente est probablement atteinte par l'hémochromatose ce qui expliquerait entre autre son hyperpigmentation particulière notamment au niveau du visage.

2.5 INSUFFISANCE RENALE

Le diagnostic de porphyrie cutanée sporadique a été porté chez une patiente en insuffisance rénale et sous dialyse depuis six ans. L'insuffisance rénale expliquerait la décompensation de sa porphyrie.

3. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les principaux signes cliniques rencontrés lors de l'hospitalisation des 24 patients sont les suivants (voir fig.1) :

- Bulles et érosions au niveau des mains : 100 % (n=24)
- Fragilité cutanée : 100 % (n=24)
- Hypertrichose malaire : 58 % (n=14)
- Grains de milium : 50 % (n=12)
- Hyperpigmentation du visage ou des mains : 38% (n=9)
- Prurit : 13% (n=3)

(cf. annexe 3 concernant le descriptif détaillé des signes cliniques observés)

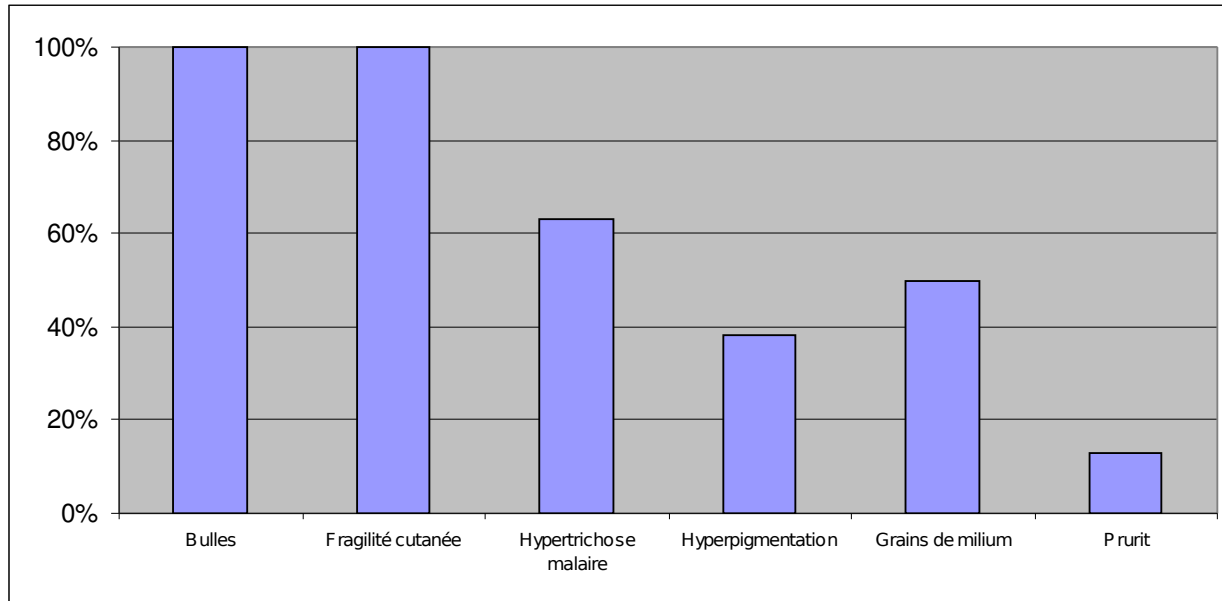


Figure 12– Signes cliniques observés chez les patients de l’étude

A signaler que la fragilité cutanée, signe clinique fréquent, est surtout localisée au niveau des mains mais peut également se situer au niveau du visage et même parfois au niveau du dos, des épaules ou des oreilles (ce qui correspond aux zones photoexposées).

Par ailleurs, on a pu observer la présence de bulles sur le nez d’un patient.

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic de la PC repose essentiellement sur le dosage des porphyrines. Par ailleurs, un bilan hépatique est effectué pour évaluer l'atteinte hépatique.

4.1 DOSAGE DES PORPHYRINES URINAIRES

Seul le dosage des uroporphyrines et des coproporphyrines est réalisé au laboratoire de biochimie spécialisé du CHU de Nantes.

Dans 100 % des cas, les uroporphyrines sont augmentées mais la concentration des uroporphyrines n'est pas en rapport avec la clinique. Par ailleurs, il n'y a pas non plus de lien entre l'atteinte hépatique et le taux d'uroporphyrine. En effet certains patients présentant une intoxication alcoolique marquée avec une cytolyse hépatique importante (transaminases augmentées par 3 et gammaGT augmentées par 6) ont un taux d'uroporphyrines augmenté par 60) alors que d'autres ont une cytolyse modérée (transaminases augmentées par 1,5 et GGT augmentées par 3) ont un taux d'uroporphyrines multiplié par 200.

4.2 DETERMINATION DU TYPE DE PORPHYRIE

Il est important de réaliser un dosage complet des porphyrines des urines, des selles et du sang pour déterminer le type de porphyrie (familial ou sporadique) afin d'effectuer des enquêtes familiales si nécessaire. Le métabolisme des porphyrines est réalisé au Centre Français des Porphyrries à l'hôpital Louis Mourier à Colombes (178, rue des Renouillers 92700 COLOMBES).

Différents dosages sont ainsi effectués :

- *Dans les urines* : Acide delta aminolévulinique, Porphobilinogène, Uroporphyrines, Coproporphyrines

- *Dans les selles* : Porphyrines totales et chromatogramme des intermédiaires carboxylés
- *Dans le plasma* : Porphyrines totales par fluorimétrie

Par ailleurs, la mesure de l'activité enzymatique de l'UPGD est effectuée en plus.

5. TRAITEMENT

Dix huit patients sur vingt quatre ont bénéficié d'emblée d'un traitement par saignées. Les six autres patients ont bénéficié d'un traitement par Plaquénil® car ils présentaient une contre-indication aux saignées (risque sanitaire pour 5 d'entre eux dû à leur séropositivité au VHB ou au VHC ou au VIH, et insuffisance rénale chronique pour une patiente contre-indiquant les saignées).

Il est important de signaler qu'aucun protocole de traitement ne comporte l'association saignées et antipaludéens de synthèse.

5.1 SAIGNEES

Les saignées constituent un traitement de choix surtout lorsque la ferritinémie est augmentée. Elles sont effectuées par séries de six saignées, à raison d'une saignée toutes les deux semaines avec ponction de 300 mL de sang, ce volume étant ajusté suivant la tolérance clinique du patient (mesure de l'hémoglobinémie : supérieure à 13 g/100mL chez l'homme et supérieure à 12 g/100mL chez la femme). Un bilan est réalisé au bout de six saignées avec mesure de l'uroporphyrine sur l'urine des 24 heures, de la ferritinémie, ainsi qu'un bilan hépatique. L'objectif à atteindre étant une concentration d'uroporphyrine inférieure à 50 µg par 24 heures et une diminution de la ferritinémie.

Les patients bénéficient en général de deux à quatre séries de six saignées soit douze à vingt quatre saignées au total, ce qui correspond à 6 à 18 mois de traitement. Certains patients ont bénéficié d'un grand nombre de saignées (jusqu'à 36 au total mais sur plusieurs années), on peut ainsi soupçonner chez ces patients la persistance de facteurs favorisants comme l'éthylisme. D'autres patients ont au contraire obtenu une rémission clinique rapide au bout de 12 saignées, soit 6 mois de traitement.

La rémission clinique est obtenue en moyenne au bout de 18 saignées soit 12 mois de traitement. La rémission totale de la PC avec normalisation du taux d'uroporphyrines dans les urines des 24 heures est en moyenne obtenue au bout de 24 saignées.

Les schémas suivants montre l'évolution des constantes biologiques chez six patients bénéficiant d'un traitement par au moins 18 saignées.

Toutes les valeurs biologiques utilisées sont notées dans l'annexe 4.

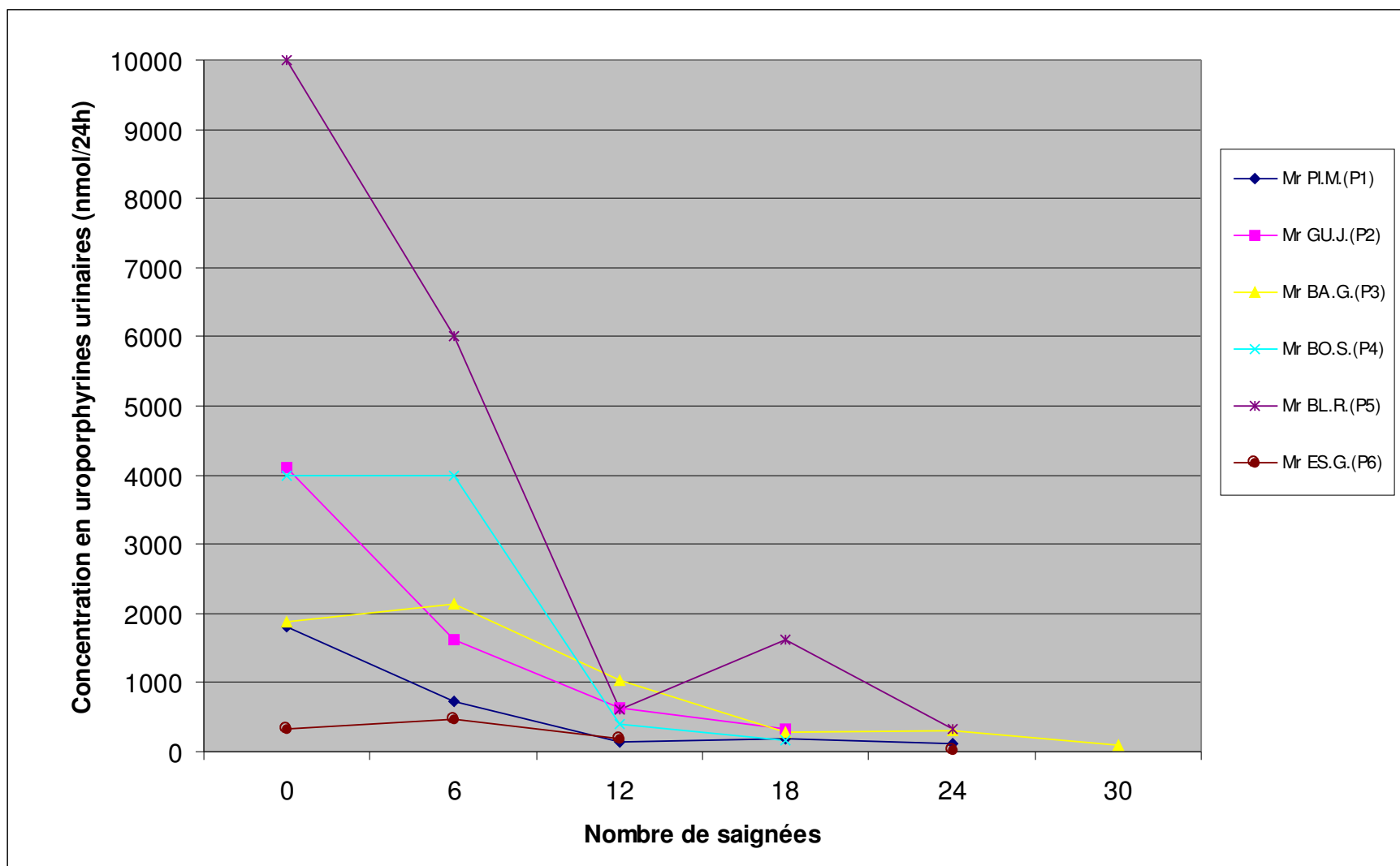


Figure 13- Suivi biologique de la PC chez 6 patients ayant bénéficiés d'au moins 18 saignées

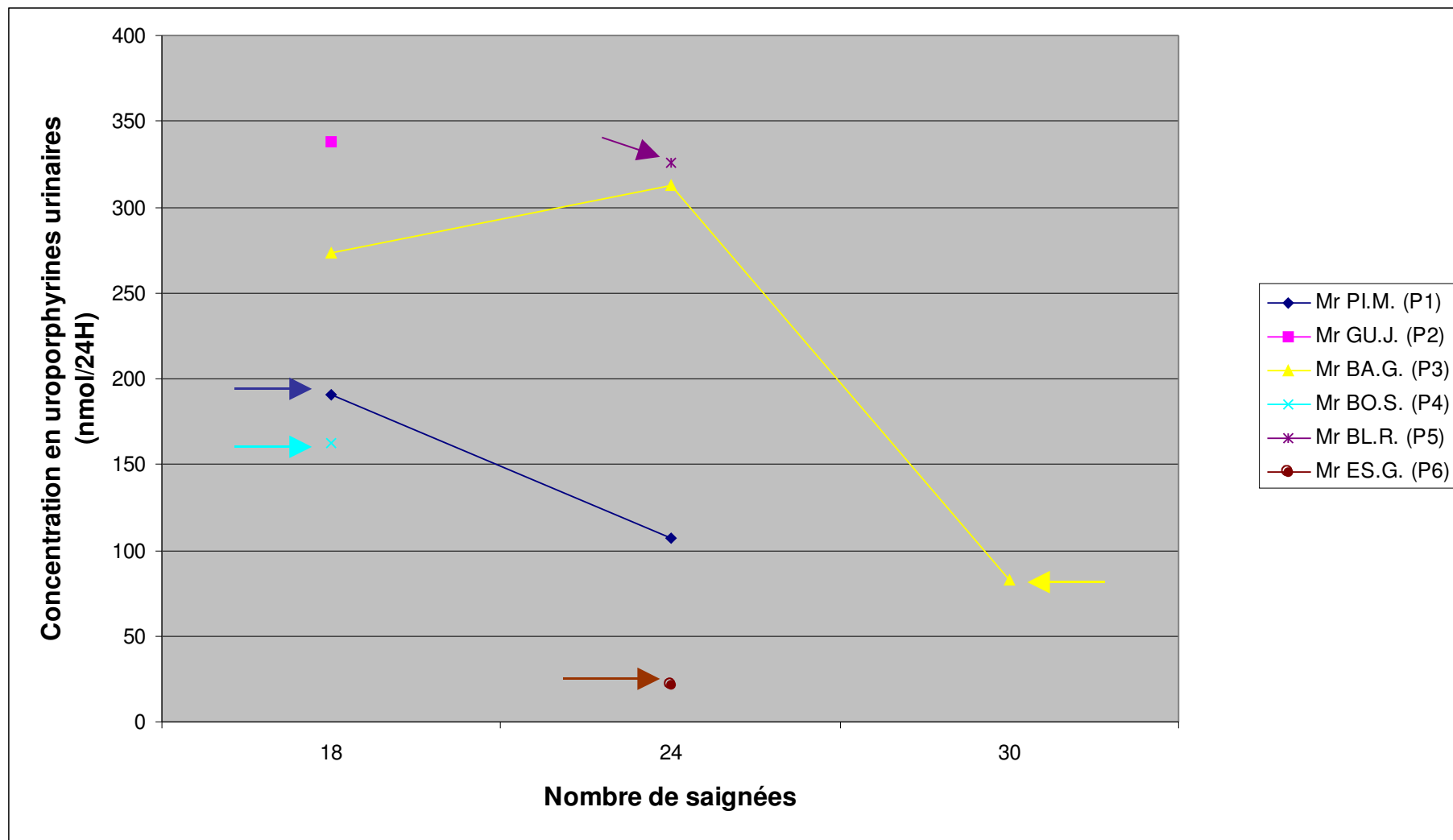


Figure 14- Suivi biologique et rémission clinique de 6 patients ayant bénéficié d'au moins 18 saignées

Les rémissions cliniques sont signalées par les flèches

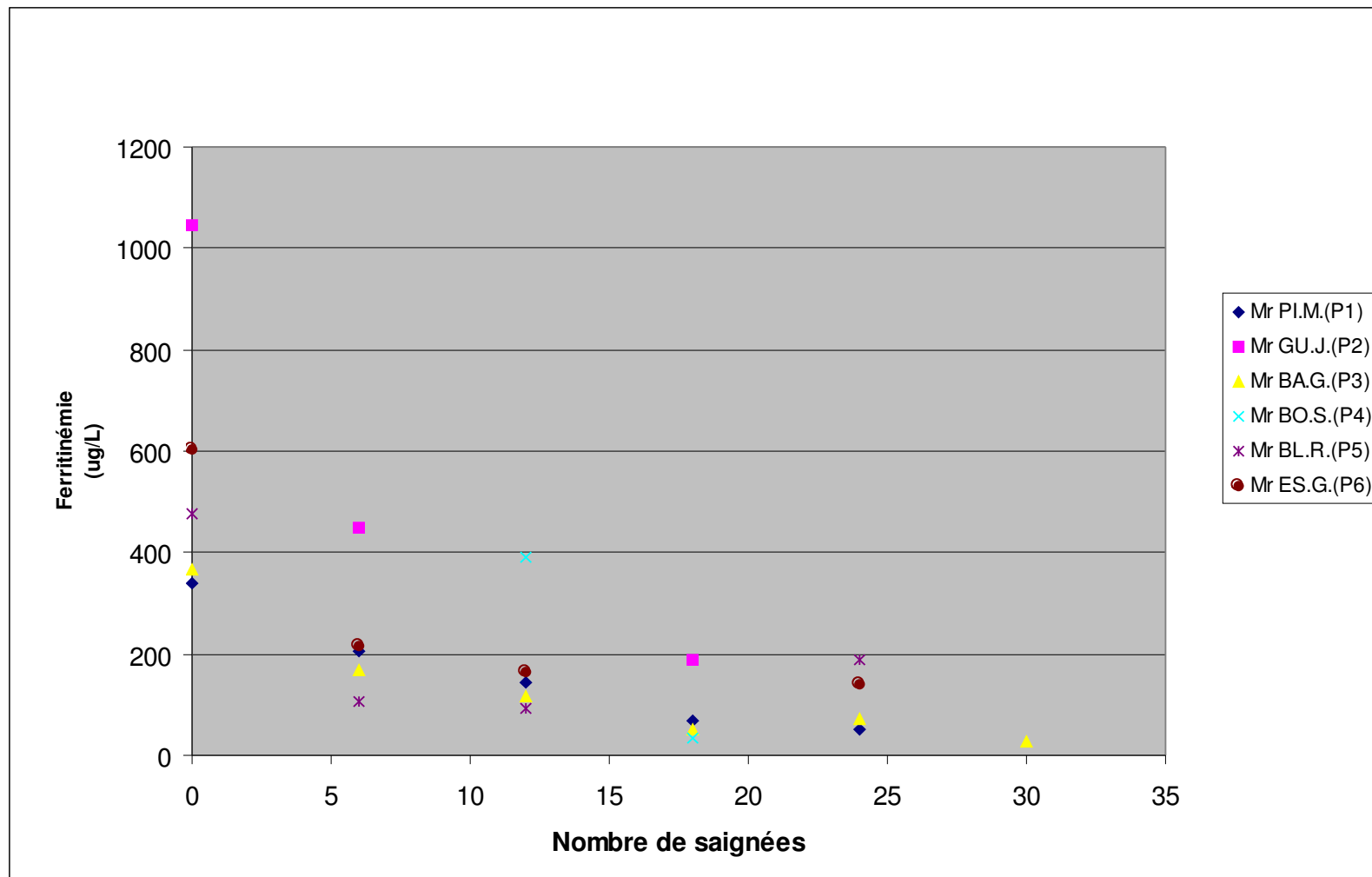


Figure 15- Suivi de la ferritinémie chez 6 patients ayant bénéficié d'au moins 18 saignées

5.2 TRAITEMENT PAR ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE

Nous rappelons que les antipaludéens de synthèse (chloroquine Plaquénil®) forment avec les porphyrines intracellulaires un complexe insoluble rapidement excrété dans les urines). Six patients bénéficient de ce traitement. Différents protocoles ont été mis en place chez ces patients :

- Patient VHC+ et VHB+ : ½ comprimé 2 fois par semaine pendant six mois puis 1 comprimé 2 fois par semaine. Le patient a été perdu de vue.
- Patient VIH+ et VHC+ : ½ comprimé 2 fois par semaine d'octobre 1999 à Mars 2000. Pas de récurrence ensuite. Soit **6 mois de traitement**.
- Patient VIH+ et VHC+ : 2 comprimé 2 fois par semaine d'Août 2000 à Mars 2001 puis ½ comprimé 2 fois par semaine de Juin 2001 à Mars 2002. le patient a été perdu de vue.
- Patient VHC+ : 3 comprimé par jour de Juin 1998 jusqu'à Septembre 1998 puis baisse de la posologie pour atteindre 1 comprimé 1 jour sur 2 en Mai 1999 jusqu'au début de l'automne 1999 puis 1 comprimé 2 fois par semaine jusqu'en Septembre 2000. Soit **27 mois de traitement**. Parallèlement le patient suivait un traitement antiviral.
Reprise du traitement en Mai 2001 à raison de 1 comprimé par semaine.
- Patient VIH+ et VHC+ : instauration du Plaquénil® à raison d' 1/2 comprimé deux fois par semaine à partir d'Août 2003.
- Patient en insuffisance rénale : ½ comprimé 2 fois par semaine à partir de Février 2003.

Une surveillance ophtalmologique a été réalisée chez ces patients pour vérifier la tolérance rétinienne et cornéenne lors du traitement par Plaquénil®.

3^{ème} Partie : Discussion

L'étude des dossiers de 24 patients suivis dans le service de dermatologie du CHU de Nantes a permis de confronter les données de ces observations à celles de la littérature.

1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population (proportion hommes/femmes selon le type de PC, âge de survenue des symptômes) sont conformes aux statistiques de la littérature [1]. A noter que les facteurs toxiques viraux impliquent une apparition des symptômes plus précoce que ceux observés lors de la présence d'alcool comme facteur toxique.

2. Associations

➤ Alcool

Une consommation alcoolique excessive est retrouvée chez 75% des patients. A noter que 50% des patients ne présentent que ce facteur associé. L'implication de ce facteur toxique hépatique est donc indiscutable.

➤ Virus de l'hépatite C

Notre étude retrouve donc 21% de patients VHC+ ce qui correspond aux chiffres observés en France [22]. Toutefois, ce chiffre est inférieur à ceux observés en Espagne et en Italie [25,33] mais supérieur à ceux retrouvés en Irlande et en Allemagne [9,16]. Ce chiffre permet de suspecter un fort lien entre le VHC et la PC sans pour autant que les mécanismes physiopathogéniques soient bien élucidés. La symptomatologie ne semble pas plus sévère chez les patients infectés. Un seul point semble clair : le VHC provoque une apparition des symptômes à un âge plus précoce (39 ans en moyenne avec le VHC contre 47,8 ans en moyenne dans l'étude).

➤ Virus de l'immunodéficience humaine

Les trois patients présentant une sérologie VIH positive ont également une sérologie VHC positive. De ce fait, un lien direct entre le VIH et la PC ne peut pas être établi.

➤ Hémochromatose

De nombreux patients présentent une ferritinémie élevée lors du diagnostic de la maladie (cf. annexe 5). Cette surcharge ferrique peut être liée à une intoxication alcoolique ou à l'hémochromatose. La recherche génétique de l'hémochromatose chez les patients présentant une PC sera désormais pratiquée systématiquement au CHU de Nantes. Pour l'instant aucun lien entre hémochromatose et PC ne peut être démontré avec les données que nous possédons (seuls 2 patients sur 24 ont bénéficié d'un examen génétique qui s'est révélé positif dans les 2 cas). Il sera intéressant à l'avenir de comparer la fréquence de l'association PC/hémochromatose dans la région Ouest de la France avec celles du sud de la France compte tenu de fréquence plus importante de l'hémochromatose en Bretagne [24].

3. Diagnostic clinique

Il pose peu de problèmes et repose essentiellement sur la fragilité cutanée avec éruptions bulleuses rencontrées dans 100% des cas. L'hypertrichose malaire, l'hyperpigmentation et les grains de milium sont également fréquemment rencontrés, par contre le prurit est rarement décrit (13% des cas) dans notre étude.

4. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique est indispensable lorsque la clinique n'est pas très évocatrice. Une augmentation de la concentration en uroporphyrines permet alors d'affirmer le diagnostic. Toutefois la clinique n'est pas en rapport avec la concentration en uroporphyrines. Le dosage complet des porphyrines (réalisé au Centre Français des Porphyrines) a pour intérêt de typer la PC et permet éventuellement de conseiller d'effectuer des enquêtes familiales en cas de PCf. Ces dosages complets seront pratiqués désormais beaucoup plus fréquemment.

5. Traitement

Il est important de signaler que l'éviction solaire seule est insuffisante pour traiter les PC et que les facteurs toxiques tels l'alcool ou certains médicaments devront être absolument proscrits. Seul un traitement à long terme doit être envisagé pour espérer une rémission de la maladie.

Deux types de traitements sont utilisés au CHU de Nantes. Il s'agit soit des saignées, soit des antipaludéens s'il existe une contre-indication aux saignées. Ces deux types de traitements sont suffisants pour traiter les PC des sujets de l'étude (cf. fig.15 p.55) et les autres traitements mentionnés dans la littérature [1,28,37,40,43] n'ont pas été utilisés.

A noter que seule une concentration en uroporphyrines inférieure à 50 µg/L motivera l'arrêt du traitement. L'avantage des saignées par rapport aux APS est l'obtention d'une rémission clinique avec un délai plus rapide et un confort évident pour le patient. Enfin, chez les patients porteurs d'une infection virale (VHC, VHB ou VIH), la prise en charge thérapeutique de la seule infection virale semble parfois suffisante pour traiter la PC.

CONCLUSION

L'analyse des données clinico-biologiques des 24 patients présentant une PC et suivis au CHU de Nantes a permis de comparer les données recueillies à celles de la littérature.

Les caractéristiques de la population correspondent aux statistiques générales concernant les PC.

Du fait de la faible fréquence de la PC, les seuls signes cliniques sont parfois insuffisants pour porter le diagnostic, même s'ils permettent de l'évoquer. Un dosage complet des porphyrines permet de confirmer le diagnostic de PC et une analyse complète des porphyrines de typer la PC.

Actuellement, même si les mécanismes pathogéniques sont mal compris, un lien existe entre PC et VHC.

L'association PC et hémochromatose est plus difficile à établir, notamment du fait de l'absence de recherche systématique du gène de l'hémochromatose chez les patients atteints de PC.

Les protocoles de traitements utilisés chez les patients de l'étude sont ceux les plus fréquemment cités dans la littérature. Ils sont efficaces lorsqu'ils sont bien suivis par les patients. Les durées des traitements correspondent à celles observées dans la littérature.

ANNEXES

Annexe 1

Liste des médicaments autorisés et interdits dans la PC

(*) : sauf cas particuliers ➔ consulter le CFP

en italique : classe médicamenteuse

AUTORISES	INTERDITS
AC. ACETYLSALICYLIQUE	AC. MEFENAMIQUE
AC. CLAVULANIQUE	AC. NALIDIXIQUE
AC. FUSIDIQUE	AC. PIPEMIDIQUE
AC. NIFLUMIQUE	AC. PIROMIDIQUE
AC. OXOLINIQUE	ACITRETINE
AC. TIAPROFENIQUE	ADRAFINIL
AC. TIENILIQUE	ALCOOL
AC. TRANEXAMIQUE	ALIZAPRIDE
ACAMPROSATE	ALLOPURINOL
ACEBUTOLOL	ALMINOPROFENE
ACETAZOLAMIDE	ALPRAZOLAM
ACICLOVIR	ALVERINE
ACTH	AMBROXOL
ADRENALINE	AMIDOPYRINE
ALFENTANIL	AMINEPTINE
ALFUZOSINE	AMINOGLUTHETIMIDE
ALIMEMAZINE	AMIODARONE
AMANTADINE	AMISULPRIDE
AMFEPRAMONE	AMOBARBITAL
AMIKACINE	ANDROGENES
AMILORIDE	ARTICAINE
AMITRIPTYLINE	ASTEMIZOLE
AMLODIPINE	BACLOFENE
AMOXAPINE	BARBITURIQUES
AMOXICILLINE	BENFLUOREX
AMPHOTERICINE B	BENZBROMARONE
APTOCAINE	BENZYLTHIOURACILE
ATENOLOL	BEPRIDIL
ATRACURIUM	BETAHISTINE
ATROPINE	BIPERIDENE
AZATHIOPRINE	BISOPROLOL
BENAZEPRIL	BROMOCRIPTINE
BENSERAZIDE	BUPIVACAINE (*)
BETA-ALANINE	BUSPIRONE
BETAXOLOL	CAPTOPRIL
BEZAFIBRATE	CARBAMAZEPINE
BLEOMYCINE	CEFACLOR
BROMAZEPAM	CEFPODOXIME
BROMURE	CEFUROXIME
BUFLOMEDIL	CHLORAMPHENICOL
BUPRENORPHINE	CHLORMEZANONE

BUTACAINE
BUTYLHYOSCINE
CARBIMAZOLE
CARPIPRAMINE
CEFIXIME
CEFOTAXIME
CEFTAZIDIME
CEFTRIAXONE
CELIPROLOL
CERIVASTATINE
CETIRIZINE
CHLORAL HYDRATE
CHLORDIAZEPOXIDE
CHLORPROMAZINE
CICLOSPORINE
CILAZAPRIL
CIMETIDINE
CIPROFLOXACINE
CISAPRIDE
CITALOPRAM
CLARITHROMYCINE
CLIDINIUM
CLOBENZOREX
CLOMIPRAMINE
CLONAZEPAM
CLOZAPINE
CODEINE
COLISTINE
CORTICOIDES
CORTIVAZOL
CYAMEMAZINE
CYPROHEPTADINE
DESLANOSIDE
DEXCHLORPHENIRAMINE
DIACERHEINE
DIAZOXIDE
DIBEKACINE
DICLOFENAC
DIFLUNISAL
DIGITOXINE
DIGOXINE
DILTIAZEM
DIPHENHYDRAMINE
DIPHENOXYLATE
DIPYRIDAMOLE
DOBUTAMINE
DOMPERIDONE
DOXORUBICINE
DOXYCYCLINE
DOXYLAMINE
DROPERIDOL
EDTA
ENOXACINE
ESTAZOLAM
ETHAMBUTOL
ETHER
ETIDRONATE

CHLOROQUINE (*)
CIBENZOLINE
CICLETANINE
CIPROFIBRATE
CLINDAMYCINE
CLOBAZAM
CLOFIBRATE
CLOMETHIAZOLE
CLOMIFENE
CLONIDINE
CLORAZEPATE
CLOTIAZEPAM
CYCLOPHOSPHAMIDE
CYPROTERONE
DANAZOL
DAPSONE
DENORAL®
DEXFENFLURAMINE
DEXTROMORAMIDE
DEXTROPROPOXYPHENE
DIAZEPAM
DIHYDRALAZINE
DIMENHYDRINATE
DISOPYRAMIDE
DOSULEPINE
DOXEPINE
ECONAZOLE
ENALAPRIL
ENFLURANE
ERGOTAMINE + dérivés
ERYTHROMYCINE
ETAMSYLATE
ETHENZAMIDE
ETHOSUXIMIDE
ETIDOCAINE
ETIFOXINE
ETOMIDATE
FAMOTIDINE
FENFLURAMINE
FENOFIBRATE
FENOPROFENE
FENOVERINE
FENSPIRIDE
FLAVOXATE
FLOCTAFENINE
FLUCONAZOLE
FLUMEQUINE
FLUNARIZINE
FLURBIPROFENE
FLUVASTATINE
FLUVOXAMINE
GABAPENTINE
GEMFIBROZIL
GLIBENCLAMIDE
GRISEOFULVINE
HALOFANTRINE
HALOTHANE

FELODIPINE
FENTANYL
FER (*)
FINASTERIDE
FLECAINIDE
FLUCYTOSINE
FLUMAZENIL
FLUNITRAZEPAM
FLUOROURACILE
FLUOXETINE
FLUPENTIXOL
FLUPHENAZINE
FLUTAMIDE
FOSFOMYCINE
FOSINOPRIL
FUROSEMIDE
GALLAMINE
GANCICLOVIR
GENTAMICINE
GLUCAGON
GRANISETRON
GUANETHIDINE
GUANFACINE
HALOPERIDOL
HEPARINE
HEPARINE DE BAS P.M.
HEPTAMINOL
HYDROCHLOROTHIAZIDE
IMIPRAMINE
INDOMETACINE
INDORAMINE
INSULINE
INTERFERON alpha-2A OU 2B
ISOSORBIDE
JOSAMYCINE
KETOPROFENE
KETOTIFENE
LABETALOL
LAMOTRIGINE
LANSOPRAZOLE
LATAMOXEF
LEVODOPA
LEVOMEPRMAZINE
LEVOTHYROXINE
LISINOPRIL
LISURIDE
LOPERAMIDE
LORATADINE
LORAZEPAM
LORMETAZEPAM
LOSARTAN
MAPROTILINE
MECLOFENOXATE
MELATONINE
MELPHALAN
MEQUITAZINE
METFORMINE

HYDANTOINES
HYDRALAZINE
HYDROXYZINE
IBUPROFENE
IFOSFAMIDE
IMAO
IRBESARTAN
ISONIAZIDE
ISRADIPINE
KETAMINE
KETOCONAZOLE
LIDOCAINE
LINCOMYCINE
LOFLAZEPATE
LOPRAZOLAM
LOXAPINE
MEBEVERINE
MEDIFOXAMINE
MEFLOQUINE (*)
MEPHENESINE
MEPIVACAINE
MEPROBAMATE
MESNA
METHOCARBAMOL
METHYLDOPA
METHYLERGOMETRINE
METRONIDAZOLE
MEXILETINE
MIANSERINE
MICONAZOLE
MOCLOBEMIDE
NIFEDIPINE
NITRAZEPAM
NITRENDIPINE
NIZATIDINE
NORAMIDOPYRINE
NORDAZEPAM
OESTROGENES
OESTRO-PROGESTATIFS
ORNIDAZOLE
OXETORONE
OXYBUTYNINE
PARACETAMOL
PENTAMIDINE
PENTAZOCINE
PENTOXIFYLLINE
PHENACETINE
PHENAZONE
PHENOBARBITAL
PHENYLBUTAZONE
PHENYTOINE
PIPAMPERONE
PIRIBEDIL
PRAVASTATINE
PRAZEPAM
PRILOCAINE
PRIMIDONE

METHOTREXATE
METHOXYPSORALENE
METOCLOPRAMIDE
METOPIMAZINE
METOPROLOL
MIDAZOLAM
MINAPRINE
MINOCYCLINE
MINOXIDIL
MISOPROSTOL
MITOMYCINE
MOLSIDOMINE
MORPHINE
MOXISYLYTE
NADOLOL
NAFTAZONE
NAFTIDROFURYL
NALBUPHINE
NALOXONE
NAPROXENE
NEFOPAM
NETILMICINE
NIAPRAZINE
NICARDIPINE
NICERGOLINE
NICORANDIL
NIFUROXAZIDE
NILUTAMIDE
NITROPRUSSIATE
NORADRENALINE
NORFLOXACINE
NYSTATINE
OFLOXACINE
OMEPRAZOLE
ONDANSETRON
ORLISTAT
OXATOMIDE
OXAZEPAM
OXYBATE DE SODIUM
OXYBUPROCAINE
OXYTOCINE
PANCURONIUM
PAROXETINE
PEFLOXACINE
PENICILLAMINE
PENICILLINE
PERHEXILINE
PERINDOPRIL
PERPHENAZINE
PETHIDINE
PHENOPERIDINE
PHLOROGLUCINOL
PINAVERIUM
PIPOTIAZINE
PIRACETAM
PIRETANIDE
PIROXICAM

PROBENECIDE
PROGABIDE
PROGESTATIFS
PROGUANIL
PROPAFENONE
PROPANTHELINE
PYRAZINAMIDE
PYRROCAINE
QUINAPRIL
QUININE + dérivés
RAMIPRIL
RANITIDINE
RILMENIDINE
ROPIVACAINE
ROXITHROMYCINE
SERTRALINE
SIMVASTATINE
SOTALOL
SPIRONOLACTONE
SUCCINIMIDES
SULFAMIDES
SULPIRIDE
SULTOPRIDE
SUMATRIPTAN
TAMOXIFENE
TEMAZEPAM
TERBINAFINE
TETRAZEPAM
THEOPHYLLINE
THIORIDAZINE
TIADENOL
TIAPRIDE
TICLOPIDINE
TILIQUNOL
TINIDAZOLE
TOLBUTAMIDE
TOLOXATONE
TRAMADOL
TRAZODONE
TRIAZOLAM
TRIMETHADIONE
TRIMIPRAMINE
TRITOQUALINE
URAPIDIL
VALPROATE DE SODIUM
VALPROMIDE
VERALIPRIDE
VIGABATRIN
VILOXAZINE
VINBURNINE
ZOLPIDEM

PIVAMPICILLINE	
PIZOTIFENE	
PRAZOSINE	
PRIFINIUM	
PRISTINAMYCINE	
PROBUCOL	
PROCAINE	
<i>PRODUITS DE CONTRASTE</i>	
PROMETHAZINE	
PROPERICIAZINE	
PROPOFOL	
PROPRANOLOL	
PROXYMETACAINE	
PYGEUM AFRICANUM	
PYRIMETHAMINE	
RACECADOTRIL	
RESERPINE	
RIBAVIRINE	
RIFAMPICINE	
RISPERIDONE	
ROCURONIUM (BROMURE)	
SALBUTAMOL	
SELEGILINE	
SENNOSIDE	
SERENOA REPENS	
SILDENAFIL	
SUFENTANIL	
SULBUTIAMINE	
SULINDAC	
TEICOPLANINE	
TENOXICAM	
TERBUTALINE	
TERFENADINE	
TETRACAINE	
THIOLCHICOSIDE	
THIOPROPERAZINE	
TIANEPTINE	
TIMOLOL	
TOCOPHEROL (ALPHA)	
TRIAMTERENE	
TRIHENXYPHENIDYLE	
TRIMEBUTINE	
TRIMETAZIDINE	
TRINITRINE	
TROPATEPINE	
<i>VACCINS</i>	
VANCOMYCINE	
VECURONIUM (BROMURE)	
VERAPAMIL	
VINBLASTINE	
<i>VITAMINES</i>	
YOHIMBINE	
ZOPICLONE	
ZUCLOPENTHIXOL	

Annexe 2

Caractéristiques de la population, facteurs associés et traitement

Nom Prénom	Sexe	Année de naissance	Type de porphyrie	Age de survenue des symptômes	Facteurs associés	Traitement
1. Mme GE. R.	F	1958	PC f	26 ans	Non connu	saignées
2. Mr. GE. F.	M	1970	PC f	31 ans	Alcool	saignées
3. Mr FI. G.	M	1931	PC s	71 ans	Alcool	saignées
4. Mr CH. R.	M	1956	PC s	37 ans	Hémochromatose probable	saignées
5. Mr GR. J.	M	1930	PC s	69 ans	Alcool	saignées
6. Mr MU. R.	M	1935	PC s	60 ans	Alcool	saignées
7. Mr RO. R.	M	1951	PC s	51 ans	Alcool	saignées
8. Mr PE. G.	M	1962	PC s	40 ans	VHB+, VHC+, alcool	Plaquenil
9. Mme HO. M.	F	1942	PC s	60 ans	IRC dialysée	Plaquenil
10. Mr GU. J.	M	1936	PC s	65 ans	Alcool	saignées
11. Mr HU. P.	M	1953	PC s	48 ans	Alcool	saignées
12. Mr GU. P.	M	1958	PC s	41 ans	VIH+, VHC+	Plaquenil
13. Mr ES. G.	M	1946	PC s	48 ans	Alcool	saignées
14. Mr HE. M.	M	1947	PC s	51 ans	VHC+	Plaquenil
15. Mr CH. J.	M	1944	PC s	56 ans	Alcool	saignées
16. Mr ME. J.	M	1965	PC s	36 ans	VIH+, VHC+, alcool	Plaquenil
17. Mr PI. M.	M	1951	PC s	45 ans	Alcool	saignées
18. Mr BL. R.	M	1935	PC s	34 ans	Alcool	saignées
19. Mr BA. G.	M	1948	PC s	51 ans	Alcool	saignées
20. Mr BO. S.	M	1951	PC s	43 ans	Alcool	saignées
21. Mme ME. D.	F	1960	PC s	42 ans	Hémochromatose probable	saignées
22. Mme JA. L.	F	1962	PC s	41 ans	VIH+, VHC+	Plaquénil
23. Mme RO. M.	F	1944	PC s	58 ans	hémochromatose (C282Y/ H63D)	saignées
24. Mme Le H. V.	F	1957	PC s	43 ans	Hémochromatose (C282Y/C282Y)	saignées

PC s : Porphyrie
Cutanée sporadique

PC f : Porphyrie
Cutanée familiale

VIH : Virus de
l'Immunodéficience
Humaine

VHC : Virus de
l'Hépatite C

VHB : Virus de
l'Hépatite B

Annexe 3

Signes cliniques observés chez les patients lors du diagnostic de la PC

Nom Prénom	Fragilité cutanée	Bulles et érosions	Hypertrichose du visage	Grains de milium	Hyper Pigmentation	Prurit
1. Mme GE. R.	+	+	+		+	
2. Mr GE. F.	+	+				
3. Mr FI. G.	+	+			+	
4. Mr CH. R.	+	+	+			
5. Mr GR. J.	+	+		+	+	
6. Mr MU. R.	+	+	+		+	
7. Mr RO. R.	+	+	+	+		
8. Mr PE. G.	+	+	+	+		
9. Mme HO. M.	+	+				+
10. Mr GU. J.	+	+		+	+	
11. Mr HU. P.	+	+	+	+	+	
12. Mr GU. P.	+	+	+	+		
13. Mr ES. G.	+	+	+	+		+
14. Mr HE. M.	+	+	+	+		+
15. Mr CH. J.	+	+	+			
16. Mr ME. J.	+	+	+		+	
17. Mr PI. M.	+	+	+	+		
18. Mr BL. R.	+	+		+		
19. Mr BA. G.	+	+		+		
20. Mr BO. S.	+	+				
21. Mme ME. D.	+	+			+	
22. Mme JA. L.	+	+				
23. Mme RO. M.	+	+	+	+	+	
24. Mme Le H. V.	+	+	+			

Annexe 4

Surveillance biologique de Porphyrie Cutanée chez 6 patients

Uroporphyrines =>VN : 0-50 g/24h

Ferritinémie =>VN : 30-300 g/ L

TGO =>VN : 0-0,6 kat /L

TGP =>VN : 0-0,7 kat/L

GGT =>VN : 0-1 kat/L

Mr PI.M.

Nb de saignées	0	6	12	18	24
Clinique	++	+	+	-	-
Uroporphyrines (g/24 h)	1817	733	152	191	107
Ferritinémie (g/L)	338	205	145	69	50
TGO (kat)	0,52	0,45	0,63	0,40	0,70
TGP (kat)	0,78	0,56	0,74	0,51	0,54
GGT (kat)	1,22	0,60	0,75	0,65	0,49

Mr GU.J.

Nb de saignées	0	6	12	18
Clinique	++	+	-	-
Uroporphyrines (g/24 h)	4108	1617	644	338
Ferritinémie (g/L)	1046	448		188
TGO (kat)	0,61			Normal
TGP (kat)	0,99			Normal
GGT (kat)	1,12			

Mr BA.G.

Nb de saignées	0	6	12	18	24	30
Clinique	+	+	+	+	+	-
Uroporphyrines (g/24 h)	1872	2142	1034	273	313	83
Ferritinémie (g/L)	368	168	116	51	72	29
TGO (kat)	0,56	0,55	0,86	0,46	0,46	0,46

TGP (kat)	0,83	0,65	1,11	0,47	0,66	0,64
GGT (kat)	1,61		1,79	0,70	1,05	0,77

Mr BO.S.

Nb de saignées	0	6	12	18
Clinique	++		mieux	guérison
Uroporphyrines (g/24 h)	4000	4000	396	162
Ferritinémie (g/L)			390	33
TGO (kat)	0,73	0,92	0,68	0,31
TGP (kat)	1,32	1,36	1,37	0,43
GGT (kat)	10,13	8,05	7,55	3,92

Mr BL.R.

Nb de saignées	0	6	12	18	24
Clinique	++	++			-
Uroporphyrines (g/24 h)	10000	6000	615	1610	326
Ferritinémie (g/L)	477	107	91		190
TGO (kat)	0,60	normal	normal	normal	normal
TGP (kat)	1,22	normal	normal	normal	normal
GGT (kat)	1,57	normal	normal	normal	normal

Mr ES.G.

Nb de saignées	0	6	12	18	24
Clinique					
Uroporphyrines (g/24 h)	338	465	195		22
Ferritinémie (g/L)	603	217	163		141
TGO (kat)	0,22	0,63	0,26		0,66
TGP (kat)	0,32	1,04	0,33		1,10
GGT (kat)	1,08	2,6	1,17		2,63

Annexe 5

Relevé de ferritinémie chez les patients lors du diagnostic de la PC

Nom Prénom	Ferritinémie (µg/L) N<300
1. Mme GE. R.	95
2. Mr GE. F.	629
3. Mr FI. G.	238
4. Mr CH. R.	1152
5. Mr GR. J.	434
6. Mr MU. R.	2588
7. Mr RO. R.	1833
8. Mr PE. G.	234
9. Mme HO. M.	539
10. Mr GU. J.	Non connu
11. Mr HU. P.	2355
12. Mr GU. P.	1046
13. Mr ES. G.	603
14. Mr HE. M.	208
15. Mr CH. J.	1226
16. Mr ME. J.	126
17. Mr PI. M.	338
18. Mr BL. R.	477
19. Mr BA. G.	368
20. Mr BO. S.	390
21.Mme ME. D.	562
22. Mme JA. L.	Non connu
23. Mme RO. M.	491
24. Mme Le H. V.	Non connu

Liste des figures et des tableaux

Figure 1- La biosynthèse de l'hème (p.11)

Figure 2- Formation des intermédiaires carboxylés (p.12)

Figure 3- Régulation de la synthèse de l'hème (p.13)

Figure 4- Synthèse de l'hème et porphyrie héréditaire (p.14)

Figure 5- Spectre d'absorption d'une solution à 0,01% d'hématoporphyrine dans HCl 5% (p.18)

Figure 6- Mécanismes supposés de l'action de l'alcool sur la synthèse de l'hème (p.19)

Figure 7- Rôle supposé du fer sur la physiopathologie de la PC (p.23)

Figure 8- Lésions croûteuses et érosives du dos des mains témoignant de la fragilité cutanée (p.31)

Figure 9- Grains de milium (p.31)

Figure 10- Lésions sclérodermiiformes (p.32)

Figure 11- Facteurs associés à la PC (p.46)

Figure 12- Signes cliniques observés chez les patients de l'étude (p.50)

Figure 13- Suivi biologique de la PC chez 6 patients ayant bénéficié d'au moins 18 saignées (p.53)

Figure 14- Suivi biologique et rémission clinique de 6 patients ayant bénéficié d'au moins 18 saignées (p.54)

Figure 15- Suivi de la ferritinémie chez 6 patients ayant bénéficié d'au moins 18 saignées (p.55)

Tableau 1- Médicaments inducteurs ou aggravants de porphyrie cutanée (p.20)

Tableau 2- Principaux médicaments impliqués dans la survenue de pseudo-porphyrines (p.21)

Tableau 3- Etude de la prévalence du VHC dans la porphyrie cutanée (p.24)

Tableau 4- Valeurs normales observées dans les urines (p.36)

Tableau 5- Valeurs normales retrouvées dans les selles (p.37)

Tableau 6- Diagnostic biochimique de la Porphyrie Cutanée (p.38)

Tableau 7- Diagnostic biochimique des différentes Porphyries (p.38)

Bibliographie

1. **BESSIS D., HELLIER I., DEREURE O., GUIHOU J.-J.** – Porphyrie cutanée tardive. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2001 ; 128 : 1068-1074.
2. **BOGARD C., DEYBACH J.C.** - Porphyrines et porphyrie. *Ann. Biol. Clin.*, 1998 ; 56 n° spécial : 11-21.
3. **BONKOVSKY H.L., POH-FITZPATRICK M., PIMSTONE N., OBANDO J., DI BISCEGLIE A., TATTRIE C. et al.** Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology*, 1998 ; 27 : 1661-1669.
4. **BRUNSTING LA., MASON HL.**- Porphyria with epidermolysis bullosa. *J.A.M.A.*, 1946 ; 132 : 509-514.
5. **BULAJ Z.J., PHILIPS J.D., AJIOKA R.S., FRANKLIN M.R., GRIFFEN L.M., GUINEE D.J. et al.**- Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*. 2000 ; 95 : 1565-1571.
6. **CORVISIER J.M., SAVOURE N., NICOL M.** – Diagnostic clinique et biochimique des porphyries. *Feuillets de biologie*, 1996 ; Vol XXXVII – n°211 :31-38.
7. **CRIBIER B.** - Porphyrie cutanée tardive: liens avec le virus de l'hépatite C. *La presse médicale*, 12 Avril 1997 ; 26/n°12 : 572-576.
8. **CRIBIER B., PETIAU P., KELLER F. et al** – Porphyria cutanea tarda and hepatitis C viral infection. A clinical and virologic study. *Arch. Dermatology.*, 1995 ; 131 : 801-804.
9. **DAVIDSON F., SIMMONDS P., FERGUSON J.C., et al.**- Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J. Gen. Virol.*, 1995 ; 76 : 1197-1204.
10. **DE CASTRO M., SANCHEZ J., HERRERA J.F., et al.**- Hepatitis C virus and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*, 1993 ; 17 : 551-557.
11. **DEREURE O., AGUILAR MARTINEZ P., BESSIS D., PERNEY P., GUILLOT B., BLANC F. et al.**-HFE mutations analysis in porphyria cutanea tarda : a prospective study of 30 cases from southern France. *Br. J. Dermatol.*, 2001 ; 144 : 533-539.
12. **DUROCHER J.G.** – Méthode simplifiée du dosage des porphyrines urinaires par spectrophotométrie au moyen des points d'annulation en dérivé seconde. *OPTION/BIO* supplément au n°174, novembre 1996. ISB n°50 :1-8.
13. **FARGION S., PIPERNO A., DOMENICA M., et al.**- Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda : evidence of a strong association. *Hepatology*, 1992 ; 16 : 1322-1326.

14. **FERRI C., BAICCHI U., LA CIVITA L., et al.**- Hepatitis C virus-related auto-immunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1993 ; 23 :851-855.
15. **FRANCIS J.E., SMITH A.G.**. – Polycyclic aromatic hydrocarbons cause hepatic porphyria in iron-loaded C57BL/10 mice: Comparaison of uroporphyrinogen decarboxylase inhibition with induction of alkoxyphenoxazone dealkylations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989 ; 146 :13-20.
16. French study group for the standardization of hepatitis C virus PCR. Improvement of hepatitis C virus RNA polymerase chain reaction through a multicentre quality control study. *J. Virol. Meth.*, 1995 ; 49 : 79-88.
17. **GREEN J.J., MANDERS S.M.** Pseudoporphyria. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001 ; 44 : 100-108.
18. **GUNTHER H.**- Die hämatoporphyrie. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1911 ; 105 : 89-146.
19. **HERRERO C., VICENTE A., BRUGERA M., et al.** - Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda ? *Lancet*, 1993 ; 341 : 788-789.
20. **KUSHNER JP., BARBUTO AJ., LEE AK.**- An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda: decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity. *J. Clin. Invest.*, 1976 ; 58 : 1089-1097.
21. **LAMBRECHT R.W., SINCLAIR P.R., GORMAN N., SINCLAIR J.F.** – Uroporphyrinogen oxydation catalysed by reconstituted cytochrome P450IA2. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1992 ; 294 : 504-510.
22. **LAMORIL J., ANDANT C., BOGARD C., et al.** – Epidemiology of hepatitis C and G in sporadic and familial porphyria cutanea tarda. *Hepatology*, 1997 (sous presse).
23. **LAMORIL J., ANDANT C., GOUYA L., MALONOVA E., GRANDCHAMP B., MARTASEK P., et al.**- Hemochromatosis (HFE) and transferrin receptor-1 (TFRC1) genes in sporadic porphyria cutanea tarda (sPCT). *Cell. Mol. Biol.*, 2002 ; 48: 33-41.
24. Larousse medical. Edition 1998.
25. **MARTINOT M., MARCELLIN P., BOYER N., et al** – Influence of hepatitis G virus infection on the severity of liver disease and response to interferon- α in patients with chronic hepatitis C. *Ann. Intern. Med.*, 1997 ; 126 : 874-881.
26. **MASCARO J.M.**- New reasons for an archaic treatment. Phlebotomy in sporadic cutanea tarda. *Arch. dermatol.*, Mar 2003 ; 139: 379-380.
27. **Mc MANUS J.F., BEGLEY C.G., RAITNAKE. S.**- Complex pattern of alternative splicing in the normal uroporphyrinogen decarboxylase gene : implications for diagnosis of familial porphyria cutanea tarda. *Clin. Chem.*, 1994 ; **40/10** : 1884-1889.

28. **MONASTIRLI A., GEORGIU S., BOLSEN K., PASMATZI E., PAPANAGIOTOU A., GORETZ G. et al.**-Treatment of porphyria cutanea tarda with oral thalomid. *Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.*, 1999 ; 12 : 305-311.
29. **NORDMANN Y.** – Diagnostic biologique de la porphyrie cutanée dite tardive. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2000 ; 127 : 860-861.
30. **NORDMANN Y., PUY H., DEYBACH J.C.** - Les porphyries hépatiques. *Rev. med. interne.*, 1999 ; 20 : 333-340.
31. **NORDMANN Y., PUY H.** – Human hereditary hepatic porphyries. *Clin. Chim. Acta.*, 2002 ; 325 : 17-37.
32. **NORMAN G., EGGER, DOUGLAS E. GOEGER, DEBORAH A. PAYNE , EMIL P. MISKOVSKY, STEVEN A. WEINMAN, KARL E. ANDERSON**– PCT : Multiplicity of risks factors including HFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. *Digestive Diseases and Science*, February 2002 ; Vol. 47, No. 2 : 419-426.
33. **NUBLING C.M., LOWER J.** – GB-C genomes in a high risk group, in plasma pools, and in intravenous immunoglobulin [Letter]. *Lancet*, 1996 ; 347 : 68.
34. **RICH J.D., MYLONAKIS E., NOSSA R., CHAPNIK R.M.**- Highly active antiretroviral leading to resolution of porphyria cutanea tarda in a patient with AIDS and hepatitis C. *Digestive Disease and Sciences*, 1999 ; 44 : 1034-1037.
35. **RIMBAUD P., MEYNADIER J., GUIHOU J.J.**- La porphyrie cutanée tardive. A propos de deux observations associées à un cancer hépatique. *Seminaire Hôpitaux Paris.*, 1973 ; 49 : 719-725.
36. **RIVANERA D., LILLI D., GRISO D. et al.**- Hepatitis C virus in patients with porphyria cutanea tarda : relationship to VHC-genotypes. *New microbial.*, 1998 ; 21 : 329-334.
37. **ROCCHI E., STELLA A.M., CASANELLI M., BORGHI A., NARDELLA N., SEIUM Y., CASAGRANDE G.**- Liposoluble vitamins and naturally occurring carotenoids in porphyria cutanea tarda. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1995 ; 25 : 510-514.
38. **SAMPIETRO M., PIPERMO A., LUPICA L.**- High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology.*, 1998 ; 27 : 1661-1669.
39. **SCHMID R., SCHWARTZ S., WATSON CH.**- Porphyrin content of bone marrow and liver in various forms of porphyria. *Arch. Intern. Med.*, 1954 ; 93 : 167-190.

40. **SHEIKH M.Y., WRIGHT R.A., BURRUS J.-** Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Digestive Disease and Sciences*, 1998 ; 43 : 529-533.
41. **SHIEH S., COHEN J.L., LIM H.W.-** Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000 ; 42 : 645-652.
42. **SINCLAIR P.R., GORMAN N., TSYRLOV I.B., FURH U., WALTON H.S., SINCLAIR J.F. –** Uroporphyrinogen oxidation catalized by human cytochromes P450. *Drug. Metab. Dispos.*, 1998 ; 26 : 1019-1025.
43. **SINCLAIR P.R., GORMAN N., WALTON H.S., BEMENT W.J., JACOBS J.M., SINCLAIR J.F.-** Ascorbic acid inhibition of cytochrome P450-catalyzed uroporphyrin accumulation. *Arc. Biochem. Biophys.*, 1993 ; 304 : 464-470.
44. **TAKIKAWA H., YAMAZAKI R., SHOJI S., MIYAKE K., YAMANAKA M.-** Normalization of urinary porphyrin level and disappearance of skin lesions after successfull therapy in case of chronic hepatitis C complicated with porphyria cutanea tarda. *J. Hepatol.*, 1995 ; **23** : 249-250.
45. **THUNELL S., HARPER P. –** Porphyrins, porphyrin metabolism, porphyries. III. Diagnosis, care and monitoring in porphyria cutanea tarda – suggestions for a handlingprogramme. *Scand. J. Clin. Invest.*, 2000 ; 60 : 561-580.
46. **URBANEK. R.W., COHEN D.J.-** PCT: pregnancy versus estrogen effect. *J.Am.Acad. Dermatol.*, 1994 ; 31(2pt2) : 390-392.
47. **VADOUD-SEYEDI J., DE DOBELEER G., SIMONART T.-** Treatment of haemodialysis-associated pseudoporphyria with N-acetylcysteine : report of two cases. *Br. J. Dermatol.*, 2000 ; 142 : 580-581.
48. **VALLAT C., BELLET H., FAUCHERE V., BESSIS D., CALLIS A., BRUNEL M. et al.-** Guérison d'une porphyrie cutanée chez un patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine traité par trithérapie. *Revue de médecine interne.*, 2000 ; 21 : 299-303.
49. **WALDENSTROM J.-** Studien über Porphyrie. *Act. Med. Scand.*, 1937 ; 82 (suppl) : 1-254.

Vu, le Président du Jury

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le directeur de l'U.E.R.

Nom-Prénoms : LEMAIRE Benjamin Christian Lucien

Titre de la Thèse : La porphyrie cutanée : étude de 24 cas au CHU de Nantes

Résumé de la thèse :

Ce travail résume une étude menée sur 24 patients atteints de Porphyrie Cutanée à partir des données recueillies dans le service dermatologie du CHU de Nantes. Il regroupe les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de cette maladie.

Ces 24 dossiers ont permis d'effectuer des statistiques concernant les caractéristiques de la population (type de Porphyrie Cutanée, proportion hommes/femmes, âge moyen du début des symptômes) ainsi que les facteurs associés retrouvés (alcool, hépatite C, Virus de l'Immunodéficience Humaine, hémochromatose, insuffisance rénale sévère) et les données cliniques (fragilité cutanée, bulles, hypertrichose, grains de milium, hyperpigmentation, prurit).

On constate une association VHC et PC assez fréquente (21%) tandis que le lien entre hémochromatose et PC n'a pu être établi. Le traitement de choix reste les saignées avec en moyenne une rémission clinique obtenue après 18 saignées soit 12 mois de traitement environ et une normalisation de la concentration des uroporphyrines après 24 saignées. Le traitement par antipaludéens de synthèse est utilisé en cas de contre-indication aux saignées.

MOTS CLES : Porphyrie cutanée, Hépatite C, Hémochromatose, Saignées, Antipaludéens de synthèse

JURY:

PRESIDENT : Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie Générale et Clinique. Faculté de Pharmacie de Nantes.

MEMBRES : Madame Edith BIGOT-CORBEL, Maître de Conférences de Biochimie. (Directeur de thèse). Faculté de pharmacie de Nantes.

Monsieur le Docteur Hervé DUTARTRE, Attaché Hospitalier, Clinique Dermatologique du CHU de Nantes.

Adresse de l'auteur : 5 rue Jenner 44100 NANTES