

La protoporphyrurie érythropoïétique

S. PESSEL, H. ADAMSKI, J. CHEVRANT-BRETON

La protoporphyrurie érythropoïétique (PPE) est une génodermatose rare décrite par Magnus en 1961. Elle résulte d'un déficit enzymatique en ferrochélatase. Elle se caractérise par un syndrome de photosensibilité chronique particulière par son intensité douloureuse prolongée débutant généralement dans l'enfance [1-3]. La difficulté diagnostique est souvent liée à la méconnaissance de cette affection. Il existe donc souvent un retard à la mise en évidence de la PPE notamment si les parents sont indemnes ou porteurs sains.

Epidémiologie

La PPE est la première cause de porphyrie chez l'enfant. Son incidence est estimée de 1/75 000 à 1/200 000 habitants. L'affection atteint de façon égale les deux sexes et sans prédominance ethnique [3].

Physiopathologie

La PPE est liée à une diminution de l'activité de la ferrochélatase responsable de l'incorporation de la protoporphyrine dans l'hème. Il existe donc une accumulation des porphyrines dans la lignée érythrocytaire, médullaire et périphérique, les hépatocytes et les fibroblastes. La présence en excès des protoporphyrines dans les organes est responsable de manifestations cliniques notamment au niveau cutané (photosensibilité induite suite à la formation de radicaux libres après irradiation solaire) et hépatique [1, 3].

Service de Dermatologie, CHU Pontchaillou, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 09.

Tirés à part : H. ADAMSKI, à l'adresse ci-dessus.
E-mail : henri.adamski@chu-rennes.fr

Génétique

Le gène codant pour la ferrochélatase se situe sur le bras long du chromosome 18. Dans la PPE, les mutations identifiées sont nombreuses (50 p. 100 de délétions d'exons, 30 p. 100 de mutations ponctuelles) [4]. Des récentes avancées ont été établies concernant son mode de transmission. Gouya et al. évoquent la coexistence chez les sujets symptomatiques de PPE d'une part d'un allèle ferrochélatase muté non fonctionnel et d'autre part d'un allèle ferrochélatase normal « sous exprimé » ce qui conduit à une activité enzymatique résiduelle d'environ 30 p. 100 [5]. Mais l'association de deux allèles ferrochélatases « sous exprimés » (possible car cet allèle est présent dans 10 p. 100 de la population générale) ne conduit pas à des manifestations cliniques de PPE. De même la seule existence d'une mutation du gène ferrochélatase n'induit pas une photosensibilité [6-8]. Ces données expliqueraient l'existence de porteurs sains asymptomatiques. Par ailleurs, chez les sujets protoporphyruriques ayant des complications hépatiques, Minder et al. retrouvent une corré-

lation avec des mutations de type « allèle nul » (conduisant à la formation d'une protéine tronquée) [9].

Clinique

Le début s'inscrit classiquement dans l'enfance avant l'âge de 5 ans. Il existe un syndrome de photosensibilité avec « brûlures » cutanées, plaques érythémateuses oedémateuses (fig. 1 et 2) se couvrant parfois de vésiculo-bulles. L'éruption se limite aux zones photoexposées. Elle s'accompagne d'une sensation de cuisson intense douloureuse et de prurit faisant rechercher par l'enfant le contact de l'eau froide. Des signes généraux sont parfois notés avec une altération de l'état général fébrile. Les symptômes suivent de quelques heures l'exposition solaire puis s'amendent en quelques jours. La régression du tableau est complète lors des premières poussées puis s'installe progressivement un épaissement circulaire persistant des zones atteintes, creusées de sillons marqués au niveau du nez, de la zone péri-buccale et en regard des articulations du dos des mains. Il existe un aspect de vieillisse-



Fig. 1. Erythème « pseudo-urticarien » des joues après une exposition solaire.



Fig. 2. Œdème des avant-bras et des mains.

ment prématuré (fig. 3). Des petites cicatrices déprimées en cupules sont retrouvées. Une meilleure tolérance solaire durant la grossesse est observée avec mise en évidence d'une diminution temporaire des taux de protoporphyrines sanguines sans que le mécanisme exact soit élucidé. Des altérations unguéales (absence de lunule, coloration gris bleu, photoonycholyse) peuvent être associées [1-3]. Des formes à révélation tardive sont exceptionnellement rapportées [10, 11], ne devant pas faire éliminer cette hypothèse devant une photodermatose de l'adulte. Le diagnostic sera d'autant plus facile à évoquer qu'une notion de photosensibilité familiale sera connue. Varma et al. proposent deux mécanismes pouvant expliquer ce délai clinique.

Chez certains patients les mécanismes anti-oxydatifs seraient présents en plus grande quantité pouvant neutraliser plus de radicaux libres et pour d'autres un génotype particulier d'enzymes anti-oxydantes expliquerait le caractère différé des symptômes [11].

Diagnostic

Le diagnostic suspecté cliniquement est confirmé biologiquement par une franche élévation des protoporphyrines dans les érythrocytes et/ou dans les selles (10 fois le taux normal). L'augmentation des protoporphyrines sanguines et fécales peut être modérée ou intermittente surtout en dehors des poussées. D'autres causes peuvent être

responsables d'une élévation, mais alors discrète, des protoporphyrines érythrocytaires comme au cours du saturnisme et de certaines anémies (hémolytique et sidéroblastique). Les porphyrines urinaires sont normales. Dans la PPE, l'activité de la ferrochélatase qui est effondrée conforte le diagnostic. Son dosage n'est pas réalisé en routine mais il est à demander en cas de doute ou pour dépister les porteurs sains lors des enquêtes familiales. L'examen d'un frottis de sang frais en lumière émettant à 400 nm permet d'obtenir une fluorescence rouge orangée éphémère (10 secondes) des hématies. Il n'est pas réalisé de façon systématique en raison de sa très faible sensibilité.

Explorations photobiologiques

Elles sont souvent négatives et peu contributives. En cas de positivité, les phototests retrouvent soit un érythème immédiat soit un œdème retardé pseudo-urticarien. Le spectre déclenchant des lésions est maximal dans la bande de Soret (400-410 nm) et parfois dans la lumière verte (540 nm) [12].

Examen anatomo-pathologique cutané

Les anomalies histologiques cutanées retrouvées sont une hyperkératose épidermique avec épaissement de la couche granuleuse et un infiltrat inflammatoire du derme papillaire avec des dépôts de substance hyaline amorphe PAS positifs disposés dans la paroi et autour des vaisseaux. En immunofluorescence, des dépôts d'IgG, d'IgM et de complément sont observés au niveau périvasculaires et parfois à la jonction dermoépidermique [2]. L'examen anatomopathologique est peu utile au diagnostic car peu spécifique.

Anomalies biologiques associées

Une anémie microcytaire modérée associée est retrouvée dans 20 à 50 p.



Fig. 3. Aspect de vieillissement prématuré des mains. Coloration orangée du tégument liée à la prise de caroténoïdes.

100 des cas en rapport avec une accumulation excessive du fer intra-érythrocytaire [3]. Les transaminases et les phosphatases alcalines sont peu modifiées. Au stade des complications, le tableau biologique est celui d'une cholestase et/ou d'une insuffisance hépatique.

Complications

L'évolution est habituellement favorable avec régression des poussées à l'âge adulte. Cependant, l'atteinte hépato-biliaire, présente dans 25 p. 100 des cas environ, conditionne le pronostic. Elle est liée à une accumulation de protoporphyrines dans les hépatocytes et les canalicules biliaires responsable de dégâts cellulaires. Les calculs biliaires surviennent le plus souvent dans la 3^e décennie. Le spectre clinique et biologique s'étend de l'élévation des transaminases asymptomatique à l'insuffisance hépatocellulaire terminale. La principale complication hépatique est la cholestase. Dans 1 p. 100 des cas environ, l'évolution se fait vers la constitution d'une cirrhose avec une défaillance hépatique fatale [2]. Un suivi régulier, clinique et biologique (transaminases, bilirubine, gammaGT et phosphatases alcalines), apparaît donc nécessaire. Néanmoins, aucun consensus n'est établi concernant son contenu ou sa fréquence. Cependant, certains auteurs rapportent la valeur prédictive de l'élévation des protoporphyrines sanguines et de la diminution des protoporphyrines fécales [13].

Diagnostics différentiels

Le problème diagnostique devant un tableau de photosensibilité se pose principalement avec les lucites (lucite estivale bénigne, lucite polymorphe) et l'urticaire solaire confirmés par les tests photobiologiques. Par ailleurs, l'hypothèse d'un lupus érythémateux pourra être évoquée dont le diagnostic sera alors effectué sur les critères histopathologiques (atrophie épidermique, vacuolisation des kératinocytes basaux, et l'immunofluorescence directe retrouve des dépôts granuleux le

long de la jonction dermo-épidermique) et la présence d'anticorps antinucléaires sériques. La PPE se distingue des autres porphyrines cutanées principalement par l'absence d'élévation des porphyrines urinaires. Concernant plus particulièrement, la coproporphyrine érythroïdique, elle peut être confondue avec la PPE en raison de sa symptomatologie clinique superposable. Cette porphyrine exceptionnelle est marquée par une augmentation considérable des coproporphyrines et protoporphyrines dans les hématies mais par contre les porphyrines urinaires et fécales sont normales [2].

Traitement

Il n'existe aucun consensus thérapeutique. La seule mesure préventive consiste en une éviction solaire en sachant que les écrans solaires sont le plus souvent mal tolérés en raison des altérations de la peau photoexposée. Le traitement par caroténoïdes est le plus utilisé [3]. Il diminue les lésions photoinduites et augmente la durée d'exposition solaire supportable. Le bêta-carotène est donné à des doses élevées et adaptées en fonction du taux sanguin du carotène (de 60 à 120 mg/j au dessous de 8 ans et de 120 à 300 mg/j après 8 ans). Une amélioration dans trois quart des cas s'obtient en 2 mois [14]. Il est à noter que le traitement par caroténoïdes n'est pas remboursé et son coût est important pour le malade. Par conséquent, il justifie donc une demande de prise en charge à faire par le praticien auprès des caisses primaires d'assurance maladie. L'efficacité de la cystéine à 500 mg, 2 fois par jour sur la tolérance solaire a été rapportée par une étude contrôlée en double aveugle sur 47 patients [15]. La photothérapie semble être une bonne alternative après échec des autres traitements et est à proposer chez l'adulte ou l'adolescent (après 15 ans). Elle a un effet protecteur par stimulation de la synthèse de mélanine et l'hyperplasie épidermique [16]. Certains auteurs attirent l'attention sur l'effet bénéfique des UVB TLO1 (qui ne sont pas absorbés par les porphyrines)

contrairement à la PUVAthérapie qui réactiverait les lésions [17].

Les anti-paludéens de synthèse, la vitamine C, la vitamine E, le zinc, les anti-histaminiques, la pyridoxine, ont été proposés avec des résultats aléatoires et sans évaluation correcte [18].

S'il existe une atteinte hépatique, on prescrira à titre symptomatique, soit la cholestyramine, ou le charbon activé ayant un rôle de chélation des porphyrines en empêchant leur réabsorption digestive, soit l'acide chénodésoxycholique qui accroît son élimination biliaire. Au stade de cirrhose, la transplantation hépatique sera proposée [18].

La greffe de moëlle osseuse n'a jamais été réalisée chez l'homme et permettrait de corriger la surproduction de protoporphyrines en son site même [19]. Elle ne serait justifiée en raison des risques qu'elle entraîne que si l'on savait identifier sans ambiguïté les sujets susceptibles de développer une atteinte hépatique sévère.

Le traitement définitif de la PPE pourra reposer dans le futur sur la thérapie génique. Le gène de la ferrochélatase a été cloné. L'activité enzymatique a été restaurée dans le modèle murin de PPE après transfection génique rétrovirale sur des cellules souches hématopoïétiques aboutissant à une disparition durable de la photosensibilité [20].

Conclusion

La PPE reste malheureusement encore trop souvent méconnue. Le rôle du dermatologue apparaît donc essentiel dans cette affection afin de permettre un dépistage précoce. Par conséquent, son diagnostic doit être recherché devant une photosensibilité persistante et mal expliquée, notamment chez l'enfant. Le praticien pourra alors prendre en charge de façon adaptée les poussées. Les différentes thérapeutiques viseront à limiter le vieillissement cutané précoce. Enfin, le dépistage des complications hépatiques sera fondamental.

Références

1. Sarkany RP. Erythropoietic protoporphyria (EPP) at 40. What are we now ? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:147-52.
2. Bouyssou-Gauthier ML, Boulinguez S, Bedane C, Bonnetblanc JM. Porphyrines cutanées. *Encycl Med Chir, Dermatologie*, 98-240-A-10, 2000, 11 p.
3. Todd DJ. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1994;131:751-66.
4. Wang X, Yang L, Kurtz L, Lichtin A, Deleo VA, Bloomer J. Haplotype analysis of families with erythropoietic protoporphyria and novel mutations of ferrochelatase gene. *J Invest Dermatol* 1999;113:87-92.
5. Gouya L, Deybach JC, Lamoril J, Da Silva V, Beaumont C, Grandchamp B et al. Modulation of the phenotype in dominant erythropoietic protoporphyria by a low expression of the normal ferrochelatase allele. *Am J Hum Genet* 1996;58:292-9.
6. Gouya L, Puy H, Lamoril J, Da Silva V, Grandchamp B, Nordmann Y et al. Inheritance in erythropoietic protoporphyria : a common wild-type ferrochelatase allelic variant with low expression accounts for clinical manifestation. *Blood* 1999;93:2105-10.
7. Schneider-Yin X, Gouya L, Meier-Weinand A, Deybach JC, Minder EI. New insights into the pathogenesis of erythropoietic protoporphyria and their impact on patient care. *Eur J Ped* 2000;159:719-25.
8. Gouya L, Puy H, Robreau AM, Bourgeois M, Lamoril J, Da Silva V et al. The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype FECH. *Nat Genet* 2002;30:27-8.
9. Minder EI, Gouya L, Schneider-Yin X, Deybach JC. A genotype-phenotype correlation between null-allele mutations in the ferrochelatase gene and liver complication patients with erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol* 2002;48:91-6.
10. Murphy GM, Hawk JL, Magnus IA. Late onset erythropoietic protoporphyria with unusual cutaneous features. *Arch Dermatol* 1985;121:1309-12.
11. Varma S, Haworth A, Keefe M, V. Anstey A. Delayed onset of cutaneous symptoms in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2000;143:221-3.
12. Cripps DJ. Instrumentation and action spectra in light associated diseases. *J Invest Dermatol* 1981;77:30-1.
13. Gross U, Frank M, Doss MO. Hepatic complications of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14:52-7.
14. Mathews-Roth MM. Beta-carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity diseases. *Biochimie* 1986;68:875-84.
15. Mathews-Roth MM, Rosner B. Long-term treatment of erythropoietic protoporphyria with cysteine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:307-9.
16. Roelandts R. Photo(chemo)therapy and general management of erythropoietic protoporphyria. *Dermatology* 1995;190:330-1.
17. Collins P, Ferguson J. Narrow band UVB (TL01) phototherapy : an effective preventive treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol* 1995;132:956-63.
18. Viguier M. Porphyrines cutanées. In : Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H, Bodemer C, Chosidow O, Cribier B et al. *Thérapeutique dermatologique. Médecine-Science Flammarion Paris* 2001:681-7.
19. Fontanellas A, Mazurier F, Landry M, Taine L, Morel C, Larou M et al. Reversion of hepatobiliary alterations by bone marrow transplantation in a murine model of erythropoietic protoporphyria. *Hepatology* 2000;32:73-81.
20. Pawliuk R, Bachelot T, Wise RJ, Mathews-Roth MM, Leboulch P. Long-term cure of the photosensitivity of murine erythropoietic protoporphyria by selective gene therapy. *Nat Med* 1999;5:768-73.