

Année: 2021

Thèse N°: 256

LES PORPHYRIES CHEZ L'ENFANT : ETIOPATHOGENIE ET MANIFESTATIONS CUTANÉES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Meriem ZHAR
Née le 19 Mai 1994 à Skfirat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Porphyrie; Enfant; Etiopathogénie; Lésions cutanées

Membres du Jury :

Monsieur Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Madame Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية : 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003
- 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURLARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*

Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie

Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq

Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie

Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Anesthésie réanimation
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*

Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique

Pr. BASSIR RIDA ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUI ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIENE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



Dédicaces

A Allah

Le tout puissant, le très miséricordieux
Qui m'a donné le courage d'accomplir ce travail
Je vous dois ce que je suis devenue Louanges et
remerciement pour votre clémence.

**A ma chère mère Khadija
et cher père Mohammed**

Veillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mes sentiments Les plus forts,
mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Puisse Dieu leur accorder santé, bonheur ,
prospérité et longue vie afin
que je puisse un jour combler de joie leurs vieux jours.

A mon très cher mari

Youssef Mouatadid

Il n'est de mots susceptibles d'exprimer
toute Mon Affection et ma gratitude.

Ta générosité, ta bonté, sont sans limites, tes encouragements,
ton grand cœur, ont été pour moi d'un grand soutien moral.

Ton soutien moral et matériel , tes sacrifices, ta gentillesse sans
égal,

ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement
et de mon ravissement

Que dieu réunisse nos chemins
pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage
de ma reconnaissance

et de mon amour sincère et fidèle.

Je t'aime...

À ma chère sœur Oumaima

& mes chers frères Mourad et Nabil,

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A mes grand-mères :

Mahjouba et Lakbira :

Vos prières et votre bénédiction m'ont guidés et protégés durant toute ma vie.

Je remercie Dieu de vous avoir dans ma vie, vous êtes ma joie et j'espère être à la hauteur de vos attentes.

Je vous aime énormément.

**A mes cher beaux-parents Naima Belghiti
et My Ali Mouatadid**

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

En témoignage
de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte
pour vous. Jevous dédie ce travail
avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.

A toute la famille Zhar,

Abkaher et Mouatadid :

en témoignage de ma grande affection
et mes sincères sentiments.



Remerciements

**A Notre maitre, Président de thèse,
Monsieur le Professeur BENTAHILA
Professeur de Pédiatrie. A l'hôpital d'enfant,
Chu ibn Sina Rabat**

Nous vous sommes infiniment reconnaissants à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être président de notre jury de thèse. Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard.

Vos qualités humaines, Vos connaissances, vos sérieux font de vous un exemple à suivre pour tout.

Veuillez, chère maître, trouver ici l'expression de notre grande estime et notre profonde gratitude.

A notre maître et rapporteur de thèse
Madame le professeur Fatima Jabouirik
Professeur de pédiatrie
A l'hôpital d'enfant, Chu Ibn Sina Rabat

Nous tenons à vous dédier nos remerciements
du grand honneur que vous m'aviez accordé
en acceptant d'encadrer ce travail.

Merci pour, Vos conseil, votre douceur, pour les efforts
inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit
élaboré.

Veuillez accepter, cher professeur, mes
sincères remerciements et mon profond respect.

À notre maitre et juge de thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de biochimie.

Je vous remercie du grand honneur pour l'amabilité
et la spontanéité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce
travail.

Veuillez, chère maître, trouver ici l'expression
de notre grande estime et notre profonde gratitude.



Liste des abréviations

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADNc	: Acide désoxyribonucléique complémentaire
ALA	: l'acide δ -aminolévulinique
ALAD	: l'acide δ -aminolévulinique déshydrase
ALAS	: l'acide δ -aminolévulinique synthetase
ARNm	: L'acide ribonucléique messenger
BP antigène	: antigène de la pemphigoïde bulleuse
CB	: couche basale
CC	: couche cornée
CD34	: cluster of differentiation 34
CG	: couche granuleuse
CMH II	: complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
CO	: monoxyde de carbone
CoA	: La coenzyme A
COPRO'gène	: coproporphyrinogène
Cox	: Cyclooxygénases
CPH	: coproporphyrine héréditaire
CS	: couche spinieuse

CSH	: cellules souches hématopoïétiques
Dcytb	: Cytochrome duodéal b
FECH	: ferrochélatase
HCL	: L'acide chlorhydrique
HEP	: hépatoérythropoïétique
HFE	: protéine de l'hémochromatose humaine
HMB	: l'hydroxyméthylbilane
HO	: l'hème oxygenase
IFD	: L'immunofluorescence directe
IRE	: iron responsive element
JDE	: la jonction derme-épidermique
ME	: Microscopie électronique
NE	: non érythroïde
NO	: Monoxyde d'azote
NOS	: NO synthases
O2	: oxygène
PBG	: Le porphobilinogène
PBGD	: PBG désaminase
PC	: porphyrie cutanée

PCT	: la porphyrie cutanée tardive
PEC	: porphyrie érythropoïétique congénitale
PPDLX	: protoporphyrine dominante liée à l’X
PPE	: portoporphyrine érythropoïétique
PPg IX	: protoporphyrinogène IX
PPg IX-O	: protoporphyrinogène oxydase
PPIX	: Protoporphyrine IX
PROTO’ine	: protoporphyrine
PV	: porphyrie variegata
TRP	: tryptophane
UPg III	: l’uroporphyrinogène III
URO	: uroporphyrine
URO’gène	: uroporphyrinogène
UV-Vis	: ultraviolet-visible
VHC	: virus de l’hépatite C
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

FIGURE 11: IMAGE MONTRANT LE LUNGO ET LE VERNIX CASEOSA CHEZ UN FOETUS.....	6
FIGURE 12: STRUCTURE DE L'HÈME . (20)	14
FIGURE 13: BIOSYNTHÈSE DE L'HÈME: ÉTAPES MITOCHONDRIALES ET CYTOSOLIQUES . (1)	17
FIGURE 14: RÉGULATION HÉPATIQUE DE LA BIOSYNTHÈSE DE L'HÈME (29)	20
FIGURE 15: RÉGULATION POST TRANSCRIPTIONNELLE DE L'EXPRESSION DE L'ALAS2 , DE LA FERRITINE ET LA TRANSFERRINE PAR LE FER DANS LES ÉRYTHROCYTES (26)	22
FIGURE 16: VOIE DE DÉGRADATION DE L'HÈME (34).....	24
FIGURE 17: BIOSYNTHÈSE DE L'HÈME : ENZYMES , MÉTABOLITES ET PORPHYRIES (19).....	26
FIGURE 18: STRUCTURE PYROLIQUE DES PORPHYRIES.	27
FIGURE 19: SPECTRE UV-VIS D'UNE PORPHYRINE AVEC L'INSERTION DE L'ARGRANDISSEMENT DE LA RÉGION Q ENTRE 480-720 NM (36).....	29
FIGURE 20: CLASSIFICATION DES PORPHYRIES ET CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES. (3)	30
FIGURE 21: CLASSIFICATION DERMATOLOGIQUE DES PORPHYRIES. (3)	30
FIGURE 22: SPECTRE DE L'ABSORPTION D'UNE SOLUTION À 0.01% D'HÉMATOPORPHYRINE DANS HCL 5%.....	32
FIGURE 23: ARBRE DÉCISIONNEL .PORPHYRIES : QUAND Y PENSER ?	34
FIGURE 24: AU COURS D'UNE PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOEITIQUE : ÉRYTHÈME ET BRÛLURE CUTANÉE DU DOS DE LA MAIN APRÈS UNE BRÈVE EXPOSITION SOLAIRE. (3).....	37
FIGURE 25: ŒDÈME DES MAINS AU COURS DE PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOEITIQUE (39).....	38
FIGURE 26: ENFANT ATTEINT D'UNE PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOEITIQUE : ÉRYTHÈME SOLAIRE DU VISAGE ET CICATRICES DÉPRIMÉES DES JOUES . (3)	38
FIGURE 27: PRINCIPALES ANOMALIES CLINIQUES ET BIOCHIMIQUES DANS LES PORPHYRIES HÉRÉDITAIRES EN PÉDIATRIE . (2).....	40
FIGURE 28: PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS PORPHYRIQUES. (2).....	44
FIGURE 29: PORPHYRIE: ENZYMES EN CAUSE, GÈNE ,LOCALISATION CHROMOSOMIQUE , ET MUTATIONS CONNUES . ..	47
FIGURE 30: MÉDICAMENTS INDUCTEURS OU AGGRAVANTS LA PCT.....	51
FIGURE 31: PATHOGENÈSE DE LA PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE (46).	53
FIGURE 32: LA VOIE DE BIOSYNTHÈSE DE L'HÈME À PARTIR DE HYDROXYMÉTHYLBILAN (65).....	65

FIGURE 33: UN NOURRISSON ATTEINT DE PORPHYRIE ÉRYTHROPOEITIQUE CONGÉNITALE :LÉSIONS CROUTEUSES POST BULLEUSES DU VISAGE ET DES DOIGTS MALGRÉ ÉVICTION SOLAIRE. (73)	69
FIGURE 34: ETAT SCLÉRODERMIFORME MUTILANT DES MAINS ET DU VISAGE ET HYPERTRICHOSE AU COURS DE PORPHYRIE ÉRYTHROPOEITIQUE CONGÉNITALE (3)	70
FIGURE 35: ONYCHOLYSE ET ÉRYTHRODONTIE CHEZ UN NOURRISSON (73)	71
FIGURE 36: PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE DE GUNTHER, TRAITÉS PAR GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES.	76
FIGURE 37: FRAGILITÉ CUTANÉE, MICROKYSTES, MODIFICATION DE LA PIGMENTATION ET LÉSIONS VÉSICULOBULLEUSES (AMPOULES) DES MAINS AU COURS D'UNE PORPHYRIE VARIEGATA (90) (94)	79



Sommaire

INTRODUCTION :	2
I. PARTICULARITÉS DE LA PEAU CHEZ L'ENFANT :	5
II. HISTORIQUE	9
III. ETIOPATHOGENIE	13
A. Voie de biosynthèse de L'HEME	13
1. Structure de l'hème :	13
2. Étapes de biosynthèse de l'hème :	14
3. Gènes de biosynthèse de l'hème:	19
4. Régulation de biosynthèse de l'hème :	19
a. Régulation hépatique :	19
b. Régulation érythropoïétique :	21
5. Dégradation de l'hème :	23
B. Les porphyries.....	25
1. Définition :	25
2. structure et propriétés des porphyrines	27
a. Structure des porphyrines :	27
b. Propriétés des porphyrines.....	28
3. Classification des porphyries	29
C. Physio pathogénie des lésions cutanée	31

IV. LES PORPHYRIES À MANIFESTATIONS CUTANÉES CHEZ L'ENFANT	34
A. Protoporphyririe érythropoïétique (PPE)	35
1. Généralité	35
2.Epidémiologie	35
3.Manifestations dermatologiques :	36
4.Données biologiques	39
5.Anomalie enzymatique.....	41
6.Génétique moléculaire.....	41
7.Diagnostic différentiel.....	42
8.Complication	43
9.Évolution	43
10.Traitement	43
B. Porphyrie cutanée tardive	45
1.Généralité	45
2.Epidémiologie	46
3.Gène responsable.....	47
4.Manifestations cutanées	48
5.Facteurs étiologiques.....	48
6.Anomalies biologiques de la porphyrie cutanée	54
7.Anomalie enzymatique et génétique spécifique.....	55
8.Diagnostic différentiel.....	56

9.Evolution.	57
10.Traitement	58
C.La porphyrie hépato-érythropoïétique PHE :.....	59
1.Généralité	59
2.Épidémiologie	59
3.Manifestations dermatologiques	59
4.Gène responsable.....	60
5.Anomalies biologiques	60
6.Traitement	61
D.La porphyrie érythropoïétique congénitale.....	62
1.Généralités:.....	62
2.Épidémiologie	62
3.Gène responsable.....	62
4.La physiopathologie :	63
5.L'histopathologie :	66
6.Manifestations dermatologiques	66
7.Le diagnostic	72
a.Données biochimiques et hématologiques.....	72
b.Anomalie enzymatique	73
c.Génétique moléculaire	73
8.Le diagnostic différentiel :	74
9.Évolution	74

10.Traitement et prévention	75
E. Porphyririe variegata (porphyrie mixte ou protocoproporphyririe).....	77
1.Généralités :.....	77
2.Épidémiologie	77
3 Pathogénèse :	78
4.Manifestations cliniques.....	78
5.L’histopathologie :	79
6.Les facteurs déclenchant :	79
7.Diagnostic.....	80
8.Le diagnostic différentiel :	81
9.Traitement	81
V.AUTRES PORPHYRIES CHEZ L’ENFANT	83
A.Porphyririe hépatique aigue	83
1.Porphyririe aiguë intermittente, coproporphyririe héréditaire (2).....	83
a.Clinique.....	83
b.Données biochimiques.....	85
c.Génétique moléculaire	86
2.Déficit en ALA déshydrase (porphyrie de Doss)	87
3.Traitement des crises aiguës.....	88
a.Traitement symptomatique	88
b.Traitement à visée pathogénique	88
c.Traitement préventif	89

4.Diagnostic différentiel des porphyries hépatiques héréditaires.....	90
a.Saturnisme	90
b.Tyrosinose hépatorénale	90
c.Intoxication par hexachlorobenzène	91
CONCLUSION.....	92
RÉSUMÉS.....	95
BIBLIOGRAPHIE	99



Introduction

INTRODUCTION :

Les porphyries sont des maladies métaboliques consécutives à une anomalie innée de la biosynthèse de l'hème dont les tableaux cliniques sont divers en fonction de l'anomalie génétique enzymatique en cause. Ce sont des troubles génétiques ayant une transmission autosomique dominante ou récessive à pénétrance variable, dont l'expression clinique diffère selon le site préférentiel d'accumulation des précurseurs de l'hème. Plusieurs classifications ont été proposées en fonction de la transmission génétique ; l'anomalie enzymatique en cause, l'expression clinique. La classification clinique distingue les porphyries aiguës (porphyrie aiguë intermittente PAI , porphyrie variegata PV, coproporphyrie héréditaire CPH), les porphyries cutanées bulleuses (porphyrie cutanée tardive PCT, porphyrie variegata PV et coproporphyrie héréditaire CPH), les porphyries aiguës cutanées douloureuses photosensibles (protoporphyrie érythropoïétique PPE et protoporphyrie dominante liée à l'X PPDLX), et des porphyries récessives rares (porphyrie érythropoïétique congénitale PEC, porphyrie de Doss, porphyrie hépatoérythropoïétique et hardéroporphyrie). Le traitement est fonction de l'expression clinique (1).

Les trois formes de porphyries rencontrées avec une fréquence non négligeable chez l'enfant sont envisagées : protoporphyrie érythropoïétique PPE, porphyrie cutanée PC et porphyrie érythropoïétique congénitale PEC (2).

Les porphyries vues chez l'enfant jeune sont le plus souvent des formes récessives , cependant chez les adolescents ou les jeunes adultes, il faut savoir penser aux porphyries aiguës graves (2).

Le diagnostic de la porphyrie repose actuellement sur des études biochimiques des porphyrines dans le sang , les urines et les selles, en fonction du diagnostic évoqué, complétée si nécessaire par les analyses de l'enzyme déficitaire responsable et éventuellement du gène en cause (3).

Dans ce travail, nous nous intéressons dans la première partie au métabolisme de l'hème en abordant sa voie de biosynthèse et de dégradation, puis dans la seconde partie aux porphyries à symptomatologie cutanées chez l'enfant due aux porphyrines accumulées dans la peau, la rendant fragile et sensible à la lumière, ce ci en rapportant Les aspects physiopathologiques, cliniques, diagnostiques, Et thérapeutiques de chaque porphyrie.



Particularité de la Peau chez l'enfant

I. PARTICULARITÉS DE LA PEAU CHEZ L'ENFANT : (14) (15)

Chez le nourrisson :La structure générale de la peau du nourrisson est proche de celle de l'adulte mais on note des différences morphologiques et fonctionnelles.

Chez les prématurés nés avant trente-quatre semaines d'aménorrhée, l'épiderme est aminci, la couche cornée ne compte qu'une assise de cellules et la perméabilité est augmentée. La correction se fait deux semaines après la naissance quand débute la différenciation des cellules épidermiques.

A terme, le nouveau-né a un épiderme semblable à celui de l'adulte, mais la couche cornée présente une plus faible épaisseur.

Les cellules épidermiques sont beaucoup plus hydratées du fait de la vie aquatique du fœtus. La perméabilité cutanée est majorée par rapport à celle de l'adulte.

Dans la petite enfance la cohésion des cellules épidermiques entre elles ainsi qu'avec la membrane basale est affaiblie ; les mélanocytes sont au repos, donc l'épiderme des nourrissons est plus sensible aux rayonnements solaires et leur peau est plus claire. Le derme du nouveau-né à terme est 3,5 fois plus fin que celui de l'adulte.

- **Les poils et les cheveux :**

Chez le nouveau-né les poils et les cheveux formés pendant la vie intra-utérine sont des duvets particuliers appelés le lanugo. (figure 12)

Le lanugo se différencie des poils matures par l'absence de la moelle.

La chute du lanugo s'effectue dans les premiers jours de vie. Chez le nouveau-né, juste après la naissance tous les cheveux sont dans la même phase.

Les bébés perdent tous leurs cheveux lanugineux car ils arrivent tous en phase télogène en même temps.

Après leur chute, chaque follicule pileux va évoluer à son propre rythme.

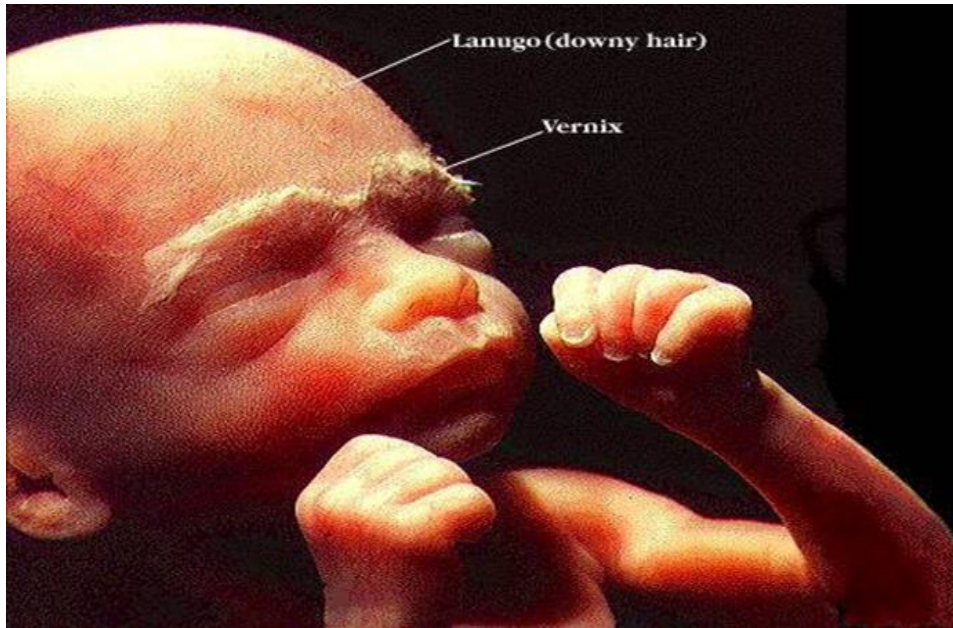


Figure 1: Image montrant le Lanugo et le vernix caseosa chez un fœtus.

- **Les glandes sudoripares :**

Le nombre de glandes sudoripares par unité de surface cutanée diminue au fur et à mesure que l'enfant grandit car la surface cutanée augmente.

Les glandes apocrines sont inactives pendant l'enfance. Il y a réactivation à la puberté.

Les glandes eccrines ont une sécrétion nulle à la naissance mais elles débutent leur sécrétion (sueur) entre la sixième et la huitième semaine de vie.

- **Les glandes sébacées :**

Elles prennent naissance à la fin du 3ème mois de vie intra-utérine.

Les glandes sébacées sont de grande taille à la naissance à cause de la stimulation par les hormones maternelles en hyperactivité pendant la grossesse.

Pendant la vie foetale, elles sont responsables de la production du Vernix Caseosa.

Leur taille et leur activité diminuent quelques semaines après la naissance puis se réactivent vers 8-9 ans pour atteindre leur maximum à la puberté.

- **L'ongle :**

On y trouve des lipides tels que le cholestérol, les phospholipides, des acides gras saturés et insaturés en quantité plus importante chez l'enfant (1,4%) que chez l'adulte (0,15 à 0,76).

Les constituants minéraux principaux sont : le calcium et le fer.



II. HISTORIQUE (16) (17) (1) (18)

- **1841:** Le terme «porphyrine» vient du mot grec, « porphyus », signifiant violet pourpre. On a d'abord pensé que la couleur rougeâtre du sang provenait du fer. Un scientifique a effectué une expérience pour prouver que ce n'était pas le cas. Il a lavé le sang séché avec de l'acide sulfurique concentré pour libérer le fer. Il l'a ensuite traité avec de l'alcool et le résidu sans fer qui en résulte a pris une couleur pourpre rougeâtre.

- **1844:** G.J.Mulder a déterminé la composition chimique de cette substance violacée, qu'il a appelée «hématine». Il a également illustré que l'hématine absorbait de l'oxygène.

- **1867:** J.L.W.Thudichum a décrit le spectre magnifique et la fluorescence des porphyrines.

- **1871:** F.H.Seyler a constaté que l'oxygène formait un composé lâche, dissociable avec l'hémoglobine, qu'il a appelé «oxyhémoglobine». Il a renommé l'hématine sans fer hématoporphyrine.

- **1874:** Dr. J.H.Schultz a décrit un cas d'un homme avec des antécédents de photosensibilité cutanée, d'une rate élargie et d'urine rougeâtre depuis son enfance. C'était la première description de la protoporphyrine érythropoïétique.

- **1888:** Le sulfonate a été introduit comme médicament hypnotique, J.Stokvis a eu une patiente qui, après avoir pris le médicament, a excrété une urine rougeâtre sombre témoin typique de la porphyrie. La femme âgée est alors paralysée et meurt. Stokvis a déduit que le pigment dans son urine était l'hématoporphyrine.

1889: B.J.Stokvis a publié la description clinique de la porphyrie hépatique aiguë.

- **1906:** Le Dr M.Dobrschansky a décrit le premier cas de porphyrie aiguë après qu'un patient pris un barbiturique

- **1911:** Günther a établi une classification entre deux formes différentes: les porphyries aiguës, caractérisée par des crises aiguës neuroviscérales sans lésions cutanées; et les porphyries non aiguës avec des troubles cutanés.

- **1913:** Dr.F.M.Betz s'est injecté lui-même des hématorporphyrines pour déterminer leur impact photodynamique. Il s'est soumis au soleil et est devenu tellement photosensibilité que l'effet photosensible extrêmement douloureux a duré plusieurs mois.

- **1915:** Hans Fischer a fourni un aperçu significatif sur la chimie des porphyrines. Il a également constaté que les uroporphyrines et les coproporphyrines étaient différentes des hématorporphyrines et a ensuite suggéré que le préfixe hémato soit abandonné.

- **1923:** La porphyrie érythropoïétique congénitale a été identifiée pour la première fois par Günther d'où son appellation maladie de Günther.

- **1937:** Le Dr J.G.Waldenstorm a identifié 103 patients atteints de porphyrie aiguë en testant leur urine et notant la couleur rouge. Il a découvert que les membres de la famille asymptomatiques de ces patients avaient aussi la même réaction s'ils ingéraient même de petites quantités de barbituriques et de sulfonate. Les termes «porphyrie aiguë intermittente» et «porphyrie cutanée tardive » ont été introduits.

- **1953:** La porphyrie variegata a été décrite.
- **1954:** R.Schmid, S. Schwartz et J. Watson ont classé les porphyries en fonction de la teneur en porphyrine dans la moelle osseuse et le foie.
- **1955:** A.Goldberg et H.Berger ont montré que les individus avec un excès de coproporphyrine avaient une autre forme héréditaire de porphyrie qu'ils ont appelé la coproporphyrine héréditaire.
- **1961:** H.G.Magnus a décrit la protoporphyrine érythropoïétique comme un trouble génétique découlant d'une activité altérée de la ferrochelatase.
- **1969:** Première description de la porphyrie hépatoérythropoïétique par Pinol Aguade.
- **1979:** La porphyrie par déficit en acide δ -aminolévulinique déshydratase a été décrite.
- **2008 :** Une nouvelle forme de porphyrie liée à l'X a été identifiée.
- Récemment, les ADNc de toutes les enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème ont été clonées ainsi que les séquences génomiques correspondantes, leur localisation identifiée et leur structure caractérisée. Les chercheurs favorisent la recherche sur la porphyrie et tendent à améliorer les soins de santé.



Etioopathogénie

III. ETIOPATHOGENIE

A. Voie de biosynthèse de L'HEME

1. Structure de l'hème : (19) (20) (21)

Biochimiquement, l'hème est une molécule plane de protoporphyrine IX complexée à un atome de fer (Figure 12). Ces métalloporphyrines se conjuguent aux protéines pour former un groupe prosthétique de très nombreuses hémoprotéines; composés dont l'importance est grande au cours des processus biologiques :

- Transport et stockage de O₂: hémoglobine /myoglobine
- Respiration cellulaire: cytochromes des chaines respiratoires
- Détoxification: cytochrome P450
- Protection radicalaire: catalase/peroxydase
- Réduction du fer: Cytochrome duodéal b (Dcytb)
- Catabolisme du tryptophane: Tryptophane 2,3 dioxygénases
- Métabolisme des prostaglandines: Cyclooxygénases (cox)
- Production de NO et CO: NO synthase (NOS); l'hème oxygénase (HO)
-

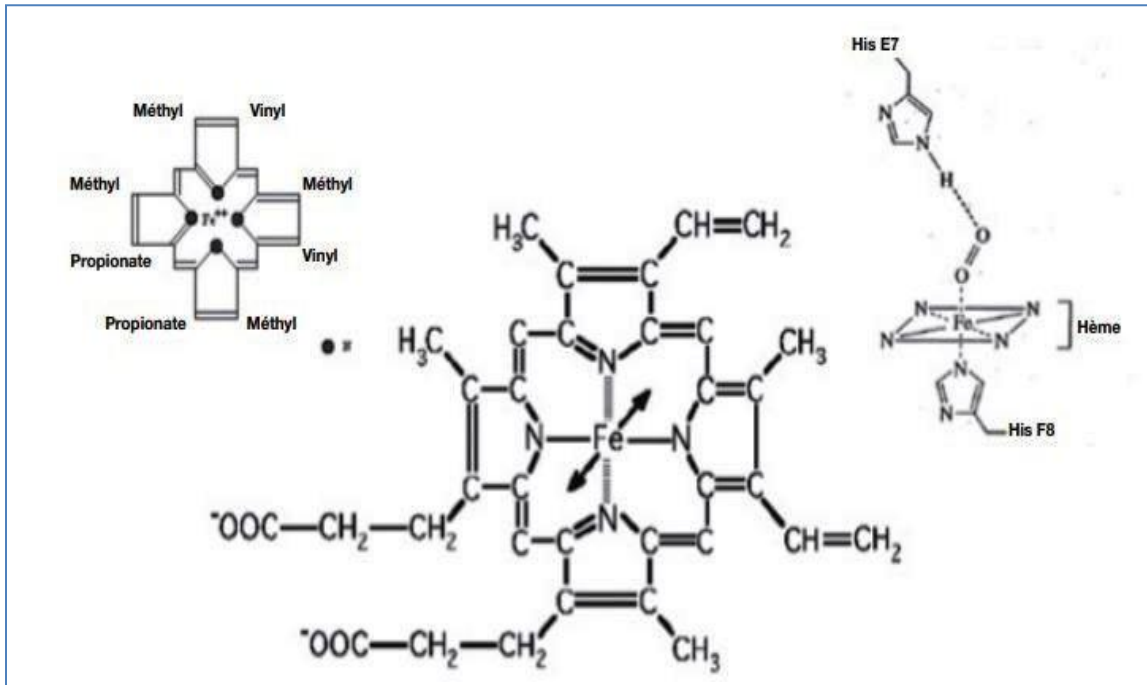


Figure 2: Structure de l'hème . (20)

2. Étapes de biosynthèse de l'hème :

(1) (19) (21) (22) (23) (2) (24) (25)

La biosynthèse de l'hème a lieu dans toutes les cellules de l'organisme, mais se déroule principalement dans la moelle osseuse (80%) pour la synthèse d'hémoglobine, et dans cellules parenchymateuses hépatiques (15%) pour la synthèse des cytochromes et des hémoprotéines. Elle est composée d'une suite de huit réactions enzymatiques se répartissant entre la mitochondrie et le cytoplasme (Figure 13).

1. La condensation de la glycine avec le succinyl-CoA aboutissant à la formation de l'acide δ -aminolévulinique (ALA) est catalysée par ALA synthétase (ALAS), première enzyme mitochondriale dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal. Cette première réaction n'est que le début d'une cascade entraînant la formation de nombreux types de porphyrines.
2. Le porphobilinogène (PBG); produit de la deuxième étape de la biosynthèse de l'hème, est un dérivé pyrrolique résultant de la dimérisation de deux molécules d'ALA. Cette réaction cytoplasmique est catalysée par l'ALA déshydrase (ALAD).
3. Quatre molécules de PBG forment sous l'action de la PBG désaminase (PBGD) l'hydroxyméthylbilane (HMB); un tétrapyrrole linéaire non cyclisé.
4. L'HMB peut ensuite donner naissance à deux produits différents: l'uroporphyrinogène III (UPg III) ou l'uroporphyrinogène I (UPg I). Le premier est obtenu par une inversion et cyclisation du quatrième pyrrole. Cette réaction enzymatique est catalysée par l'UPg III synthase (UPg III-S). En l'absence d'UPg III-S, l'UPg I est généré par une cyclisation spontanée de l'HMB.
5. L'UPg III est ensuite décarboxylée en coproporphyrinogène III (CPg III); réaction catalysée par l'uroporphyrinogène décarboxylase (UPg-D). Cette enzyme décarboxyle successivement et séquentiellement les chaînes latérales, ce qui peut engendrer l'accumulation de dérivés intermédiaires entre l'UPg et la CPg: les hepta-, hexa- ou pentacarboxyporphyrines.

6. La CPg III est transporté dans la mitochondrie où deux de ses résidus propionyles sont oxydés puis décarboxylés en résidus vinyles. Cette réaction est catalysée par la CPg III oxydase (CPg III-O) et conduit à la formation de protoporphyrinogène IX (PPg IX).
7. Transformation du PPg IX en protoporphyrine IX (PPIX) via la protoporphyrinogène oxydase (PPg IX-O).
8. Enfin la ferrochélatase (FECH) permet l'incorporation d'un atome de fer ferreux (Fe^{2+}) au sein de la PPIX générant la molécule d'hème.

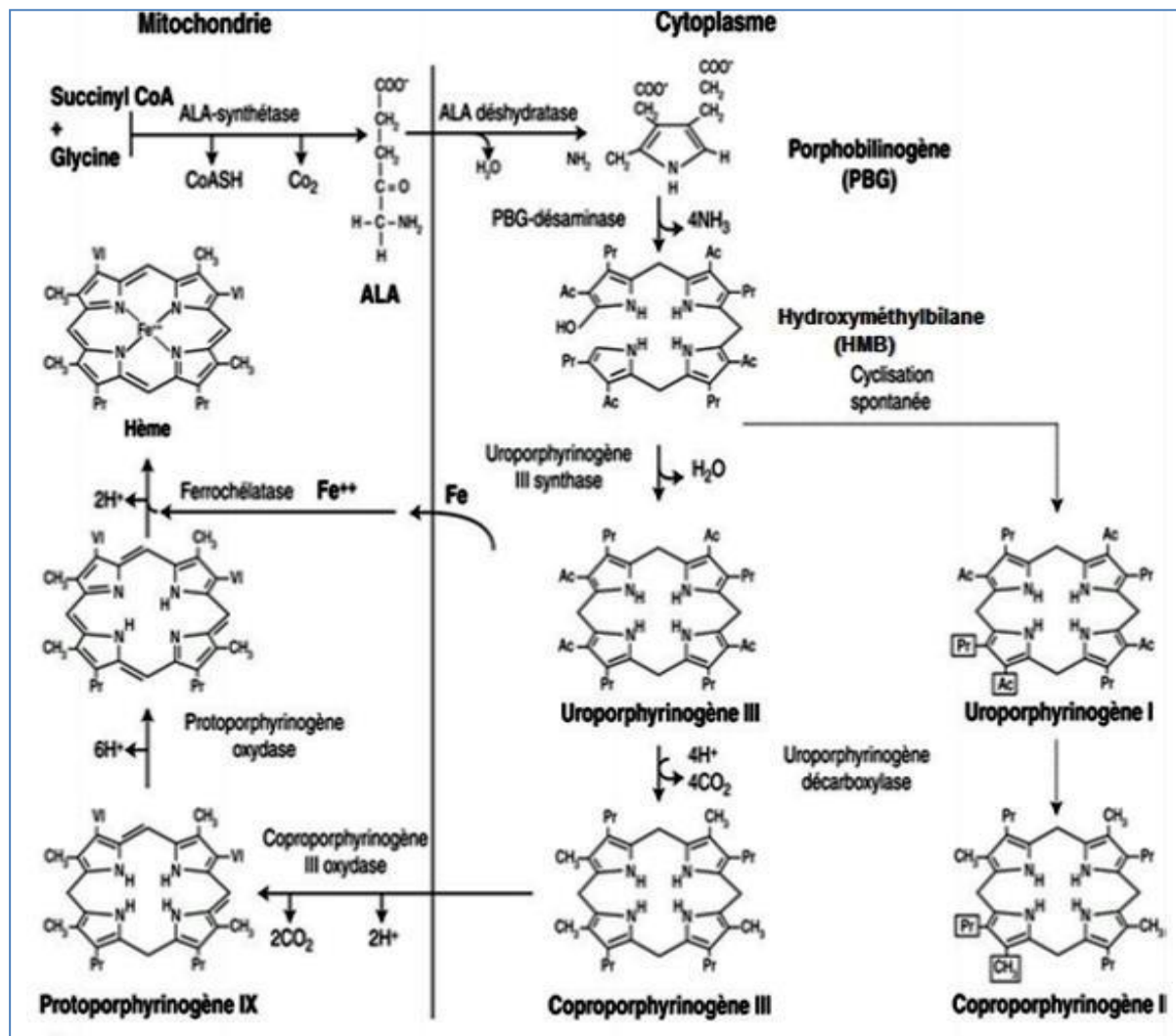


Figure 3: Biosynthèse de l'hème: étapes mitochondriales et cytosoliques . (1)

ALA: acide δ -aminolévulinique, Ac: acétyl ($\text{CH}_2\text{-COOH}$), Pr: propionyl ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$), Vi: vinyl (CH=CH_2); CoA: coenzyme.

On pourrait donc déduire les différents type de porphyrine/porphyrinogène selon les substituants latéraux, placés sur les carbones bêta: **URO**: acétyl et propionyl, **COPRO**: méthyle et propionyl, **PROTO**: méthyl et vinyl. Ces intermédiaires métaboliques ont des propriétés croissantes de lipophilie liées aux chaînes latérales des noyaux pyrroles (radicaux acétyl et propionate en début de biosynthèse, remplacés par des radicaux méthyl ou vinyl en fin de biosynthèse) d'où une élimination urinaire ou fécale différentielle de ces intermédiaires:

- ALA et PBG : Précurseurs des porphyrines, hydrosolubles, sont librement excrétés par le rein, ce qui explique leurs taux sanguins toujours très bas.

- UPg et CPg : Solubilité intermédiaire et élimination mixte

- PPIX : Liposoluble, elle se dissout facilement dans des environnements lipidiques et se lie facilement aux régions hydrophobes des protéines telles que l'albumine d'où l'élimination fécale stricte.

Bien que ces substituants puissent eux-mêmes être disposés selon quatre modes les uns par rapport aux autres. Seuls les isomères I et III de l'uroporphyrine et de la coproporphyrine et l'isomère IX de la protoporphyrine sont rencontrés dans la nature. Le suffixe « ines » correspond à l'état oxydé des ponts méthènes reliant les noyaux pyrroles entre eux douées de propriétés de fluorescence (présence de double liaison). Or le suffixe « inogènes » correspond à un état réduit des ponts méthènes reliant les noyaux pyrroles entre eux (absence de double liaison) non fluorescents.

3. Gènes de biosynthèse de l'hème: (26) (27) (28)

Les gènes codant pour les enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème ne sont pas regroupés mais se trouvent au contraire entièrement dispersés sur tout le génome. Leur expression coordonnée doit donc être sous la dépendance des gènes de régulation. L'ALAS est codée par deux gènes distincts: ALAS1: gène d'expression ubiquitaire porté par le chromosome 3, et l'ALAS2: gène d'expression érythroïde spécifique porté par le chromosome X. Les deux enzymes suivantes; l'ALAD et la PBGD sont chacune

codées par un gène unique possédant deux promoteurs (l'un ubiquitaire, l'autre spécifique de la différenciation érythropoïétique). Les quatre enzymes suivantes; l'UPg-S, l'UPg-D, la CPg-O, ainsi que la FECH sont exprimées sous le contrôle des gènes uniques possédant un seul promoteur. À noter que la dernière enzyme (FECH) possède deux ARNm qui diffèrent dans leur partie 3' non codante par l'utilisation de deux signaux de polyadénylation différents. L'activité transcriptionnelle de ces gènes augmente de façon coordonnée au cours de la différenciation érythropoïétique. Les promoteurs érythropoïétiques possèdent des éléments actifs en cis reconnus par des facteurs transcriptionnels spécifiques de l'érythropoïèse.

4. Régulation de biosynthèse de l'hème :

a. Régulation hépatique :] (29)

Dans le tissu hépatique, la chaîne métabolique conduisant à l'hème possède une étape limitante (c'est-à-dire déterminant l'activité du reste de la chaîne) in

vitro: celle catalysée par ALAS, première étape de cette chaîne. L'hème, produit final de la chaîne de biosynthèse, exerce un rétrocontrôle négatif sur l'ALAS1 (ubiquitaire) par l'intermédiaire d'un pool d'hème libre intracellulaire (Figure 14). À l'inverse, de nombreuses drogues liposolubles (barbituriques, sulfamides, etc) ou des hormones stéroïdiennes peuvent induire une augmentation considérable de l'activité de l'ALAS1. Cet accroissement d'activité est, le plus souvent, lié à une hypersynthèse de l'enzyme par levée du rétrocontrôle exercé par l'hème: le pool d'hème libre dans la cellule diminuant pour synthétiser les cytochromes P450 nécessaires au métabolisme de ces molécules exogènes ou endogènes.

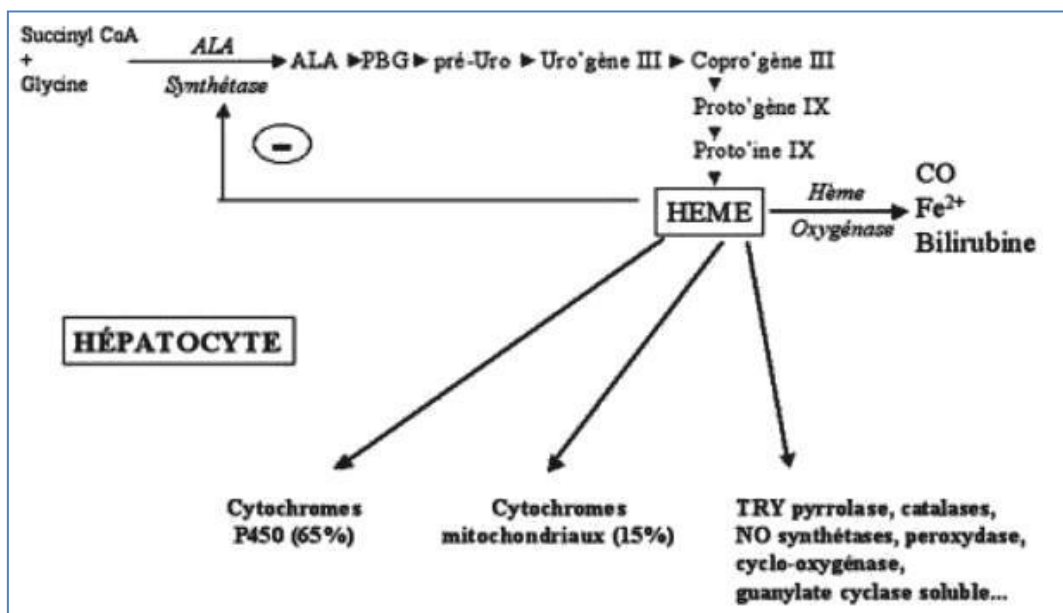


Figure 4:Régulation hépatique de la biosynthèse de l'hème (29)

ALA: acide d-aminolévulinique ; PBG: porphobilinogène ; URO: uroporphyrine ; URO'gène : uroporphyrinogène COPRO'gène : coproporphyrinogène ; PROTO'ine : protoporphyrine ; TRP: tryptophane ; NE: non érythroïde ; CoA: coenzyme A

b. Régulation érythropoïétique :] (26) (30) (31) (32)

Au niveau de la moelle osseuse, le rôle du fer est majeur. Un motif structural

«tigeboucle» ; IRE (iron responsive element) répondant spécifiquement au fer, a été identifié sur l'ARNm de l'ALAS2 (érythrocytaire) et de la ferritine en position 5' et à l'extrémité 3' de l'ARNm des récepteurs de la transferrine. Ce motif IRE est absent sur l'ARNm de l'ALAS1 ubiquitaire (Figure 15).

•Quand la concentration en fer est basse :

Une protéine régulatrice dénommée IRP (iron responsive protein) se fixe à l'IRE et donc la traduction des ARNm de l'ALAS2 et de la ferritine est réprimée. IRP se lie également à l'ARNm du récepteur de la transferrine (RTF), assurant leur stabilité contre sa dégradation par les ribonucléases ce qui permet la synthèse des RTF. Les régulations de la synthèse de la ferritine et du ALAS2 s'effectuent donc en sens inverse des RTf afin d'éviter une accumulation de porphyrines lorsqu'il n'y a pas assez de fer pour former l'hème..

•Quand la concentration en fer est élevée :

La protéine IRP est inactive et l'ARNm de ALAS2 et de la ferritine sont traduits. Dans le même temps, l'ARNm du récepteur de la transterrine est dégradé, limitant ainsi la capture du fer par la cellule. Il existe donc une régulation coordonnée de la capture, du stockage et de l'utilisation du fer dans les cellules érythropoïétiques.

L'hème, en retour, contrôle la captation du fer, soit en inhibant l'endocytose des complexes fer-transferrine-récepteur, soit en inhibant la dissociation du fer de sa liaison à la transferrine après l'internalisation du complexe.

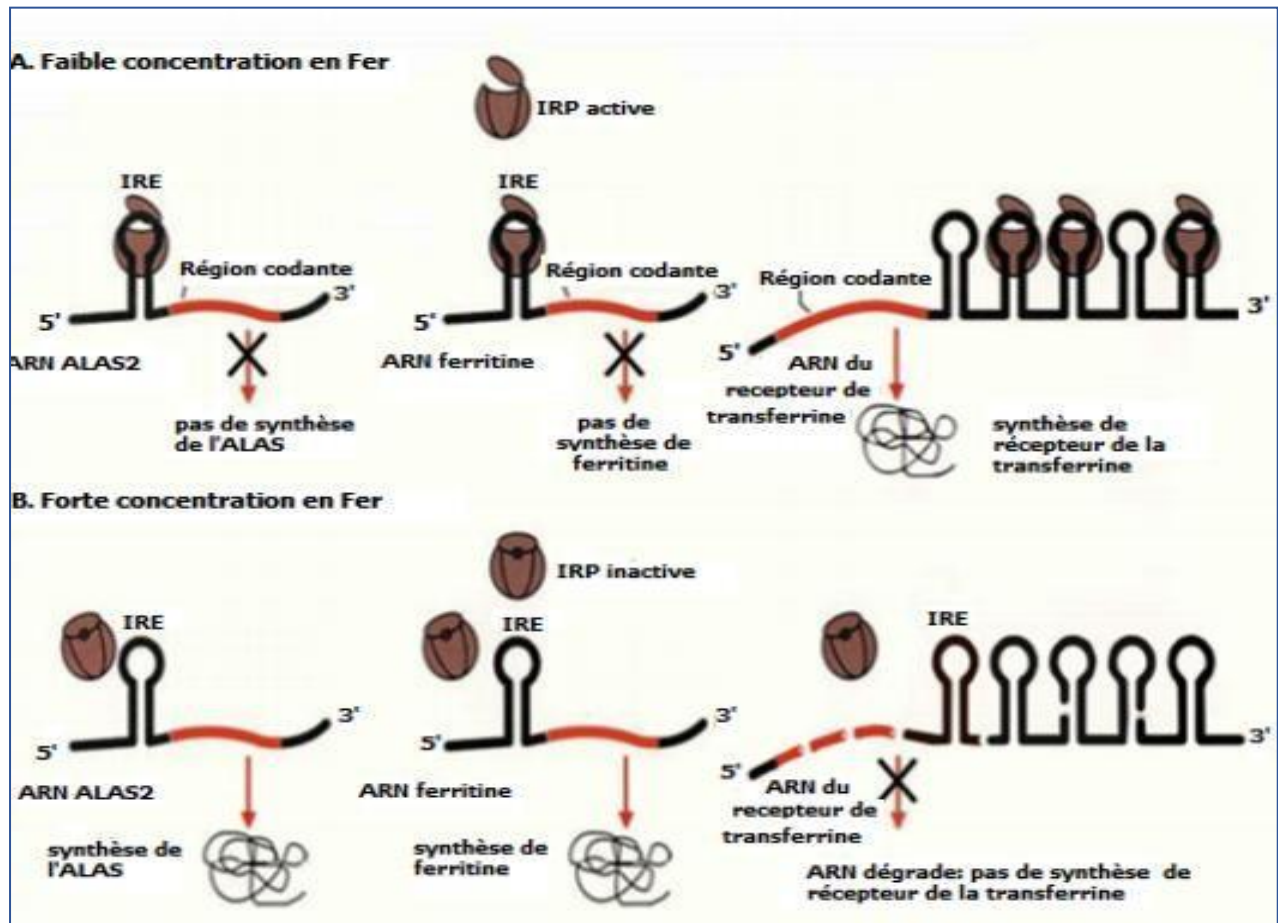


Figure 5:Régulation post transcriptionnelle de l'expression de l'ALAS2 , de la ferritine et la transferrine par le fer dans les érythrocytes (26)

5. Dégradation de l'hème : (32) (33)

Plus de 80 % de l'hème de l'organisme est produit par les cellules érythrocytaires immatures et catabolisé par les macrophages lors du processus d'érythrophagocytose au niveau de la rate. Le catabolisme de l'hème débute par un clivage oxydatif, catalysé par l'hème oxygénase, de la porphyrine entre les cycles A et B pour donner la biliverdine; tétrapyrrole linéaire vert. Le pont méthène central de la biliverdine (entre les cycles C et D) est ensuite réduit, ce qui donne la bilirubine rouge-orange, très liposoluble et insoluble en milieu aqueux. Elle est transportée dans le sang complexée à l'albumine pour être acheminée dans les hépatocytes où elle sera conjuguée sous l'action d'une bilirubine-UDP glucuronyl-transférase. Sa solubilité aqueuse est augmentée par l'estérification de ses deux groupements propionate par l'acide glucuronique, formant le diglucuronide de bilirubine (bilirubine conjuguée), qui est sécrété dans la bile. Des enzymes bactériennes dans le gros intestin hydrolysent les groupements acide glucuronique et, selon un processus à plusieurs étapes, transforment la bilirubine en plusieurs produits, dont l'urobilinogène. Une partie de l'urobilinogène est réabsorbée et transportée par le sang jusqu'aux reins où il est transformé en urobiline et excrété, donnant ainsi sa couleur caractéristique à l'urine. Cependant, la majeure partie de l'urobilinogène est transformée par les bactéries en stercobiline de couleur brun-rouge foncé, le principal pigment des fèces (Figure 13) (32). Le fer ferreux, quant à lui, va être récupéré, sortir du macrophage par l'intermédiaire d'une protéine appelée ferroportine pour gagner le sang circulant. Ce fer ferreux va être ensuite transformé en fer ferrique par la céruloplasmine et puis le cycle recommence avec le fer ferrique qui va pouvoir être soit stocké au niveau du foie soit transporté par la transferrine. Ce système va permettre un recyclage vers la moelle osseuse avec un turn-over journalier de 20-25 mg de fer, nécessaire à l'érythropoïèse normale (33).

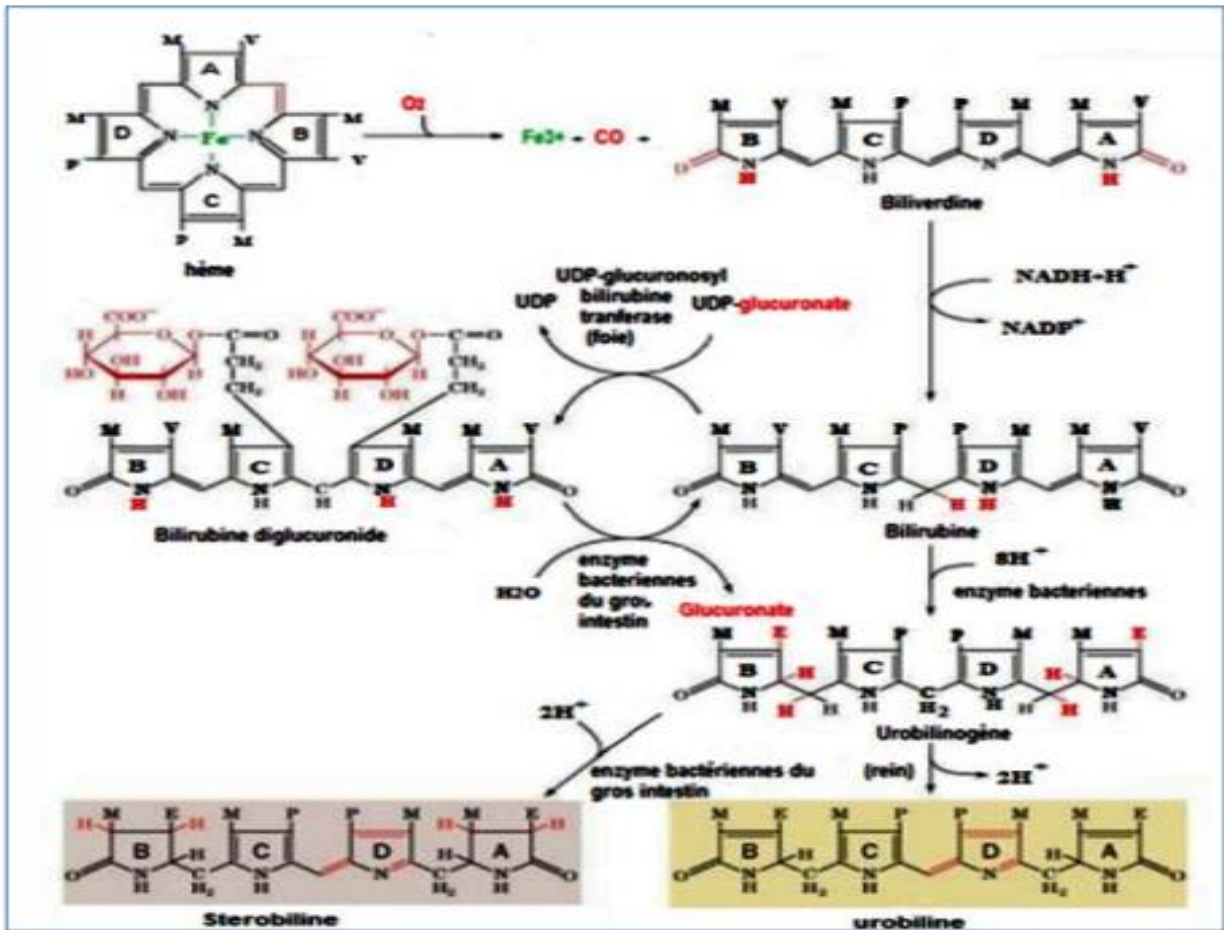


Figure 6: Voie de dégradation de l'hème (34)

M: méthyle E: éthyle V: vinyle, et P: propionyle

B. Les porphyries

1. Définition : (35)

Les porphyries sont des anomalies du métabolisme de l'hème résultant d'un trouble congénital ou acquis d'une des huit enzymes impliquées dans le processus de la biosynthèse de l'hème. Elles sont classiquement regroupées en porphyries hépatiques et porphyries érythropoïétiques selon le tissu dans lequel prédomine le trouble métabolique (Figure 17). D'un point de vue dermatologique, les porphyries peuvent aussi être classées en formes cutanées et non cutanées. Cependant, pour la majorité des cliniciens, il semble plus adéquat de prendre en compte la présence ou l'absence des troubles neurologiques aigus potentiellement létaux afin de classer les porphyries en formes aiguës et non aiguës. Des mutations dominantes ou récessives d'un des gènes codant pour ces enzymes induisent une accumulation et une excrétion quantifiable des porphyrines et/ou de leurs précurseurs dans le foie et/ou la moelle. Toutes les porphyries représentent des désordres monogénétiques qui résultent de la mutation de gènes à l'exception de la porphyrie cutanée tardive (PCT) pour laquelle on distingue deux formes: acquise et congénitale. (35)

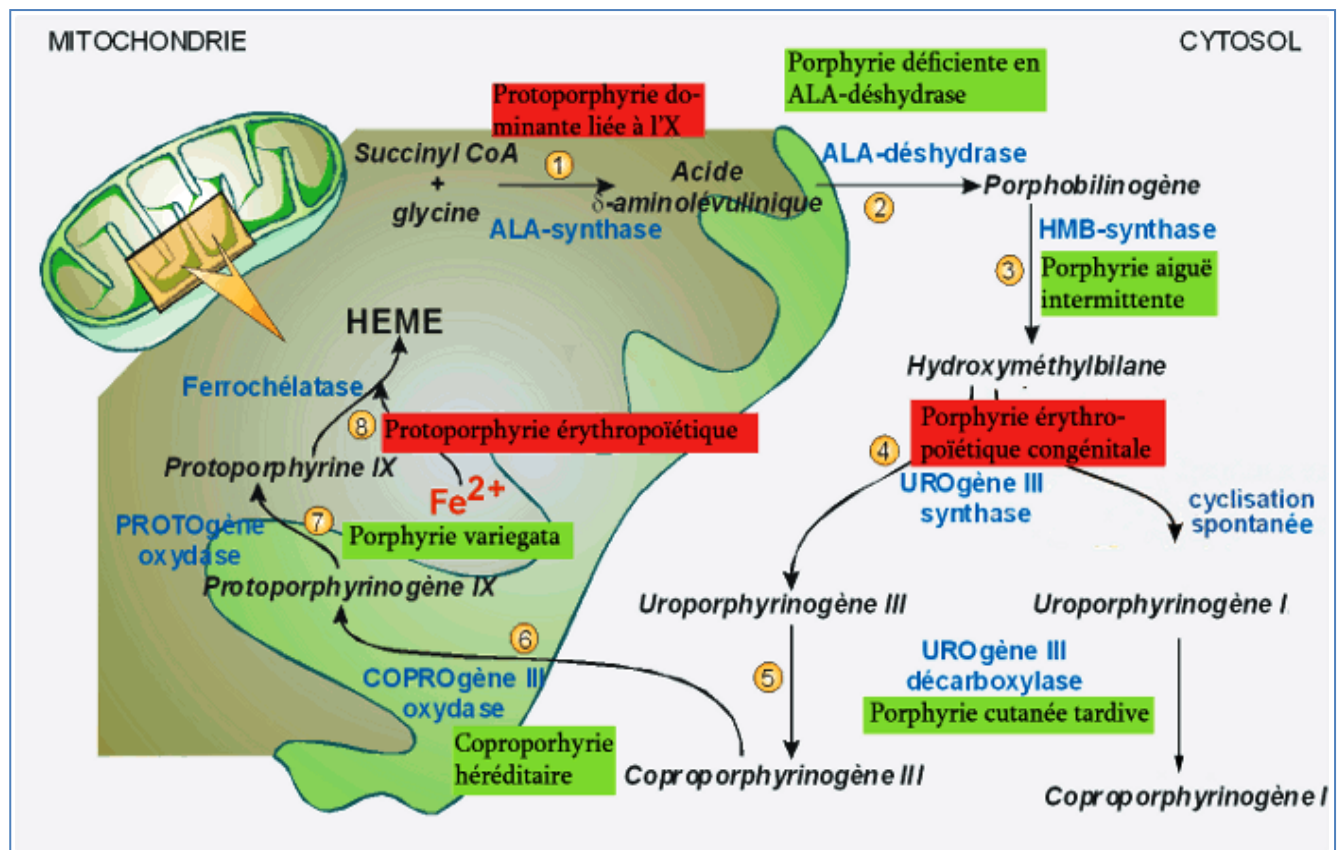


Figure 7: Biosynthèse de l'hème : enzymes , métabolites et porphyries (19)

Les porphyries hépatiques sont dans un encadré vert en regard du défaut enzymatique correspondant; les porphyries érythro-poïétiques dans un encadré rouge en regard du défaut enzymatique correspondant.

2. structure et propriétés des porphyrines .

a. Structure des porphyrines : (36)

Les porphyrines sont une classe importante de macrocycliques naturels, mesurant environ 9 Å de long pour un diamètre de 4,2 Å , composés biologiques qui jouent un rôle très important dans le métabolisme des organismes vivants. Ils ont une distribution biologique universelle et ont été impliqués dans les phénomènes métaboliques les plus anciens sur terre. Le mot porphyrine est dérivé du « porphura » mot grec signifiant le violet. Ce sont des pigments profondément colorés, d'origine naturelle ou synthétique, ayant en commun un cycle macrocyclique aromatique formé de quatre cycles pyrroles A, B, C, D (Figure 18), liés par quatre ponts méthène (-CH=) entre deux carbones α . (36)

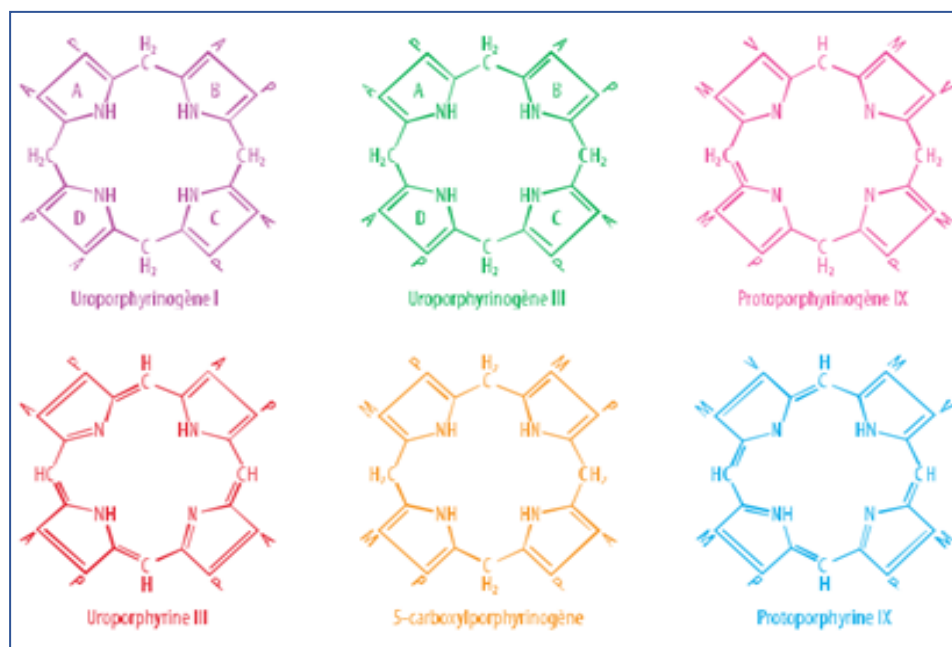


Figure 8:Structure pyrrolique des porphyrines.

b. Propriétés des porphyrines] (36) (29)

La principale propriété des porphyrines est la capacité de complexation pyrroliques; la cavité de la porphyrine forme un ligand capable de complexer un grand nombre d'éléments, en particulier les métaux de la famille du fer pour l'hème, magnésium pour la chlorophylle, cobalt pour la vitamine B12 ou nickel pour le cofacteur F430. Ces complexes formés possèdent des propriétés tout à fait particulières mises à profit dans diverses activités biologiques. Les métalloporphyrines ferrugineuses ont reçu le nom de l'hème quand elles renferment du fer à l'état ferreux (Fe^{2+}) et celui d'hématines quand elles contiennent du fer trivalent ferrique (Fe^{3+}). Trois types de porphyrines sont cliniquement intéressants pour la suite de notre développement, l'uroporphyrine, la coproporphyrine et la protoporphyrine. D'autre part, la forte conjugaison due au système aromatique à 18 électrons π permet à ces molécules de promouvoir un spectre d'absorption très caractéristique dans le proche UV et le visible dû à des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ (Figure 19). Elles affichent des bandes extrêmement intenses; les sorts B dans la plage 380-500 nm, et des bandes Q dans le visible, à des longueurs d'onde plus longues, dans la plage de 500-750 nm, leurs spectres contiennent un ensemble de plus faible intensité. Il a été bien documenté que les changements dans la voie de conjugaison, la symétrie, les substituants et la liaison avec des métaux peuvent affecter l'absorbance et la fluorescence des porphyrines. Par exemple, la chélation du zinc déplace le pic d'émission de fluorescence de la protoporphyrine à des longueurs d'activité plus courtes et réduit l'intensité de la fluorescence. Cependant la fixation du fer altère le caractère de la protoporphyrine dans la mesure où l'hème manque de fluorescence significative.

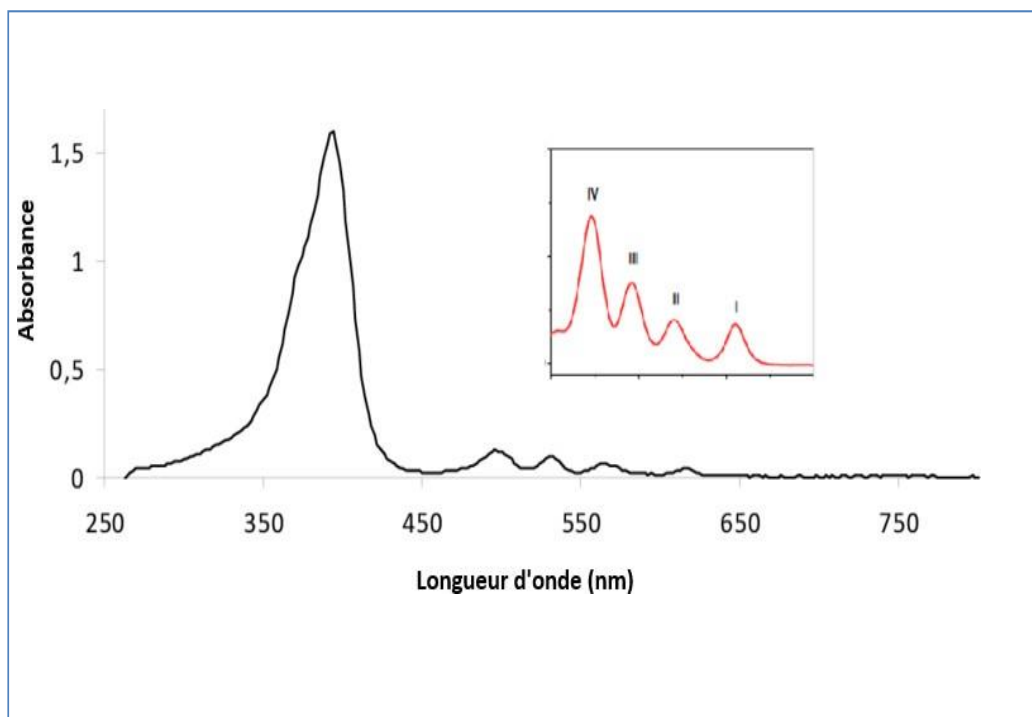


Figure 9: Spectre UV-Vis d'une porphyrine avec l'insertion de l'agrandissement de la région Q entre 480-720 nm (36)

3. Classification des porphyries (3)

La classification initiale des porphyries reposait sur le siège de l'organe atteint et distinguait les porphyries hépatiques des formes érythropoïtiques (moelle osseuse) ou mixtes hépatoérythropoïétiques . Sur un plan dermatologique , cette classification peut s'établir de façon pratique en fonction de la présence ou non de signes cutanés (figure20) . D'une façon plus générale et préférable , il est actuellement classique de distinguer les porphyries non aiguës des formes dites aiguës en raison d'un risque de « crise aiguë » marqué par des manifestations cliniques potentiellement sévères digestives , neurologiques et psychiatriques .

Porphyries aiguës	Enzyme déficiente	Gène (symbole) et locus	Transmission
Porphyrie aiguë intermittente	Porphobilinogène déaminase	PBGD, 11q23.3	AD
Porphyrie variegata	Protoporphyrinogène oxydase	PPOX, 3q12	AD
Coproporphyrémie héréditaire	Coproporphyrinogène oxydase	CPOX, 1p34	AD
Porphyrie par déficit en ALA-déshydratase	Acide delta-aminolévulinique synthétase	ALAD, 9q34	AR
Porphyries non aiguës	Enzyme déficiente	Gène (symbole) et locus	Transmission
Porphyrie cutanée tardive	Uroporphyrinogène décarboxylase	UROD, 1p34	AD (20 %) ou acquis (80 %)
Protoporphyrémie érythropoïétique	Ferrochélatase	FECH, 18q21.3	AD (rarement AR)
Porphyrie érythropoïétique congénitale	Uroporphyrinogène III cosynthétase	UROS, 10q25.2-q26.3	AR
AD : autosomique dominante AR : autosomique récessive ALA : acide delta-aminolévulinique			

Figure 10: classification des porphyries et caractéristiques génétiques. (3)

Porphyries cutanées	Porphyries non cutanées
Porphyrie cutanée tardive	Porphyrie aiguë intermittente
Porphyrie hépatoérythropoïétique	Porphyrie par déficit en acide delta-aminolévulinique-déshydratase
Porphyrie variegata	
Protoporphyrémie érythropoïétique	
Coproporphyrémie héréditaire	
Porphyrie érythropoïétique congénitale	

Figure 11: Classification dermatologique des porphyries. (3)

C. Physio pathogénie des lésions cutanée

La photosensibilisation induite par les porphyrines peut être aiguë comme dans la protoporphyririe érythropoïétique ou parfois chronique comme dans la PC. Les porphyrines et leurs dérivés sont caractérisés 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 porphyrique et ne dépend pas de la nature des chaînes latérales présentes. C'est la bande de Soret. (figure 22) 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 déceler de petites quantités de porphyrines libres. Les doubles liaisons de la structure tétrapyrrolique des porphyrines et les huit chaînes latérales leurs 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, cytolyse) 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.

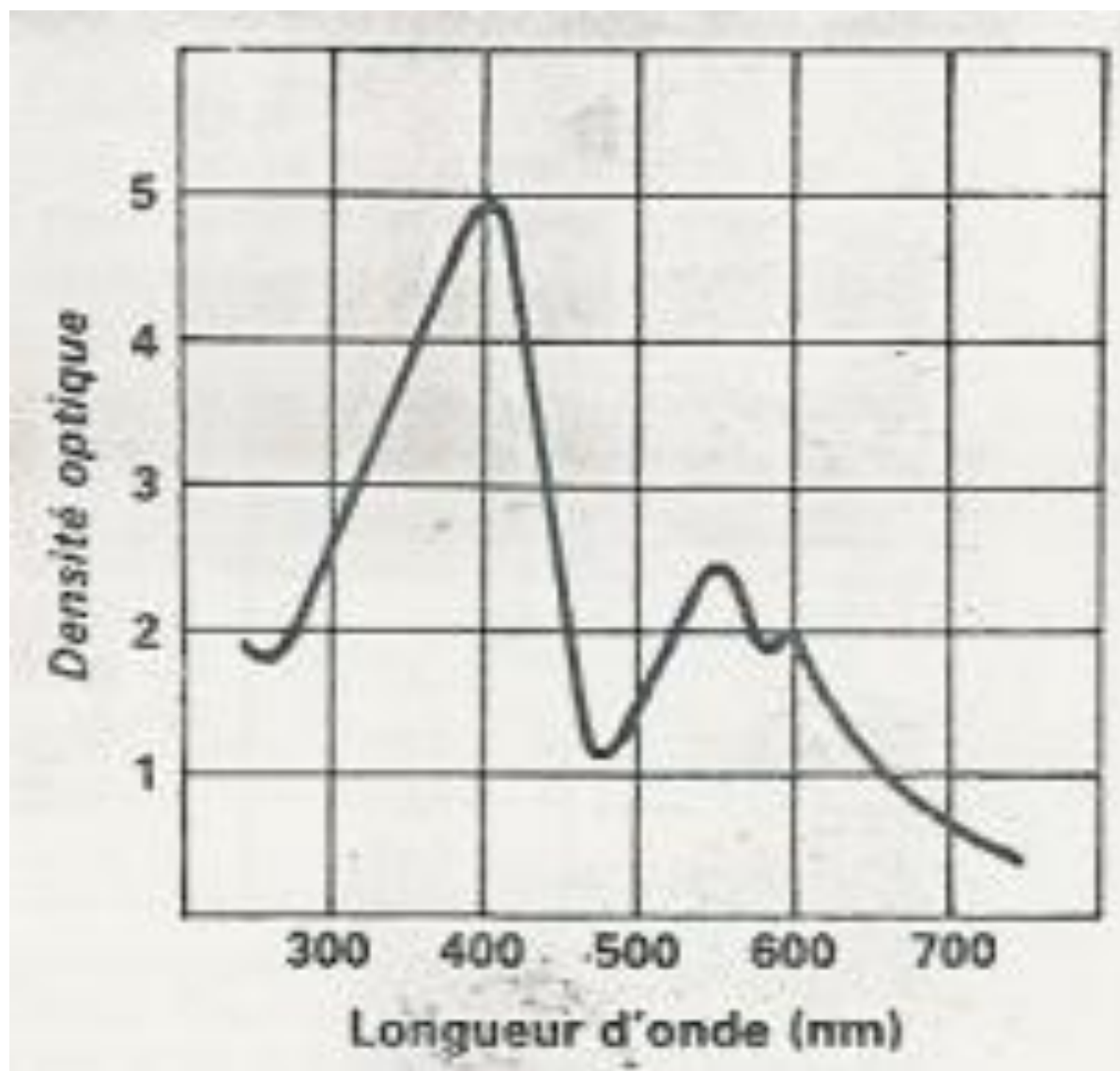


Figure 12: Spectre de l'absorption d'une solution à 0.01% d'hématoporphyrine dans HCL 5%



Les porphyries à manifestations cutanées chez l'enfant

IV. LES PORPHYRIES À MANIFESTATIONS CUTANÉES CHEZ L'ENFANT

Les trois porphyries que l'on peut être amené à diagnostiquer chez l'enfant sont des porphyries dont les manifestations sont essentiellement cutanées et/ou hématologiques : protoporphyririe érythropoïétique, porphyrie cutanée familiale (appelée improprement porphyrie cutanée tardive) et porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther). (2)

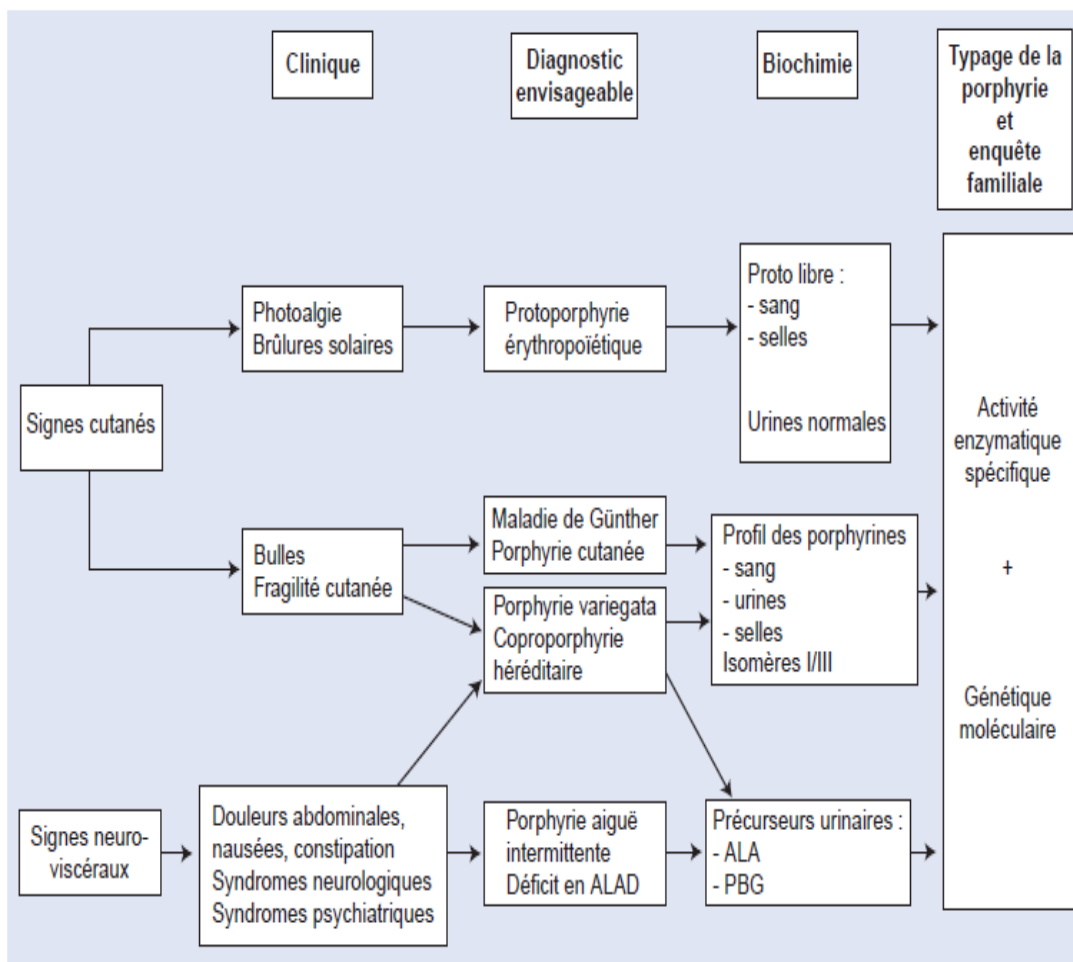


Figure 13:Arbre décisionnel .Porphyries : quand y penser ?

A. Protoporphyririe érythropoïétique (PPE)

1. Généralité

Cette porphyrie photo algique n'a été individualisée qu'en 1961, en raison probablement de l'absence d'anomalie du taux des porphyrines urinaires des malades et de la dissociation qui existe entre la douleur intense que ressentent les patients après une exposition solaire et la pauvreté des signes visibles à l'œil nu (absence de bulles). (2)

La PPE est une maladie autosomique récessive résultant d'une mutation dans le gène *FECH*, entraînant une réduction de l'activité de ferrochélatase (FECH), la dernière enzyme de la biosynthèse de l'hème. La PPE est la plus fréquente des porphyries érythropoïétiques et la plus commune chez l'enfant. (1)

2. Epidémiologie (37)

PPE : la prévalence varie en fonction de la prévalence de l'allèle hypomorphique dans la population : elle est plus haute au Japon et plus basse en Afrique subsaharienne. En Europe, la prévalence est évaluée à 1 pour 108 000 et en France à 0,6 nouveau cas par million d'habitants

3. Manifestations dermatologiques : (2)

Il s'agit d'une photosensibilité douloureuse couramment appelée « urticaire solaire » : quelques minutes après l'exposition à la lumière solaire surviennent sur les parties découvertes un prurit plus ou moins intense et surtout une sensation de brûlure très vive, suivie d'un érythème discrètement oedémateux (38). L'évolution des lésions est variable, pouvant aller le plus souvent de la régression rapide sans cicatrice au passage à des lésions sclérodermiformes autour des lèvres et un épaissement persistant de la peau avec des plis cutanés profonds. Ces lésions peuvent être obtenues expérimentalement en irradiant la peau avec un faisceau lumineux d'une longueur d'onde voisine de 400 nm (proche du rayonnement ultraviolet [UV]), correspondant à la bande d'absorption lumineuse maximale de la protoporphyrine. Les lésions surviennent le plus souvent chez le sujet dès l'enfance entre 3 et 5 ans ; mais il n'est pas rare de découvrir la maladie chez des sujets adultes présentant une très discrète photosensibilité, voire même au cours d'une exploration familiale systématique. (38)



Figure 14: au cours d'une protoporphyrie erythropoeitique : **Erythème** et brulure cutanée du dos de la main après une brève exposition solaire. (3)



Figure 15: Œdème des mains au cours de protoporphyrémie érythropoïétique (39)



Figure 16: Enfant atteint d'une protoporphyrémie érythropoïétique : Erythème solaire du visage et cicatrices déprimées des joues . (3)

4. Données biologiques (figure 27) (2)

- **Sang**

L'élévation importante (20 à 30 fois la normale) de la PROTO érythrocytaire est le caractère le plus constant de cette maladie ; cette élévation est variable chez le même malade, avec souvent une accentuation notable l'été. Une fluorescence rouge sous UV est décelable dans quelques érythroblastes, mais surtout dans les réticulocytes et dans la fraction la plus jeune des cellules érythrocytaires. L'augmentation de la PROTO érythrocytaire est de 5 à 20 fois supérieure à celle retrouvée dans les deux autres cas d'élévation de la PROTO érythrocytaire (anémie en voie de réparation et saturnisme). De plus, la PROTO accumulée se présente sous forme libre, alors qu'elle forme un complexe avec le zinc dans les autres cas (40).

- **Selles**

Une élévation nette de la PROTO fécale est souvent retrouvée chez ces malades, mais ce caractère n'est pas constant.

- **Urines**

Leur normalité est habituelle. Une élévation de la copropor- phyrinurie devrait faire rechercher systématiquement une complication hépatique.

Porphyrie [OMIM]	Enzyme déficitaire (EC)	Signes cliniques	Anomalies biochimiques chez un enfant symptomatique			
			Urine	Selles	Érythrocytes	Plasma Pic ^a à
Déficit en ALA déshydrase (ADP) [125270]	ALA déshydrase (ALAD ; EC 4.2.1.24)	Crises aiguës neuroviscérales	ALA, Copro III	/	Zn-Proto	/
Porphyrie aiguë intermittente (PAI) [176000]	PBG déaminase (PBGD ; EC 4.3.1.8)	Crises aiguës neuroviscérales	ALA, PBG, Uro III	/	/	615-620
Porphyrie érythropoïétique congénitale ; maladie de Günther (PEC) [606938]	Uroporphyrinogène III synthase (UROS ; EC 4.2.1.75)	Extrême photosensibilité Fragilité cutanée, bulles ± Anémie	Uro I, Copro I	Copro I	Uro I, Copro I	615-620
Porphyrie cutanée (PC) [176100]	Uroporphyrinogène décarboxylase (UROD ; EC 4.1.1.37)	Fragilité cutanée, bulles, hypertrichose	Uro III, Hepta	Isocopro, Hepta ^b	/	615-620
Coproporphyrine héréditaire (CH) [121300]	Coproporphyrinogène oxydase (CPO ; EC 1.3.3.3)	Crises aiguës neuroviscérales isolées (72 % des cas) Fragilité cutanée + bulles isolées (7 %) Mixte (21 %)	ALA, PBG, Copro III	Copro III	/	615-620
Porphyrie variegata (PV) [176200]	Protoporphyrinogène oxydase (PPOX ; EC 1.3.3.4)	Crises aiguës neuroviscérales isolées (20 % des cas) Fragilité cutanée + bulles isolées (59 %) Mixte (21 %)	ALA, PBG, Copro III	Proto IX > Copro	/	624-627
Protoporphyrine érythropoïétique (EPP) [177000]	Ferrochelatase (FECH ; EC 4.99.1.1)	Photoallergie	/	Proto IX	Proto IX-libre	626-634

Figure 17: Principales anomalies cliniques et biochimiques dans les porphyries héréditaires en pédiatrie . (2)

ALA : acide delta-aminolévulinique ; *PBG* : porphobilinogène ; *Uro* : uroporphyrine ; *Copro* : coproporphyrine ; *Proto* : protoporphyrine ; *Isocopro* : isocoproporphyrine ; *I*

ou III : type d'isomères ; *OMIM* : Online Mendelian Inheritance in Man (code MIM).

a Pic d'émission de fluorescence en nm.

b Porphyrine heptacarboxylique.

5. Anomalie enzymatique (2)

La ferrochélatase, dernière enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème, catalysant l'incorporation du fer dans le noyau protoporphyrine, est spécifiquement déficitaire dans cette maladie avec une activité de 30 à 50 % par rapport à la normale, que ce soit dans la moelle osseuse, les lymphocytes, le foie ou les fibroblastes.

La source principale du taux anormal de porphyrine est la moelle osseuse : la protoporphyrine est synthétisée dans les érythroblastes et réticulocytes, puis déversée dans le plasma d'où elle est captée par le foie. Dès lors, les anomalies hépatiques vues chez certains malades peuvent être secondaires à l'accumulation de protoporphyrine d'origine érythrocytaire. L'utilisation de la transplantation pour sauver des malades en insuffisance hépatique terminale a permis de confirmer l'origine médullaire très prédominante (si ce n'est exclusive) de la protoporphyrine en excès dans l'organisme : en effet, ce taux reste chez tous les malades au moins 20 fois supérieur à la normale, malgré l'apport d'un tissu hépatique non enzymatiquement déficitaire. (2)

6. Génétique moléculaire (2)

La protoporphyrine est transmise chez l'homme selon un mode autosomique considéré désormais dans plus de 95 % des cas comme pseudodominant. Si quelques cas homozygotes, de transmission récessive, ont été décrits avec un déficit marqué de la ferrochélatase lymphocytaire (10 % de la normale), rien cliniquement et biochimiquement ne permet de les distinguer des autres cas. La pénétrance de la

maladie est faible, de l'ordre de 10 %. Le marqueur moléculaire de cette pénétrance incomplète vient d'être décrit (41) : la plupart des malades présentent non seulement un gène muté hérité du parent porteur et responsable d'un déficit enzymatique de 50 %, mais aussi un gène normal sous-exprimé reçu du parent sain. Ainsi s'explique l'activité enzymatique presque toujours nettement inférieure à 50 % à la normale chez les patients, tandis que les porteurs asymptomatiques n'ont reçu que le gène délétère. L'hétérogénéité des mutations de l'allèle délétère est très importante, comme dans toutes les autres porphyries. Ceci contraste avec l'unicité du mécanisme moléculaire aboutissant à la sous-expression de l'allèle normal : il s'agit d'un polymorphisme situé dans l'intron 3 du gène de la ferrochélatase (*IVS3-48T/C*) qui module l'activation d'un site cryptique d'épissage. Ce polymorphisme est relativement fréquent dans la population française (10 %). Cette découverte a des conséquences importantes dans le cadre du conseil génétique des familles atteintes car maintenant, il est pratiquement possible de prédire la survenue des signes cliniques dermatologiques chez un sujet porteur, sur la simple analyse de l'allèle normal hérité du parent sain (41).

7. Diagnostic différentiel

Toutes les dermatoses ayant des manifestations aiguës photodéclenchées doivent faire rechercher une pathologie des porphyrines et en particulier une PPE : l'urticaire solaire est la première à discuter, mais il existe également d'autres entités (éruption phototoxique, hydroa vacciniforme, lucite polymorphe, dermatite atopique photosensible, lupus érythémateux). (1)

8. Complication (42)

- **lithiase biliaire** : la protoporphyrine peut cristalliser dans les voies biliaires, donnant des lithiases, des crises d'ictères hépatiques survenant dès l'enfance ;

- **maladie hépatique modérée** : élévation des transaminases, des phosphatases alcalines et des gamma-GT. Des biopsies hépatiques ont montré dans certaines observations des dépôts de protoporphyrines et une fibrose modérée ;

- **détérioration du foie** avec évolution vers une cirrhose fatale en l'absence de transplantation.

9. Évolution

Moins de 2 % des patients ayant des perturbations hépatiques auront une insuffisance hépatique fulminante nécessitant une greffe hépatique (42)

10. Traitement (43)

Limitier l'exposition et améliorer la tolérance solaire constitue le premier volet de la prise en charge de ces patients (crème de protection maximale) : le bêta-carotène administré per os pendant les six mois de luminosité maximale (100 à 300 mg/j) peut exercer un effet positif (50 % des patients) contre les effets de la lumière solaire. Il formerait un complexe avec la PROTO de la peau, empêchant ainsi sa transformation en produit phototoxique. Aucun effet toxique du bêta-carotène n'a été relevé, en particulier pas d'augmentation de la vitamine A. Certains auteurs préconisent de favoriser l'élimination fécale de protoporphyrines par le charbon actif (40 à 50 g/j). Après la puberté, la prise en charge des patients protoporphyriniques repose sur une surveillance biologique régulière des fonctions

hépatiques, notamment cholestatiques. La transplantation hépatique semble actuellement le seul traitement efficace dans les formes avec atteinte sévère du foie. Le chirurgien devra éviter les complications liées aux brûlures profondes peropératoires en utilisant des filtres appropriés (43).

Porphyrie	Type de traitement	Indication	Médicaments
Hépatiques aiguës Porphyrie aiguë intermittente Porphyrie variegata Coproporphyrine héréditaire	Préventif	Ne prescrire que des médicaments autorisés (cf. liste site internet) ; éliminer l'alcool, le tabac, le cannabis ; interdire les régimes hypocaloriques et le jeûne prolongé	
	Spécifique	Réprimer la synthèse d'hème hépatique ; éliminer les médicaments interdits Réhydrater et maintenir des apports caloriques élevés	Hème-arginate, hématine (Normosang®) 2 litres de glucose G5/j NaCl+ KCl en fonction de l'ionogramme
	Symptomatique	Douleur Vomissement/sédation Hypertension/tachycardie Convulsions	Aspirine, dihydrocodéine, péthidine, morphine, diamorphine Promazine, chlorpromazine, cyclizine, ondansétron Propanolol, aténolol, labétalol Risque d'hyponatrémie (SIADH), diazépam (i.v. 10 mg dose unique), clonazépam, sulfate de magnésium
Porphyries à manifestation cutanée	Symptomatique	Limiter les expositions solaires ; appliquer des crèmes de protection maximale	
Porphyrie cutanée	Préventif	Liste de médicaments autorisés (cf. internet) ; éliminer l'alcool, le tabac, le cannabis	
	Spécifique	Déplétion martiale et en uroporphyrines	Cure de 6 saignées de 250 ml, espacées de 10 à 12 jours et/ou chloroquine 125 mg à faible dose 2 fois/semaine jusqu'à rémission
Porphyrie érythropoïétique congénitale	Spécifique	En cas d'anémie hémolytique sévère Restaurer la synthèse d'hème érythroïde	Transfusion Grefe de moelle osseuse
Protoporphyrine érythropoïétique	Spécifique	Améliorer la tolérance solaire Favoriser l'élimination de protoporphyrines dans les selles En cas de défaillance hépatique	Bêta-carotène 100-300 mg/jour Charbon actif 40-50 g/jour Transplantation hépatique

Figure 18:Prise en charge thérapeutique des patients porphyriques. (2)

B. Porphyrurie cutanée tardive

1. Généralité

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est une maladie métabolique liée à un défaut enzymatique hépatique (dans sa forme sporadique) ou hépato-érythrocytaire (dans la forme dite familiale) à expression cutanée dominante. Son incidence semble en augmentation progressive dans les pays occidentaux pour des raisons probablement liées à la fréquence croissante de certains facteurs ou cofacteurs étiologiques, notamment viraux (3).

La rareté relative de l'apparition de troubles cutanés dès l'enfance ou l'adolescence avait fait surnommer cette maladie « porphyrie cutanée tardive ». En fait les anomalies cliniques et biologiques permettent d'individualiser d'une façon indiscutable la porphyrie cutanée sporadique (80 %) que l'on rencontre plutôt chez un sujet d'âge mûr, fréquemment éthylique, et la porphyrie cutanée familiale (20 % des cas) qui peut atteindre les enfants ou les sujets jeunes (des 2 sexes) (40). Enfin, la forme homozygote familiale de l'enfant, la porphyrie hépato-érythropoïétique (HEP), constitue une entité clinique isolée le plus souvent étiquetée à tort « maladie de Günther » (2).

2. Epidémiologie (3)

Peu d'études sont disponibles concernant la fréquence réelle de la PCT chez l'enfant. De plus, certaines études utilisent comme critère diagnostique l'excrétion urinaire de porphyrines, ce qui rend difficile le calcul d'une incidence et surévalue la fréquence de la maladie si celle-ci est définie par la présence de lésions cliniques. Cette dernière définition paraît préférable à celle de maladie « infraclinique » assez floue et variable selon les normes de laboratoires. La PCT semble de répartition mondiale mais avec des prévalences variables selon les pays, allant par exemple de 1/2 000 en Espagne à 1/25 000 aux États-Unis. Ces chiffres sont probablement sous-évalués par absence de diagnostic, notamment dans les formes sporadiques qui peuvent régresser spontanément, et difficilement comparables en raison des différences sur le mode de recueil des données. Les taux d'incidence ne sont en revanche pas disponibles sur de grandes séries. En France, dans la région Languedoc-Roussillon, une étude a permis de recenser 118 nouveaux cas entre 1975 et 1996 (44). Enfin, si l'on tenait compte des chiffres d'excrétion urinaire des porphyrines, la prévalence de la maladie pourrait atteindre 1,24 cas/1 000 habitants à Madrid, ce qui est très supérieur à la fréquence « clinique » (45). Si les chiffres absolus sont sujets à caution, 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 (VIH et surtout hépatite C) pourrait expliquer cette tendance, de même qu'un meilleur recueil de données ou une amélioration du diagnostic.

3. Gène responsable (figure 29) (1)

Dans la majorité des cas, la PCT est une affection sporadique, acquise (PCT de type I), représentant 75 % des PCT, en général liée à une affection hépatique. Lors de PCT familiale (PCT de type II), il s'agit d'une maladie autosomique dominante où plus de 100 mutations du gène *UPg-D* ont été identifiées avec une pénétrance faible, expliquant que beaucoup de patients n'ont pas d'histoire familiale et peuvent apparaître comme ayant une forme sporadique. Les patients asymptomatiques ont une activité enzymatique d'environ 50 %. (1)

Maladie	Enzyme	Gène Symbole	Chromosome	Mutations connues
Protoporphyririe dominante liée à l'X	ALA-S1	<i>ALAS1</i>	3p21.1	0
	ALA-S2	<i>ALAS2</i>	Xp11.2	62
Porphyrie par déficit en ALA-D	ALA-D HK	<i>ALA-D</i>	9q32	12
	ALA-D E	<i>ALA-D</i>	9q32	0
Porphyrie aiguë intermittente	HMB-S HK	<i>HMBS</i>	11q23.3	374
	HMB-S E	<i>HMBS</i>	11q23.3	2
Porphyrie érythropoïétique congénitale	UPg III-S HK	<i>UPg-S</i>	10q26.2	35
	UPg III-S E	<i>UPg-S</i>	10q26.2	4
Porphyrie cutanée tardive	UP-D	<i>UPg-D</i>	1p34.1	109
Porphyrie hépatoérythropoïétique	UPg-D	<i>UPg-D</i>	1p34.1	15
Coproporphyririe héréditaire	CPg III-O	<i>CPg-O</i>	3q12.1	64
Porphyrie variegata	PPg-O	<i>PPg-O</i>	1q23.3	166
Protoporphyririe érythropoïétique	FECH	<i>FECH</i>	18q21.31	138

Figure 19: Porphyrie: enzymes en cause, gène ,localisation chromosomique , et mutations connues .

4. Manifestations cutanées (2)

Une **très grande fragilité de la peau** : le moindre traumatisme (du dos des mains par exemple) est suivi d'un décollement de l'épiderme laissant une surface érodée clairement limitée. L'étude histologique de la peau révèle des anomalies évoquant une altération de la perméabilité des vaisseaux du derme superficiel.

Des vésicules et des bulles plus ou moins nombreuses, souvent douloureuses, surviennent sans cause déclenchante évidente ; leur diamètre varie de 0,5 cm à 3 cm. Elles cicatrisent lentement (2 à 4 semaines), laissant des cicatrices souvent hyperpigmentées. **Des microkystes blanchâtres** « miliaires » sont souvent visibles dans les mêmes régions (essentiellement le dos des mains).

Une **hypertrichose** prédominant sur la face (région malaire, front, zone périorbitaire) et une **hyperpigmentation** sont particulièrement frappantes chez les enfants ayant habituellement le teint clair.

La constatation d'urines foncées (rouge-brun) associée à ces manifestations cutanées permet le plus souvent d'évoquer le diagnostic. (2)

5. Facteurs étiologiques (1)

De multiples facteurs extrinsèques interviennent en se combinant, ayant pour action de diminuer l'activité de l'UPg-D jusqu'à un seuil où l'accumulation des métabolites entraînera les manifestations cliniques. Les facteurs classiques incriminés sont l'alcool, les hormones d'origine exogène, la surcharge ferrique, l'hépatite C et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

•**alcool** : c'est un facteur exogène constaté chez 30 à 90 % des patients, mais la PCT n'est pas une complication classique de l'alcoolisme ; seuls 2 % des alcooliques ayant une cirrhose ont une PCT. L'alcool augmente l'absorption du fer, libère le fer de sa protéine de liaison, stimule l'ALA-Set inhibe UPg-D. Elle favorise ainsi la production d'ERO ;

•**hormones** : la PCT peut se révéler pendant la grossesse, s'aggraver pendant le premier trimestre de la grossesse, et s'améliorer après la délivrance. Les estrogènes augmentent le stockage du fer et la progestérone induit l'activité de l'ALA-S. La contraception orale oestroprogestative peut induire une PCT ;

•**fer et hémochromatose (46)** : 60 à 70 % des patients ayant une PCT ont une surcharge martiale. Le fer catalyse la formation d'ERO et augmente l'oxydation d'UPg en uroporphyrine (UPn) qui ne peut réintégrer le cycle de la biosynthèse de l'hème. Le fer peut induire la formation de produits non porphyriniques provenant de l'oxydation de l'UPg et inhibant l'UPg-D. L'excès martial, l'hémochromatose et la mutation du gène HFE sont associés à une augmentation de l'incidence de PCT. La prévalence des deux allèles d'HFE varie en fonction des régions. La mutation H63D agit de façon synergique avec le virus de l'hépatite C pour causer la PCT alors que la mutation C282Y prédispose à la PCT de façon indépendante. En conclusion, si un taux de ferritinémie très élevé fera rechercher une hémochromatose devant une PCT, cette recherche ne doit pas être systématique ; de même, en l'absence de signe clinique de PCT, il n'y a pas lieu d'effectuer un dosage des porphyrines chez un patient ayant une hémochromatose ;

•**virus de l'hépatite C (VHC)** : alors qu'une faible proportion de patients ayant une hépatite C a une PCT, un pourcentage significatif de patients avec PCT ont une infection à VHC ; il n'est pas établi si ces deux affections ont des facteurs de prédisposition commune ou si le VHC contribue au développement de la PCT. Les patients avec VHC ont cinq fois plus de risques d'avoir une PCT sporadique qu'une PCT familiale. Trente à 40 % des patients ayant un VHC ont une sidérémie élevée, et les patients avec une mutation HFE ont généralement une infection à VHC plus sévère que ceux sans cette mutation. La surcharge en fer aggrave le VHC avec une influence synergique sur la PCT. Le virus est responsable d'une augmentation des ERO ; il peut réduire par l'agression de l'hépatocyte le taux d'UPg-D, altérer le cytochrome P450, et augmenter la production d'inhibiteur de l'UPg-D. Une méta-analyse sur 1164 patients montre une prévalence de 50 % de VHC dans la PCT. Une étude cas-contrôle et une méta-analyse trouvent que les patients avec PCT en France et dans l'Europe du Sud ont 64 fois plus de risques d'avoir un VHC que les patients sans PCT ; (47)

•**infection VIH** : l'infection VIH est associée avec des altérations des porphyrines et des hépatocytes, avec une augmentation des oxydations du cytochrome et du taux d'estrogènes, ces différents facteurs prédisposant à la PCT ; le virus entraîne en cas d'infection concomitante hépatite C une augmentation de la charge virale VHC ;

•**cytochrome P450** : les enzymes du cytochrome P450 métabolisent l'alcool, des médicaments, des hormones et d'autres produits dont l'oxydation de l'UPg. De plus, CYP1A2, P450 et des ERO favorisent la conversion d'UPg en uroporphométhane, inhibiteur compétitif de l'UPg-D dans les hépatocytes (48);

•**médicaments et produits chimiques** : des symptômes identiques à ceux de la PCT ont été rapportés après exposition à l'hexachlorobenzène, qui, activé par le cytochrome P450, inhibe l'UPg-D. Griséofulvine, sulfonamide, barbituriques, statines et hydantoïnes sont des médicaments pouvant être associés à l'apparition d'une PCT. Il a été rapporté récemment la survenue d'une PCT chez un enfant de 8 ans sous chimiothérapie pour une leucémie lymphoblastique (49) .

Hormones
Œstrogènes et progestatifs
Androgènes
Hypnotiques
Barbituriques
Carbamates
Glutéthimide
Analgésiques-antipyrétiques
Phénacétine et dérivés
Amidopyrine et dérivés
Phénylbutazone
Anticonvulsivants
Hydantoïnes
Oxazolidines diones
Antibiotiques et antiseptiques
Chloramphénicol
Isoniazide
Griséfuline
Sulfamides
Psychoanaleptiques
Imipramine
Chlordiazepoxide
Autres
Vitamine K
Métaux (fer, plomb, mercure)
Alpha-méthyl dopa
Aniline et dérivés
Quinine et quinidine

Figure 20: Médicaments inducteurs ou aggravants la PCT.

Autres facteurs étiologiques :

- **25 % des patients ayant une PCT ont un diabète ;**
- **chez l'insuffisant rénal dialysé**, la diminution de la production d'érythropoïétine et la « downregulation » de l'érythropoïèse contribuent à l'apparition d'une PCT en augmentant la concentration tissulaire de fer. Le traitement par érythropoïétine améliore la PCT dans ces cas.
- **l'hépatocarcinome** peut être associé à une PCT avec disparition de celle-ci lors du traitement du carcinome ; il n'existe pas de surrisque évident de développer un hépatocarcinome lors de PCT, contrairement aux études lors de PAI, CPH et PV (50).

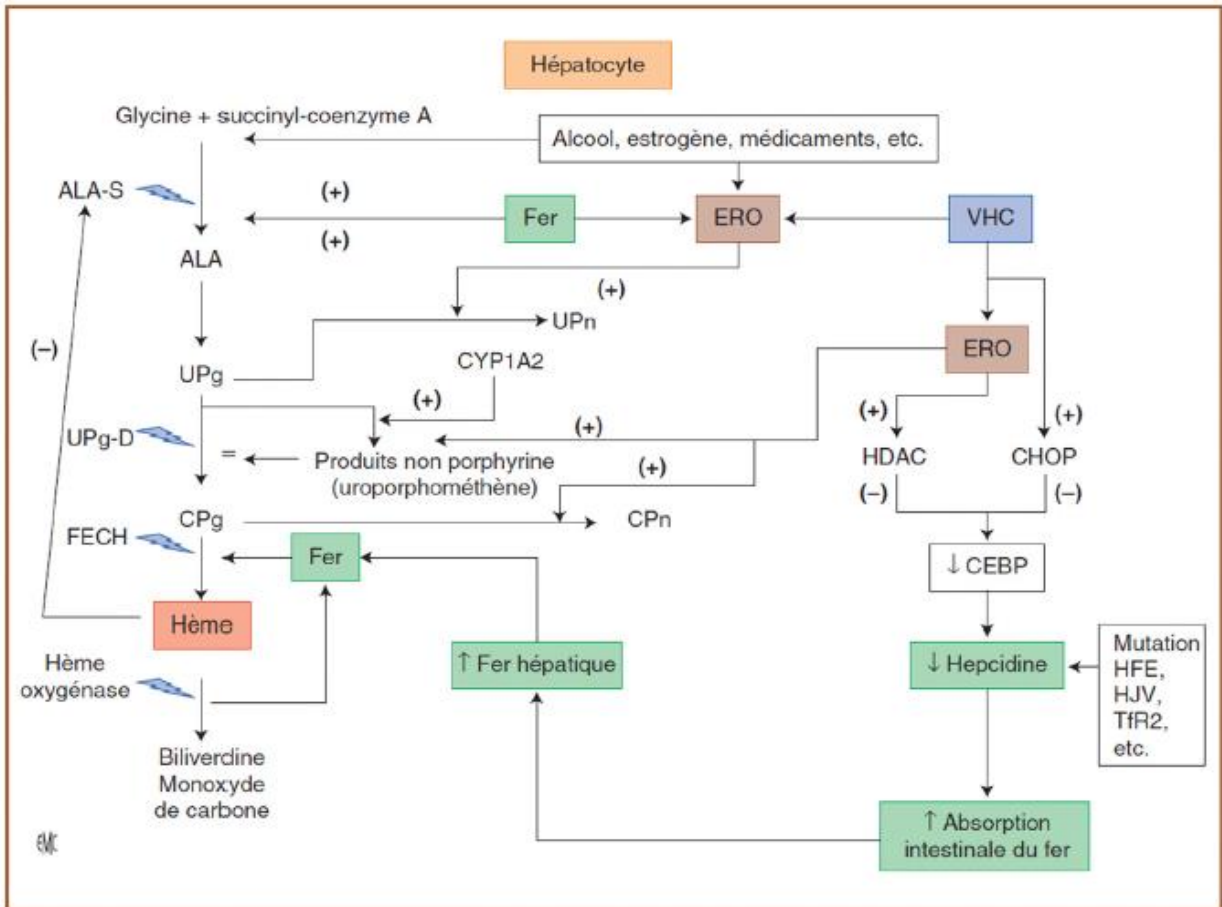


Figure 21:Pathogenèse de la porphyrie cutanée tardive (46).

*ERO : espèces réactives de l'oxygène ; HDAC : histone déacétylase, CHOP : C/EBP homology protein ;
 ALA : acide _aminolévulinique ; ALA-S : ALA-synthétase ; FECH : ferrochélatase ; UPg :
 uroporphyrinogène ; UPg-D : uroporphyrinogène-décarboxylase ; CPg : coproporphyrinogène ; UPn :
 uroporphyrine ; CPn : coproporphyrine ; VHC : virus del'hépatite C.*

6. Anomalies biologiques de la porphyrie cutanée (2)

(figure 27)

- **Urines**

On note essentiellement une importante excrétion d'uroporphyrine (URO), plus modérée de coproporphyrine (COPRO). Les précurseurs ne sont habituellement pas augmentés. L'étude chromatographique montre que si le dérivé heptacarboxylique de l'URO augmente souvent aussi, les dérivés hexacarboxyliques et pentacarboxyliques le sont plus discrètement.

- **Selles**

La COPRO fécale est parfois élevée (en particulier pendant les phases de rémission), l'URO plus rarement (dérivé heptacarboxylique surtout). La fraction « COPRO » est elle-même composée non seulement de COPRO, mais aussi de dérivés tétracarboxyliques presque spécifiques de cette maladie, notamment l'isocoproporphyrine. Il convient de noter aussi la quasi-absence de protoporphyrine dans les selles.

- **Sang**

La concentration des porphyrines est normale dans les globules rouges et l'analyse des porphyrines plasmatiques retrouve un pic de fluorescence vers 620 nm. Il faut insister enfin sur les altérations du métabolisme du fer chez ces malades : fer sérique élevé, hyperferritinémie, stock hépatique augmenté ; on constate 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.

- **Génétique**

La mutation C282Y du gène *HFE*, responsable de l'hémochromatose de type I, a été retrouvée dans différentes populations anglo-saxonnes chez les sujets atteints d'une porphyrie cutanée avec une fréquence plus grande que dans la population normale ; en revanche, la mutation H63D ne semble pas impliquée. En France et dans de nombreux autres pays, l'association porphyrie cutanée-mutation C282Y, même si elle doit être recherchée systématiquement, demeure inconstante (51).

7. Anomalie enzymatique et génétique spécifique (2)

Il a été démontré que les deux types de porphyries cutanées (sporadique et familiale) peuvent être distingués par l'étude de l'UROdécarboxylase érythrocytaire : tandis que dans le *type familial* on trouve un déficit de 50 % non seulement chez les malades, mais aussi chez les « porteurs » asymptomatiques de leur famille, cette enzyme érythrocytaire a une activité normale dans le *type sporadique*. Dans ce dernier type, on trouve un déficit uniquement localisé dans les cellules hépatiques. Ce déficit localisé est probablement secondaire car il a été démontré que, sous traitement ferriprive par exemple, on assistait au retour à la normale de l'activité de l'URO décarboxylase hépatique. On s'oriente donc vers l'hypothèse d'un déficit enzymatique secondaire à des anomalies primaires encore inconnues, probablement en rapport avec des anomalies du métabolisme du fer. Cette hypothèse est encore renforcée par les descriptions récentes de plusieurs cas familiaux de porphyries cutanées classées de *type sporadique* (52). Dans la porphyrie cutanée familiale, la transmission est autosomique et dominante. La

pénétrance est remarquablement faible, mais le dosage de l'activité URO décarboxylase érythrocytaire et la recherche des mutations du gène codant pour cette enzyme permet une détection aisée des « porteurs ».

8. Diagnostic différentiel (1)

• **La pseudo-porphyrurie cutanée** (53) (54) : l'aspect clinique et l'étude histopathologique des prélèvements cutanés sont identiques à la PCT, mais l'activité de l'UPg-D est normale. Ce tableau clinique a été décrit lors de séances de bronzage par UV et est observé chez 12 à 18 % des patients insuffisants rénaux hémodialysés (moindre fréquence si dialyse péritonéale) ; lors de l'insuffisance rénale, le mécanisme est mal connu mais il s'agit probablement de la conséquence de l'accumulation dans les tissus de complexes hémoprexine-porphyrines ou albumine-porphyrines, de haut poids moléculaire, non dialysables. La distinction avec une authentique PCT chez un dialysé est difficile sur l'étude des urines et peut nécessiter le dosage plasmatique d'Upn et des porphyrines heptacarboxylées ainsi que le dosage dans les selles des isocoproporphyrines. La pseudo-PCT a également été observée chez des patients prenant des médicaments phototoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide nalidixique, tétracyclines, voriconazole, diurétiques sulfamidés, rétinoïdes, dapsone, ciclosporine, finastéride, mésylate d'imatinib, etc.) et plus récemment lors de la prise de feuilles de plantes riches en chlorophylle] (55), de traitement par sunitinib (56) et imatinib] (57). Le traitement repose sur l'arrêt des médicaments photo sensibilisants et la photoprotection ; lors de l'insuffisance rénale, la pseudo-PCT a pu être traitée par le N-acétylcystéine, précurseur du glutathion ayant des propriétés antioxydantes.

•**L'épidermolyse bulleuse acquise** : il s'agit d'une dermato-se bulleuse auto-immune dont la présentation clinique peut être proche de la PCT (fragilité cutanée, grains de milium, bulles sérohématiques). L'étude histopathologique cutanée avec IFD, la recherche d'anticorps circulants et l'étude en immunofluorescence permettent le diagnostic.

•**Les autres porphyries** : les caractéristiques biologiques et la présentation clinique de la PV et de la PPE permettent la distinction.

9. Evolution. (2)

L'évolution de cette porphyrie est habituellement favorable chez l'enfant, à condition de supprimer la cause déclenchante éventuelle et de mettre en place un traitement approprié. La fréquence des hépatites dans les facteurs déclenchant les poussées de porphyrie cutanée rend nécessaire la prescription sérologique systématique devant tout sujet atteint ; l'hépatite C est souvent responsable de rechutes lorsque les causes habituelles ont été écartées (alcool, médicaments). Cependant, certaines complications peuvent survenir à l'âge adulte, surtout si le sujet développe un oenolisme : outre l'accentuation des troubles cutanés, on a aussi signalé chez ces malades une augmentation relative de la fréquence des hépatomes, du lupus érythémateux, de la sclérodermie presque toujours localisée (face, cou, mains, thorax) et du diabète. Enfin, des syndromes de type « porphyrie cutanée » secondaires à des tumeurs hépatiques ou extra-hépatiques, et dont le mécanisme reste obscur, peuvent survenir. Il en est de même pour la « pseudo- » porphyrie cutanée des enfants dialysés pour une sévère insuffisance rénale. (2)

10. Traitement (2)

• Mesures d'évictions :

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

Elles comprennent l'éviction des toxiques déclenchants ou des médicaments inducteurs et arrêt d'une éventuelle intoxication éthylique. La contraception oesoprogestative doit être contre indiquée chez la femme et l'apport de fer doit être évité .

La photoprotection est nécessaire, avec utilisation quotidienne et systématique d'écrans solaires anti-UVA

• **Le traitement étiopathogénique** actuel de la porphyrie cutanée est variable selon les écoles :

- les uns pratiquent une série de saignées (6 saignées de 250 à 300 ml chez l'adolescent, réparties sur 2 mois sont en règle générale suffisantes), que le fer sérique soit élevé ou non :
- les autres préfèrent prescrire de très faibles doses de chloroquine pendant 4 à 6 mois (en règle 2 fois 100 mg par semaine).

Dans les deux cas, une très nette amélioration clinique est obtenue après 3 à 4 mois. Il suffit de vérifier l'amélioration biologique par un contrôle régulier (tous les 3 mois par exemple) de l'URO urinaire et du bilan martial (43).

C. La porphyrie hépato-érythropoïétique PHE :

1. Généralité

Décrite pour la première fois en 1969 par Pinol-Aguade. La porphyrie hépatoérythropoïétique(PHE), est une porphyrie autosomique récessive extrêmement rare due à un déficit sévère de l'activité de l'uroporphyrogène decarboxylase (UROD) inférieure à 5% 94 (58),conséquence d'une atteinte homozygote ou hétérozygote composite(mutations UROD bialléliques) du gène de l'UROD à la différence des mutations hétérozygotes responsables de la forme familiale des porphyries cutanées tardives (59). La PHE est une porphyrie a prédominance hépatique mais entraîne aussi une accumulation de porphyrines dans de nombreux tissus, y compris les globules rouges, les porphyrines accumulées sont essentiellement : l'Uroporphyrine, l'hepatocarboxyl porphyrine, et l'isocoproporphyrine (60).

2. Épidémiologie

Environ 100 cas ont été rapportés dans la littérature ; la fréquence peut seulement être déduite de celle de la PCT familiale évaluée à 1 pour 20 000. (61)

3. Manifestations dermatologiques

Trente cas de porphyries cutanées homozygotes ou hétéro-zygotes composites affectant 24 familles ont été rapportés. Cliniquement, il s'agit de très jeunes enfants, avec un âge de début en général avant 2 ans, qui présentent des signes cliniques dermatologiques évocateurs de la porphyrie cutanée : fragilité, lésions photosensibles érosives, bulles, hypertrichose et pigmentation. La surinfection

secondaire des zones érosives et bulleuses peut conduire à des délabrements sévères voire à des amputations phalangiennes. De plus, une anémie hémolytique plus ou moins marquée peut enrichir ce tableau clinique, ce qui rend très difficile le diagnostic différentiel avec maladie de Günther. En revanche, l'érythrodontie est en général absente. (2)

4. Gène responsable (61)

C'est une affection autosomique récessive, due à des mutations homoallélique ou hétéroallélique pour le gène *UPg-D* situé en 1p34.1. Elle est considérée comme la forme homozygote de la PCT familiale. Il y a 15 mutations différentes de l'*UPg-D* qui ont été identifiées.(figure 29)

5. Anomalies biologiques

La biologie permet ce diagnostic différentiel. En effet, les anomalies d'excrétion des porphyrines évoquent une porphyrie cutanée avec une excrétion massive de dérivés de porphyrines 7-carboxylées et d'uroporphyrines isomère III. L'effondrement de l'activité UROdécarboxylase à moins de 10 %, tandis que les parents ont 50 % de l'activité normale, permet d'établir le diagnostic. À ce jour 15 mutations différentes du gène *urodécarboxylase* ont été décrites chez 22 patients homozygotes avec une prévalence élevée de la mutation G281E, tandis que dans la forme hétérozygote familiale de porphyrie cutanée, 40 mutations différentes ont été retrouvées. La prise en charge thérapeutique de l'HEP dépend de la sévérité de l'atteinte. Les précautions d'usage limitant l'exposition photosensible sont de rigueur. La prise orale de charbon activé ou de cholestyramine peut diminuer l'accumulation de porphyrines plasmatiques et cutanées en piégeant le cycle entérohépatique, mais cette indication demeure discutée. (2)

6. Traitement

Le traitement de l'HEP par des saignées se révèle en général inefficace en raison de l'absence de surcharge martiale associée et le recours à de faibles doses de chloroquine peut améliorer l'état de certains patients. Les rares formes hématologiques présentant une anémie non hémolytique ont été traitées avec succès par l'érythropoïétine. La transplantation médullaire n'est en général pas indiquée car le foie semble être la principale source de production des porphyrines. Le transfert de gènes avec vecteurs rétroviraux a permis de corriger in vitro le déficit sur des lignées cellulaires, ce qui constitue une première étape vers la thérapie génique. (2)

D. La porphyrie érythropoïétique congénitale

1. Généralités:

La porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC) aussi connue comme la maladie de Günther, est la plus grave des porphyries cutanées (62), Il s'agit d'une maladie autosomique récessive rare avec seulement 280 cas rapportés dans la littérature (63), résultant de l'activité inefficace remarquable d'uroporphyrinogène III synthase (UROS), la quatrième enzyme de la voie de biosynthèse de l'hème dont le gène est sur le chromosome 10q25.2-26.3 (64) due à des mutations de perte de fonction (LOF) de ce gène, dont sept ont été découvertes dernièrement (63), ou due à des mutation du gène GATA1 (65). Il en résulte une surproduction des isomères de porphyrine non physiologiques et pathogènes, l'uroporphyrine I et la coproporphyrine I, sa prévalence est estimée à 1 ou moins/million (65). Dans la PEC le patient se plaint de photosensibilité en raison de niveaux élevés d'uroporphyrine dans la peau qui est photo-actif, l'Uroporphyrines montrent une forte fluorescence rouge sous la lumière UV (66).

La PEC, décrite pour la première fois en 1874 chez un patient présentant des lésions cutanées en zones photo exposées, des urines rouges et une anémie, a été identifiée comme porphyrie par Günther en 1911 . (67)- (68)

2. Épidémiologie

C'est une affection rare dont 280 cas ont été rapportés avec peut-être une fréquence plus importante en Inde. (64)

3. Gène responsable

Le gène *UPg-S* est sur le chromosome 10q25.2-26.3. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive due à un déficit marqué mais non total de l'activité de l'uroporphyrinogène III-synthétase (UPg III-S), entraînant une accumulation des isomères d'UP I et de CP I dans tous les tissus. L'UPg 1, dérivé de la cyclisation non enzymatique du substrat hydroxyméthylbilane, est métabolisé par l'UPg III-D en coproporphyrinogène 1 (69).

4. La physiopathologie : (65) (70)

L'UROS est la quatrième enzyme de la voie de biosynthèse d'hème, c'est un monomère de poids moléculaire de 29 KDa qui cyclise l'hydroxyméthylbilane(HMB) pour former l'uroporphyrinogène III, une fraction d'HMB échappe à cette action enzymatique, donnant l'uroporphyrinogène I par conversion non enzymatique (figure.59), cette dernière peut être décarboxylé par action d'UROD formant l'hepta- /hexa- / et pentacarboxyle-porphyrinogène I et finalement la coproporphyrinogène I, la réaction est bloquée à ce stade car la coproporphyrinogène-oxydase est spécifique de l'isomère III. Dans les conditions physiologique il y a formation de petite quantité d'uroporphyrinogène I, car l'activité UROS est plus haute que les autres enzymes de la voie ce qui favorise la prédominance de la synthèse de l'uroporphyrinogène III. Le déficit de l'activité UROS conduit à l'accumulation de son substrat HMB dont la plupart est converti par voie non enzymatique à l'uroporphyrinogène I puis en coproporphyrinogène I, la réaction se bloque ici conduisant à l'accumulation de grande quantité de copro et d'uroporphyrinogène I subissant une auto-oxydation donnant l'uroporphyrine I (UROI) et la coproporphyrine I(COPROI) ; les porphyrines accumulées dans la

moelle osseuse où une production ininterrompue d'hème est nécessaire pour produire de l'hémoglobine, sont ensuite libérées à partir des cellules vers le plasma par hémolyse ou diffusion, déposées dans différents tissus, principalement dans la peau et les os et excrétées en grande quantité dans l'urine (à la fois l'uro- et la coproporphyrine) et par la voie hépatobiliaire dans les matières fécales, la surcharge se trouve également dans la rate, suite au taux élevé de destruction des globules rouges, dans une moindre mesure, les porphyrines s'accumulent également dans le foie, ces porphyrines agissent comme photo-sensibilisants absorbent de l'énergie ultraviolette et visible et passent à un état excité supérieur, développent ainsi des effets cytotoxiques. elles montrent un pic d'absorption majeur, en particulier entre 400 et 410 nm, avec quatre bandes d'absorption supplémentaires de faible intensité comprise entre 500 et 700 nm. C'est une anomalie congénitale provoquée par une déficience, bien que pas une absence complète d'activité de l'enzyme cytosolique UROS : <1 à ~ 10% de la normale, la gravité du PEC dépend en général de l'activité enzymatique résiduelle pour chaque patient particulier, les phénotypes sévères sont associées à <5% d'activité restante d'UROS, tandis que les patients atteints d'autant que 5 à 10% restants d'activité enzymatique ont des phénotypes légers à modérés(34) (60) ; l'anémie, la surcharge en fer et la mutation gain de fonction du gène ALAS2 couplées à une activité UROS défectueuse peuvent entraîner une augmentation supplémentaire de l'uroporphyrinogène I, accumulation de coproporphyrinogène I et donc aggravation du phénotype PEC.

Plus ou moins le développement rapide de la réaction cutanée dépend de la

distribution intracellulaire des porphyrines accumulées, qui à son tour est fonction de leurs propriétés physico-chimiques, les porphyrines hydrophiles : uroporphyrine I et coproporphyrine I, principalement accumulées dans la PEC , sont plus efficaces pour attaquer des cibles cytoplasmiques (71), au lieu des mitochondries et d'autres structures cellulaires riches en lipides, ce qui provoque une réaction photo-toxique retardée, en raison de la latence et le développement insidieux de la réaction.

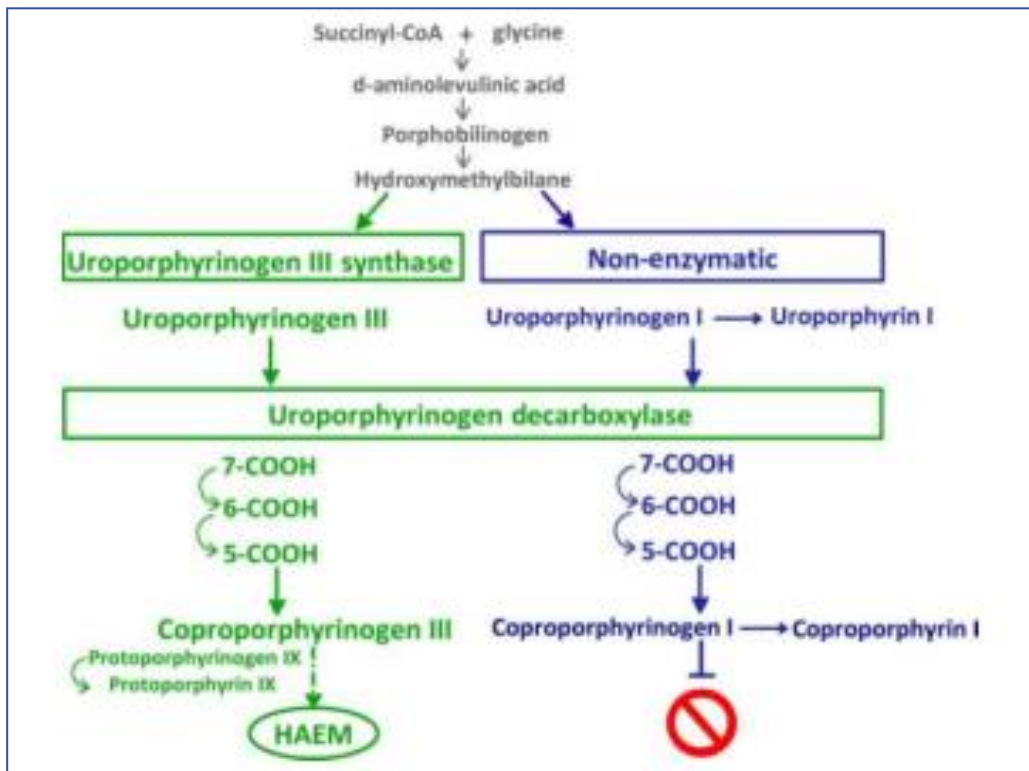


Figure 22: La voie de biosynthèse de l'hème à partir de hydroxyméthylbilan (65)

Les flèches vertes indiquent les enzymes physiologiques et intermédiaires de la voie. Les flèches bleues indiquent la conversion non enzymatique à uroporphyrinogen I. uroporphyrinogène decarboxylase catalyse les deux isoformes d'uroporphyrinogen à coproporphyrinogène ultérieure 7-, 6 et 5-COOH représentant la hepta-, hexa- et pentacarboxylporphyrin intermédiaires, respectivement. Comme la prochaine enzyme oxydase, la coproporphyrinogène, est seulement spécifique pour l'isomère III, coproporphyrinogène I est non catalysée plus loin.

5. L'histopathologie :

Des échantillons de peau peuvent démontrer des bulles sub-épidermiques (similaire au PCT), avec des cicatrices et hyalinisations du tissu conjonctif, présence des matériaux PAS positive dans l'espace péri-vasculaire de la peau et le foie (60). L'accumulation des porphyrines en excès se fait dans les réticulocytes et les érythrocytes, un échantillon de sang périphérique a montré de nombreuses inclusions pourpre-violet, minces, en forme d'aiguille droite ou légèrement courbée, essentiellement alignées dans une orientation radiale dans les globules rouges sous forme d'inclusions , ces dernières ont montré une fluorescence et étaient négatives à la coloration Perls (72).

6. Manifestations dermatologiques (2)

Les premières expositions au soleil font apparaître une **éruption bulleuse et érosive de photosensibilisation**. Cette éruption est caractéristique par sa topographie (parties découvertes) et son aspect : les bulles, le plus souvent de la taille d'une lentille, contiennent une sérosité claire, rarement hémorragique. Après

5 à 7 jours, les bulles se dessèchent et sont remplacées par une croûte noirâtre. Plusieurs semaines peuvent s'écouler avant la chute de la croûte, qui laisse une cicatrice souvent creusante et pigmentée, parfois au contraire blanchâtre. Les bulles apparaissent par poussées, avec coexistence d'éléments d'âges différents. Il est souvent difficile d'éviter une surinfection des bulles qui, outre son retentissement sur l'état général de l'enfant, peut entraîner des ulcérations déformantes, des pertes de substance aboutissant à des mutilations plus ou moins importantes touchant surtout l'extrémité des doigts et les oreilles, mais aussi le nez et les paupières. Les placards d'alopécie, les cicatrices chéloïdes et la sclérodermie des extrémités ne sont pas rares.

Cette éruption bulleuse est généralement associée aux éléments suivants :

- **une hypertrichose** (comparable au lanugo) prédominant sur la face et parfois les extrémités ;
- **une érythrodontie**, frappant la première dentition (l'aspect des dents, plus noires que rouges, désole particulièrement les parents) : il faut éviter de faire le test de fluorescence classique (les dents sous lumière ultraviolette, émettent une fluorescence rouge intense) car il déclenche automatiquement une violente éruption bulleuse sur la face ;
- **une pigmentation brune de la peau** sur les régions découvertes ;

- **une hépatomégalie, une splénomégalie**, conséquences de l'hémolyse chronique dont l'importance et la date d'appari- tion sont très variables, *des lésions oculaires* (bulles sur la conjonctive, la cornée, les paupières) avec parfois des séquel- les fonctionnelles graves, *des lésions osseuses* (fracture des os longs) probablement en rapport avec l'expansion médullaire et une hyperactivité ostéoclastique.

La gravité de cette maladie était autrefois surtout liée à deux facteurs : la surinfection des lésions cutanées et la survenue imprévisible d'une anémie aiguë par hémolyse. Si, grâce aux anti-infectieux locaux et généraux la surinfection cutanée a perdu de sa gravité, il n'en va pas de même pour les poussées hémolytiques : l'âge de leur apparition et leur fréquence sont variables, elles sont souvent précoces (première enfance) et peuvent se répéter pendant les premiers mois pour disparaître parfois pendant plusieurs années. (2)



Figure 23: un nourrisson atteint de porphyrie érythropoeitique congénitale :Lésions
crouteuses post bulleuses du visage et des doigts malgré éviction solaire. (73)



Figure 24: Etat sclérodermique mutilant des mains et du visage et hypertrichose au cours de porphyrie érythropoeitique congénitale (3)



Figure 25: Onycholyse et érythrodontie chez un nourrisson (73)

7. Le diagnostic . (2)

a. Données biochimiques et hématologiques

• Urines

Tandis que les précurseurs ALA et PBG sont normaux, l'URO et la COPRO sont très élevées (on note également une discrète élévation des porphyrines à 3, 5, 6 et 7-COOH). Ces porphyrines sont essentiellement du type isomérique I (90 à 98 %), bien qu'en valeur absolue, on constate souvent une augmentation discrète du type III.

• Autres milieux

Le même type d'anomalies est constaté dans les autres milieux (selles, plasma). Dans les globules rouges, on constate également une élévation importante de l'URO (isomère I), plus discrète de la COPRO (isomère I). La PROTO est à un taux rarement plus élevé que dans les anémies hémolytiques habituelles. Toutes ces anomalies subissent des variations saisonnières (renforcement en été), voire journalières (74).

Il est assez fréquent de constater chez ces malades une hémolyse chronique intermittente entraînant une anémie normochrome avec augmentation du taux des réticulocytes et des érythroblastes circulants.

Dans la moelle osseuse, l'anomalie majeure est la constatation sous UV de la fluorescence rouge intense des globules rouges nucléés, un peu moins marquée dans les réticulocytes.

Les érythroblastes fluorescents présentent des anomalies morphologiques à type d'inclusions nucléaires plus ou moins nombreuses, colorées en noir par la benzidine et fluorescentes sous UV. Dans leur cytoplasme, on observe une vacuolisation et la présence de granulations basophiles, de granites ferreux et de cristaux de porphyrines en forme d'aiguilles.

b. Anomalie enzymatique

Il existe en fait chez ces malades un déficit important (au moins 90 %) en URO III synthétase, ce qui rend logique l'élévation très grande du taux des isomères du type I. Ce déficit serait compensé par une augmentation du flux métabolique sur cette voie et par un allongement du temps de maturation des cellules érythrocytaires, d'où le maintien d'un taux subnormal d'hémoglobine. (2)

c. Génétique moléculaire (75)

Rappelons que la porphyrie érythropoïétique congénitale ou maladie de Günther est, avec le déficit en ALA déshydrase, la seule porphyrie de transmission récessive et autosomique. On a décrit chez les parents hétérozygotes (cliniquement toujours normaux) un taux intermédiaire d'activité URO III synthétase et une discrète augmentation des porphyrines érythrocytaires. L'étude des porphyrines du liquide amniotique et la mesure de l'activité de l'URO III synthétase des cellules amniotiques permettent actuellement d'établir un diagnostic prénatal de cette maladie. En cas de fœtus atteint, le liquide amniotique est très riche en URO I et l'activité de l'URO III synthétase des cellules amniotiques est effondrée. La recherche d'une ou des deux mutations peut également être effectuée. Il faut signaler que la plupart des malades sont des hétérozygotes composites (porteurs d'une mutation différente sur chaque allèle), à l'exception bien sûr des malades

issus de parents apparentés, qui sont de « vrais » homozygotes. Il semble exister une certaine corrélation entre le type de la mutation (génotype) et la gravité de la maladie (phénotype) : par exemple, les malades homoalléliques pour la mutation C73R ont une forme très sévère de la maladie, en revanche certains malades hétéroalléliques semblent moins sévèrement atteints. Quelques cas de maladie de Günther d'apparition tardive (âge adulte) ont aussi été décrits (75)

8. Le diagnostic différentiel :

- **Hydroa vacciniforme** : dosage normal des porphyrines.
- **PCT familiale précoce.**
- **Porphyrie hépatoérythrocytaire PHE** : absence d'érythrodontie, d'hémolyse, absence de fluorescence en lumière de Wood des hématies, dans la PEC il y a une augmentation des uro et coproporphyrines urinaires avec surtout les isomères I, une augmentation des porphyrines sanguines et une activité UROD normale, alors que la PHE a une augmentation des isocoproporphyrines fécales.

9. Évolution (43)

Le pronostic de la maladie est déterminé par l'évolution des lésions cutanées et par l'importance du retentissement hématologique ; il peut être amélioré par les soins cutanés et l'antibiothérapie afin de limiter d'une façon efficace les surinfections. Il faut savoir détecter une poussée hémolytique, mais cet accident reste souvent limité et ce n'est qu'exceptionnellement que son intensité et sa fréquence amènent à pratiquer des transfusions répétées et/ou une splénectomie. En restaurant la synthèse d'hème érythroïde et en supprimant la production médullaire de porphyrines. (43)

10. Traitement et prévention (76)

Chez ces malades la prévention est essentielle, elle porte sur une photoprotection rigoureuse mais elle doit porter également sur la prévention des traumatismes notamment par le port de gants, la prévention des infections cutanées, les soins dentaires et la surveillance oculaire.

Le seul traitement corrigeant le déficit enzymatique en uroporphyrinogène III synthase est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), provenant de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang de cordon placentaire (77) (78) (79)- (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87). La réalisation d'une allogreffe de CSH implique l'administration d'un conditionnement myéloablatif préalable qui permet l'immunosuppression de l'hôte en assurant la vacuité médullaire nécessaire à la prévention du rejet de greffe.

Patient	Âge lors de la greffe	Sexe	Type de greffe	Évolution	Recul après la greffe
1	10 ans	F	Moelle osseuse (fratrie)	Décès	11 mois
2	4 ans	F	Sang de cordon sang de cordon	Infection CMV Guérison	14 ans
3	22 mois	F	Moelle osseuse (fratrie)	Guérison	14 ans
4	30 mois	F	Moelle osseuse (fratrie)	Guérison	14 ans
5	18 mois	F	Moelle osseuse (fratrie)	Guérison	14 ans
6	11 ans	M	Moelle osseuse	Décès	10 jours
7	23 mois	M	Moelle osseuse (fratrie)	Septicémie Guérison	> 3 ans
8	23 mois	F	Moelle osseuse (non apparenté)	Guérison	> 2 ans
9	22 mois	F	Moelle osseuse (père et mère)	Guérison	12 ans
10	24 mois	F	Moelle osseuse (père et mère)	Guérison	12 ans
11	4 ans	M	Moelle osseuse (non apparenté)	Infection CMV Guérison	9 ans
12	2 ans	F	Moelle osseuse (non apparenté)	Guérison	7 ans
13	7 ans	F	Moelle osseuse (fratrie)	Guérison GVHD chronique	6 ans
14	12 ans	M	Moelle osseuse (non apparenté)	Guérison	9 ans
15 ^a	18 mois	F	Moelle osseuse (non apparenté)	Guérison	25 mois

Figure 26: patients atteints d'une maladie de Gunther, traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques.

E. Porphyririe variegata (porphyrie mixte ou protocoproporphyririe)

1. Généralités :

La PV est une forme rare de porphyrie hépatique aigue avec une prévalence de 0,5 à 2 pour 100 000, plus fréquente en Afrique du Sud (1/300) (88), a transmission héréditaire autosomique dominante, de pénétrance faible (89), elle est due à un défaut de la Protoporphyrinogène oxidase (PPOX), localisée dans la membrane mitochondriale, due à des mutations dans le gène PPOX (34) dont plus de 150 ont été rapportées (62), associé à une activation de l'ALA-synthetase qui expliquerait les crises aiguës. La pénétrance clinique de la PV chez les adultes est d'environ 40%, ainsi 40% des adultes porteurs d'une mutation de PPOX expriment la maladie clinique, alors que les autres sont asymptomatiques (90). C'est une porphyrie aigue a symptomatologie mixte (neuro-cutanées), elle est appelée « variegata » car il peut se présenter soit avec des manifestations neurologiques, photosensibilité cutanée au niveau des zones photo-exposées, ou les deux (91).

2. Épidémiologie

La PV est une affection rare avec une prévalence de 0,5 à 2 pour 100 000, plus fréquente en Afrique du Sud (1 sujet pour 300 naissances) due à un gène fon-dateur (mutation fondatrice R59 W parmi la population blanche) et chez les patients chiliens (mutation fonda- trice 1239delTACAC). L'incidence en France des nouveaux cas est estimée à 0,12 par an et par million d'habitants. (37)

3. Pathogénèse :

La déficience de PPOX l'enzyme de la septième étape de biosynthèse de l'hème qui catalyse la conversion du protoporphyrinogène en protoporphyrine , entraîne une déplétion de production d'hème hépatique ce qui provoque une induction d'ALA-synthétase par inhibition de rétrocontrôle négative d'hème sur l'ALAS1, en outre la HMBS (troisième enzyme de la voie de biosynthèse d'hème) est moins abondante par rapport aux autres enzymes de la voie, elle devient limitant lorsque l'ALAS1 est nettement augmenté ,suite à ce blocage les précurseurs de porphyrines neurotoxiques : ALA et PBG sont surproduits, s'accumulent dans le foie, et également dans l'ensemble du corps entraînant des manifestations cutanées et neuropsychiques (92), les manifestation cutanées sont dues à l'accumulation de porphyrines phototoxiques dans la peau conduisant à une hypersensibilité solaire et des lésions cutanées bulleuses (93).

4. Manifestations cliniques

Elle se caractérise par des crises nerveuses ,viscérales et des lésions cutanées. Celles-ci surviennent au début de l'adolescence, généralement de manière isolée, sans crise aiguë. L'atteinte cutanée associée à la photosensibilité entraîne des lésions bulleuses qui évoluent vers des érosions, puis l'hyperpigmentation cicatricielle, touchant les zones photo-exposées. 10% des cas sont accompagnés d'hypertrichose. Certaines formes homozygotes se caractérisent par une photosensibilité dès le premier jour après la naissance, pouvant conduire à des lésions bulleuses et à une fragilité cutanée du nouveau-né, accompagnées de cicatrices mutilantes.. (3)



Figure 27: Fragilité cutanée, microkystes, modification de la pigmentation et lésions vésiculobulleuses (ampoules) des mains au cours d'une porphyrie variegata (90) (94)

5. L'histopathologie :

La peau affectée montre des dépôts acide, PAS positifs périodiques dans la membrane basale et des vaisseaux dermiques superficiels épaissis, avec la formation de cloques en dessous de la lamina densa, l'Immunofluorescence montre des IgG et des dépôts de fibrinogène dans les parois des vaisseaux de la peau exposée au soleil . (95)

6. Les facteurs déclenchant :

Les crises aiguës sont rares avant la puberté et sont provoquées par des facteurs qui induisent soit directement l'ALAS1, soit augmentent la demande de synthèse d'hème dans le foie et en conséquence dé-répriment l'ALAS1, ces facteurs déclenchant incluent les variations hormonales du cycle menstruel, le jeûne, le tabagisme, l'alcool, les infections chronique ou récurrente, et la réduction des apports caloriques lors d'amaigrissements volontaires ou de divers régimes

(96), l'exposition à des médicaments porphyrinogéniques, et finalement le stress. La plupart des médicaments qui exacerbent les porphyries sont intimement liés à l'induction de cytochromes P450 : hémoprotéines qui accélèrent le « turn-over » hépatique et les besoins en hème (97), donc il faut éviter les médicaments inducteurs enzymatiques qui induisent la synthèse de l'hème hépatique qui peut exacerber les symptômes de la porphyrie, ou provoquer des crises aiguës. Les maladies inflammatoires ou infectieuses induisent l'expression hépatique de l'HO-1 qui catabolise l'hème et donc diminue le pool d'hème libre. (97)

7. Diagnostic (19)

La spectrométrie par émission de fluorescence du plasma des patients est l'analyse simple et peu coûteuse de première intention pour identifier la PV. En effet, un pic à 624–628 nm établit le diagnostic, même s'il ne différencie pas la PAI et la CH dans lesquelles le pic d'émission est à 620 nm, les précurseurs des porphyrines urinaires : PBG et ALA sont en excès, cette analyse seule n'est pas suffisamment discriminante car ils sont augmentés dans les trois porphyries hépatiques aiguës (PAI, PV et CH), si une élévation de l'excrétion urinaire de PBG est supérieure à 10 fois la norme, un traitement doit être immédiatement instauré avant de diagnostiquer le type de porphyrie, la concentration de porphyrines fécales totales est augmentée dans la PV, avec une concentration de protoporphyrine IX (PPIX) plus élevée que celle de coproporphyrine, l'analyse fécale des porphyrines est très spécifique pour la PV, mais seulement 80% sensible, ce qui en fait un mauvais test de dépistage pour les patients asymptomatiques (95), pendant les phases de rémissions les concentrations de porphyrines urinaires, fécales ou

plasmatiques peuvent être normales ou augmentées, le test le plus sensible pour une PV en rémission ou en phase pré-symptomatique est la spectrométrie par émission de fluorescence du plasma.

La PPOX localisée dans les membranes mitochondriales peut être étudiée dans les lymphocytes, le tissu hépatique et les cultures de fibroblastes, montrant une faible activité (1), le diagnostic est souvent retardé, ce qui entraîne un taux de mortalité de 10% (95).

8. Le diagnostic différentiel :

- PCT : la PV survient sous forme de crise aiguë avec absence d'isocoproporphyrine et présence d'une grande quantité de protoporphyrine dans les selles.
- La pseudo-porphyrurie : voir PCT
- L'épidermolyse bulleuse acquise : voir PCT
- La porphyrie aiguë Intermittente (PAI) : pas de symptomatologie cutanée.

9. Traitement

La prise en charge repose sur la photoprotection et l'éviction des agents hépatotoxiques ; les crises aiguës sont traitées par des dérivés de l'hème . (3)



Autres porphyries chez l'enfant

V. AUTRES PORPHYRIES CHEZ L'ENFANT

A. Porphyrie hépatique aigue

1. Porphyrie aiguë intermittente, coproporphyrine héréditaire (2)

Ces porphyries, qui mettent encore trop souvent la vie du malade en danger, sont méconnues et dangereusement sous estimées chez l'adolescente. En effet, la prise d'alcool, le recours à des régimes hypocaloriques intempestifs et la prise de plus en plus précoce d'une contraception orale chez la jeune adolescente provoquent une augmentation importante des observations de crises aiguës de porphyrie en pédiatrie (98). Le tableau clinique des crises aiguës est identique pour ces trois porphyries : il s'agit presque toujours d'une jeune fille (4 malades sur 5) qui présente un syndrome douloureux abdominal intense.

a. Clinique (2)

Les douleurs abdominales sont intenses et diffuses, s'accompagnent de nausées et vomissements et souvent d'une constipation opiniâtre. Cependant, on note l'absence de tout signe objectif au niveau de l'abdomen, et l'exploration radiologique est normale. Si ce tableau n'est guère évocateur d'un diagnostic précis, il doit, surtout quand la notion de porphyrie aiguë existe dans la famille, faire regarder la coloration des urines, parfois quelques heures après l'émission : la classique couleur « rouge porto » impose le dosage des précurseurs urinaires (ALA, PBG). Dans 20 à 30 % des cas, les douleurs abdominales sont accompagnées d'anomalies relevant de la psychiatrie (dépression, anxiété, état confusionnel, hallucinations visuelles, etc.). L'évolution de la crise aiguë est le plus souvent

favorable, surtout lorsque aucune erreur thérapeutique n'est commise : en quelques jours tout rentre dans l'ordre. Cependant des complications surviennent parfois, dont les plus redoutées sont neurologiques : très polymorphes, elles mettent en jeu aussi bien le système nerveux périphérique (paralysies flasques avec amyotrophie et troubles sensitifs) que le système nerveux central (cortex, tronc cérébral, etc.). Il faut toujours redouter l'extension rapide de ces complications et hospitaliser immédiatement le malade dans un service de réanimation. Ces complications neurologiques sont parfois révélatrices d'une porphyrie : les erreurs d'orientation dans la recherche de leur étiologie (chirurgicale, psychiatrique) peuvent entraîner de graves conséquences, telle l'injection de barbituriques en présence d'une crise convulsive (99).

Si la porphyrie aiguë intermittente ne s'accompagne jamais de manifestations cutanées, la porphyrie variegata au contraire peut présenter une symptomatologie cutanée superposable à celle de la porphyrie cutanée, toutefois, les manifestations cutanées ne précèdent pas toujours la crise aiguë et l'absence de signes cutanés ne permet pas d'éliminer la porphyrie variegata. Il en est de même pour la coproporphyrine, qui s'accompagne classiquement aussi de manifestations cutanées : mais ces dernières sont beaucoup plus rares que dans la porphyrie variegata, et moins encore ici, l'absence de signes cutanés autorise à éliminer ce type de porphyrie. C'est en fait l'enquête biologique qui permet d'affirmer le diagnostic de porphyrie, soit au cours d'une crise aiguë, soit chez un certain nombre de porteurs asymptomatiques : il ne faut pas oublier qu'un nombre considérable de sujets porteurs du trait héréditaire d'une de ces trois porphyries ne présente jamais de

manifestations cliniques pouvant faire évoquer le diagnostic de porphyrie, même quand ils sont soumis à des causes « déclenchantes ». Bien souvent, c'est l'enquête familiale seule qui permet de déceler les porteurs, et par là même de leur éviter un accident statistiquement probable. D'autres sujets n'ont que des manifestations cutanées (porphyrie variegata ou coproporphyrine héréditaire) et sont alors souvent étiquetés à tort « porphyries cutanées ». (2)

b. Données biochimiques (2)

Les anomalies biologiques essentielles sont résumées dans le Tableau 1. Il faut noter qu'en période de crise, l'augmentation de l'excrétion urinaire des précurseurs (ALA et PBG) est pathognomonique et signe le diagnostic de porphyrie hépatique aiguë, en revanche le profil est souvent identique pour les trois porphyries, ne permettant donc pas de « typer » la porphyrie. Ce sont alors le plus souvent les anomalies des porphyrines fécales et le spectre plasmatique qui permettent de préciser la nature de la porphyrie en cause. En dehors des crises, les précurseurs des porphyrines urinaires sont inconstamment élevés et il faut insister sur la rareté des anomalies des porphyrines fécales et urinaires chez un enfant asymptomatique avant la puberté, même s'il est porphyrique. Les dosages enzymatiques et la biologie moléculaire sont d'une importance majeure, ils permettent de déceler à coup sûr une porphyrie chez l'enfant dès l'âge de 6 mois. Ces dosages enzymatiques permettent aussi d'affirmer le diagnostic et le type de la porphyrie en cause, et de déceler les adultes « porteurs » asymptomatiques (ne présentant donc aucune anomalie clinique ou biologique), et de leur éviter un accident iatrogénique (99).

c. Génétique moléculaire (2)

Les trois porphyries aiguës principales sont de transmission autosomique et dominante : presque tous les malades sont donc des sujets hétérozygotes. La fréquence des trois porphyries aiguës dominantes est difficile à évaluer compte tenu du très grand nombre de « porteurs » méconnus (les 2/3 des porteurs ne présentent aucune anomalie clinique ou biologique). En France, c'est la porphyrie aiguë intermittente qui prédomine très largement, et une étude récente a permis d'évaluer la fréquence de ces mutations à 1/1 650 dans la population française (99). Quelques cas de porphyries homozygotes ont été décrits récemment chez l'enfant. Le premier cas était une coproporphyrurie (100): il s'agissait d'une jeune fille qui avait présenté des crises douloureuses abdominales depuis l'âge de 5 ans, avec une photosensibilité cutanée relativement discrète. Elle était de très petite taille (140 cm à 16 ans). Les anomalies biologiques urinaires et fécales étaient caractéristiques de la coproporphyrurie, mais l'activité de la COPROgène oxydase lymphocytaire était à 5 % de la normale, tandis que celle des deux parents était à 50 %. Les trois autres cas homozygotes de coproporphyrurie concernaient trois frères et soeurs (101), hospitalisés chacun le jour de leur naissance pour un ictère hémolytique intense avec hépatosplénomégalie ; sur le deuxième enfant, un traitement photothérapique mis en route après exsanguinotransfusion déclencha l'apparition d'un rash bulleux accompagné d'urines rouges. Les porphyrines fécales étaient en fait constituées essentiellement d'*hardéroporphyrine* (intermédiaire métabolique entre la coproporphyrine et la protoporphyrine). L'étude de la COPROgène oxydase devait révéler des anomalies très différentes de celles rencontrées dans le premier cas

décrit. Il s'agissait donc d'une variante qui fut baptisée « hardéroporphyrine ». Une quinzaine de cas homozygotes de porphyrie variegata ont également été décrits chez l'enfant (102). Là encore le diagnostic a été porté dans les premiers mois de la vie (anomalies cutanées et surtout neurologiques dans la plupart des cas). Enfin quatre cas homozygotes de porphyrie aiguë ont été décrits. La rareté de ces derniers cas est liée à la probable létalité d'un déficit majeur d'une enzyme limitante. Quelle que soit la porphyrie envisagée, toutes les études portant sur le type des mutations ont montré en France leur très grande hétérogénéité (103) ; presque chaque famille a une mutation spécifique. Il n'y a que dans certains pays de l'Europe du Nord (Finlande, Hollande) ou d'Afrique du Sud, qu'une plus grande homogénéité a été observée (effet fondateur). Néanmoins aucune corrélation n'a été faite actuellement entre la mutation (génotype) et la gravité de la maladie (phénotype).

2. Déficit en ALA déshydrase (porphyrie de Doss)

Sept cas ont été individualisés à ce jour : les sujets, de moins de quinze ans, présentent un tableau clinique évoquant une crise de porphyrie aiguë. Les anomalies biologiques sont :

- **dans les urines**, une élévation considérable de l'ALA et de la COPRO III, plus discrète des autres porphyrines, mais on observe surtout une dissociation des précurseurs, le PBG est normal ou à peine élevé ;

- **un abaissement** à moins de 1 % de l'activité de l'ALA déshydrase érythrocytaire, tandis que l'activité de cette enzyme chez les deux parents est à environ 50 % de la normale (leur excrétion des porphyrines et des précurseurs est normale). Il s'agit d'une entité biologique très rare, de transmission récessive. Le

diagnostic différentiel essentiel est une intoxication par le plomb, car les anomalies urinaires concernant l'excrétion des porphyrines sont identiques (élévation de l'ALA sans élévation du PBG). Ici encore la nature des mutations dans plusieurs familles est très différente, ce qui renforce encore la notion de l'hétérogénéité des anomalies moléculaires dans ces maladies héréditaires (103).

3. Traitement des crises aiguës (Tableau 2)

a. Traitement symptomatique (2)

Sans détailler l'ensemble des soins relevant de la réanimation et visant à assurer un équilibre biologique, il nous paraît cependant utile d'insister sur quelques points :

- s'assurer avant tout que les médicaments utilisés ne sont pas nocifs ;
- calmer le malade : la chlorpromazine (Largactil®) à haute dose est très efficace et sans danger
- apaiser les douleurs : utiliser essentiellement les morphiniques.

b. Traitement à visée pathogénique (2)

On connaît deux types de substances qui entraînent une amélioration biologique et clinique chez les malades en crise :

- **les hydrates de carbone** (200 à 300 g/24 h) : les perfusions de hautes doses de glucose permettent d'obtenir assez souvent d'excellents résultats sous l'angle biologique, puisque l'excrétion des porphyrines et de leurs précurseurs revient à la normale (les hydrates de carbone

préviendraient l'induction de l'ALA synthétase, inversement le jeûne la facilite et peut déclencher une crise). Cependant, cliniquement l'amélioration est lente ;

- ***l'hématine*** (100) (Normosang®, 3 mg/kg/j, en perfusion intraveineuse) est une thérapeutique plus spécifique utilisée en cas de crise sévère : les résultats biologiques sont indiscutables (abaissement rapide du taux des précurseurs urinaires par effet répresseur sur l'ALA synthétase hépatique). L'amélioration clinique est en règle générale spectaculaire : en 48 à 72 heures, tout est rentré dans l'ordre. Il faut cependant insister sur la nécessité d'instituer ce traitement le plus rapidement possible, donc avant la survenue de complications neurologiques.

c. Traitement préventif

Il est capital d'éviter les erreurs iatrogéniques, les contraceptifs hormonaux, l'alcool, le jeûne et la fatigue chez les sujets porteurs asymptomatiques ; ce type de précaution suffit à éviter la plupart des crises ou à les rendre peu nocives. Il est bien entendu indispensable d'y joindre la recherche systématique de tous les « porteurs » asymptomatiques, à l'aide des dosages enzymatiques ou de la recherche de la mutation. (2)

4. Diagnostic différentiel des porphyries hépatiques héréditaires

a. Saturnisme

C'est l'origine la plus fréquente des porphyries acquises : le plomb est un inhibiteur presque spécifique de l'ALA déshydrase et de la ferrochélatase. Les « coliques » de plomb ont un aspect clinique très proche des douleurs abdominales des porphyries aiguës. Le saturnisme est caractérisé par la triade biologique : élévation très franche de l'ALA (sans ou très peu d'élévation du PBG) et de la COPRO III urinaires, élévation de la PROTO érythrocytaire (5 à 10 fois supérieure à la normale). Ce dernier paramètre est très utilisé dans la détection systématique des saturnismes chroniques, surtout chez l'enfant. (2)

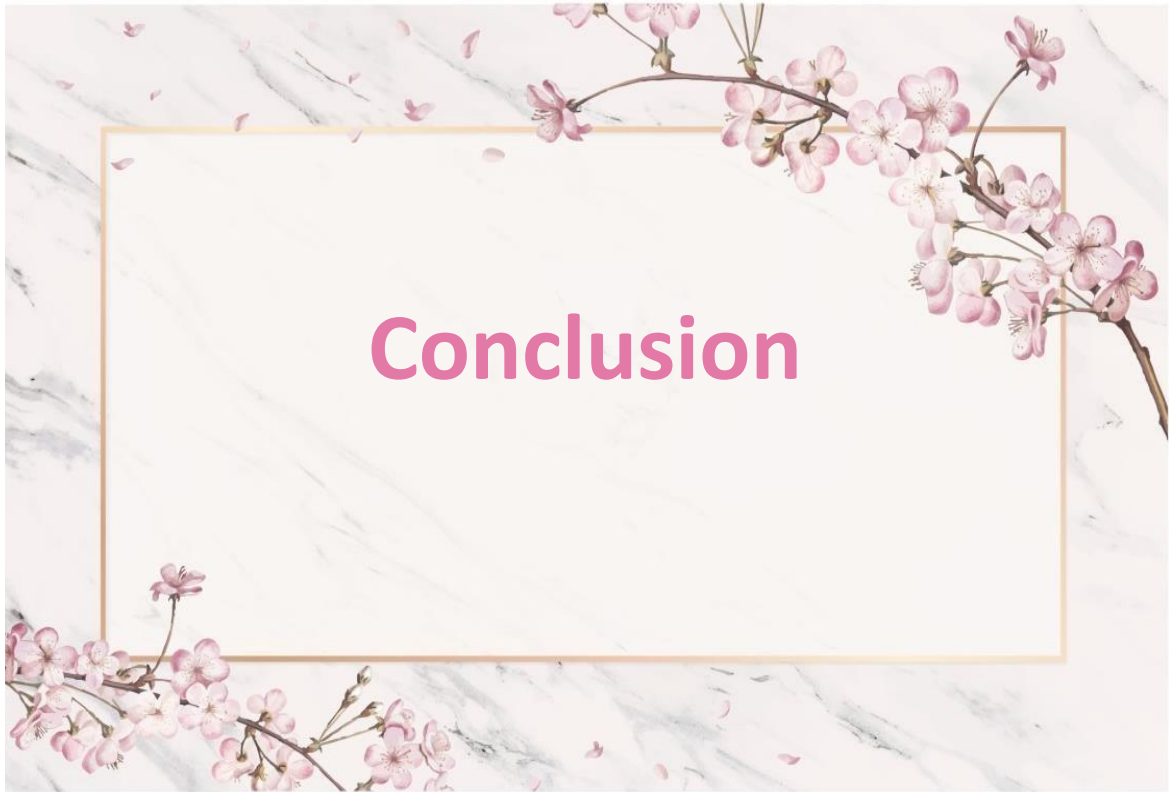
b. Tyrosinose hépatorénale

Cette maladie héréditaire (de transmission autosomique récessive) s'accompagne parfois, lorsque l'enfant ne meurt pas d'insuffisance hépatique pendant la première année, de manifestations cliniques pouvant faire évoquer une porphyrie aiguë (crises douloureuses abdominales, vomissements, polynévrite invalidante). L'anomalie du métabolisme de la tyrosine est liée à un déficit de la fumarylacétoacétase, avec en conséquence une accumulation d'acide fumarylacétoacétique ; ce dernier se transforme par décarboxylation et réduction en succinylacétone, le plus puissant inhibiteur connu de l'ALA déshydrase. L'inhibition de cette dernière enzyme entraîne une élévation importante (et isolée) de l'ALA dans les urines de ces enfants. L'ALA isolé semble donc être l'élément causal des crises douloureuses et de troubles neurologiques identiques à ceux qui sont observés dans les porphyries héréditaires (la seule différence repose, comme dans la porphyrie de Doss, sur le jeune âge des enfants, alors qu'habituellement les crises aiguës des porphyries ne surviennent pas avant la puberté). (2)

c. Intoxication par hexachlorobenzène

L'hexachlorobenzène a entraîné dans la population turque plusieurs milliers de cas de porphyrie cutanée « induite » : en 1955, la population avait consommé de la semence de blé traité par l'hexachlorobenzène (fongicide). Il fallut de nombreuses années pour réaliser que l'hexachlorobenzène était, comme de nombreux autres produits polyhalogénés, un inhibiteur très

efficace de l'urodécarboxylase hépatique, d'où les anomalies semblables à celles de la porphyrie cutanée. (2)



La porphyrie est un groupe de troubles génétiques apparentés qui impliquent la synthèse de l'hème. L'hème est un composant important de l'hémoglobine présente dans les globules rouges. La porphyrie survient lorsqu'une mutation interfère avec l'une des étapes du processus de fabrication de l'hème. Cela conduit à une accumulation de porphyrines, les précurseurs de l'hème.

Les symptômes de la porphyrie peuvent être présents chez les enfants, bien qu'ils apparaissent plus souvent au début ou au milieu de l'âge adulte, après la puberté. l'EPP étant la plus fréquente. Les porphyries aiguës peuvent également débiter dans l'enfance, mais elles sont encore plus rares.

L'une des façons dont les médecins diagnostiquent généralement les personnes atteintes de porphyrie consiste à effectuer des analyses d'urine et de selles, en recherchant des biomarqueurs spécifiques liés aux porphyrines. Dans plusieurs types de porphyrie, cependant, les biomarqueurs les plus courants ne sont généralement pas présents avant la puberté des enfants. Si les patients ont des symptômes spécifiques qui se manifestent dans l'enfance, comme des cloques et une érosion de la peau qui pourraient être des symptômes de VP, HCP, PCT ou CEP, alors les tests biochimiques devraient revenir positifs.

En plus de ces tests diagnostiques, les tests génétiques peuvent déterminer si un enfant présente des mutations à l'origine de la porphyrie. Les tests génétiques sont beaucoup plus utiles s'il existe des antécédents familiaux de porphyrie, car les cliniciens sauront sur quelle mutation ils doivent se concentrer. Il est important de noter que si un enfant présente une mutation génétique mais aucun symptôme de la maladie, cela ne signifie pas que la maladie se développera à l'âge adulte.

Les traitements diffèrent légèrement en fonction du type de porphyrie dont souffre l'enfant.

Les enfants atteints de porphyries cutanées doivent éviter autant que possible la lumière du soleil. Les médecins peuvent également prescrire des comprimés antipaludéens pour aider à réduire la concentration de porphyrine. Des prises de sang périodiques peuvent réduire la quantité de fer dans l'organisme.

Les enfants atteints de porphyries aiguës doivent éviter les médicaments ou les situations susceptibles de déclencher des crises de porphyrie aiguës, comme les médicaments antiépileptiques et les situations stressantes. Lors des crises, les patients peuvent recevoir des perfusions de sucre pour les aider à maintenir des niveaux adéquats de glucides pendant que leurs symptômes sont surveillés à l'hôpital.



RÉSUMÉ

Titre : La porphyrie chez l'enfant : Manifestations cutanées et étiopathogénie.

Auteur : ZHAR MERIEM.

Rapporteur : Pr FATIMA JABOURIK.

Mots clés : Enfant, porphyrie, étiopathogénie, lésions cutanées.

Les porphyries sont des maladies liées chacune au déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème. Il en résulte une accumulation des porphyrines et/ou de leurs précurseurs (acide delta-aminolévulinique [ALA], porphobilinogène,[PBG]) dans certains tissus et dans les milieux d'excrétion .leur fréquence chez l'enfant est sous-estimée du fait de leur fexpressivité variable et de la pénétrance incomplète.

Les trois porphyries chez l'enfant sont des porphyries dont les manifestations sont essentiellement cutanées et/ou hématologiques : protoporphyririe érythropoïétique, porphyrie cutanée familiale (appelée improprement porphyrie cutanée tardive) et porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther).

les porphyries a manifestation cutanées chez l'enfant se présentent sous la forme soit de photo algie suite à l'exposition à la lumière (photosensibilité douloureuse Immédiate), soit sous la forme d'une photo dermatose (photosensibilité de retard) avec fragilité de la peau accompagnée de lésions bulleuses qui peuvent être accompagnées d'épisodes aigues .

Quelques tests biologiques très simples permettent d'établir un diagnostic de certitude chez tous les enfants symptomatiques et d'instaurer rapidement un traitement spécifique, les tests génétiques permettent de poser le diagnostic chez les enfants symptomatiques et asymptomatiques et de prendre des mesures prophylactiques pour éviter l'apparition de la maladie.

ABSTRACT

Title: Porphyria in children: Cutaneous manifestations and etiopathogenesis.

Author: ZHAR MERIEM.

Reporter: Pr FATIMA JABOURIK.

Keywords: Children, Porphyria, Etiopathogeny, Skin lesions.

Porphyrias are diseases related to the deficiency of one of the enzymes involved in heme biosynthesis. This leads to an accumulation of porphyrins and/or their precursors (Delta-aminolevulinic acid (ALA), Porphobilinogen (PBG)) in some tissues and in excretory media.

The three porphyrias that may be diagnosed in children are porphyrias with mainly cutaneous and/or hematological manifestations: Erythropoietic protoporphyria, Familial cutaneous porphyria (Improperly called: Porphyria cutanea tarda) and Congenital erythropoietic porphyria (Günther's disease).

Porphyrias with cutaneous manifestations in children are either in the form of photo-algesia following light exposure (immediate painful photosensitivity), or in the form of photodermatitis (delayed photosensitivity) with a skin fragility and bullous lesions that may be accompanied by acute episodes.

The frequency of porphyrias is underestimated due to their variable expressivity and incomplete penetrance, the clinical presentation is often misleading, a few simple biological tests can establish a diagnosis of certainty in all the symptomatic patients and to quickly introduce a specific treatment, genetic tests are used to diagnose symptomatic and asymptomatic patients, thus allowing prophylactic measures to be adopted to avoid the appearance of the disease.

ملخص

العنوان: البورفيريا عند الأطفال: المظاهر الجلدية ومسببات المرض

من طرف: زهر مريم

المشرف: الأستاذة فاطمة جابوريك

الكلمات الأساسية: طفل، البورفيريا ، المسببات المرضية، الآفات الجلدية

البورفيريا هي أمراض مرتبطة بنقص أحد الإنزيمات المشاركة في التمثيل الحيوي للهيم، ينتج عن ذلك تراكم البورفيرينات و/أو سلائفها (حمض دلتا أمينوليفولينيك ، البورفوبيلينوجين) في بعض الأنسجة ووسائط الإفراز.

توجد ثلاث انواع من البورفيريا يمكن تشخيصها عند الأطفال وتكون اعراضها في الأساس اما جلدية و/أو هيماتولوجية: بروتوبفيرية مكونة للحم، بورفيريا جلدية عائلية (يشار إليها بالبورفيريا الجلدية المتأخرة) ، و بورفيريا المكونة للحم الخلوية : مرض غونتر

البورفيريا ذات الاعراض الجلدية عند الاطفال تأتي إما على شكل وجع بعد التعرض للضوء (حساسية مؤلمة فورية) إما على شكل التهاب الجلد الضوئي (حساسية متأخرة للضوء) مع جلد هش مرافق ببثور ونشوءات....،

وثيرة البورفيريا تكون محدودة نظرا لتعبيرها المتغير و عدم اكتمال اختراقها، والعرض السريري غالبا ما يكون مضللا، لهذا بعض الاختبارات البيولوجية البسيطة جدا تمكننا من وضع تشخيص نهائي محدد لذا جميع المرضى الذين يعانون من اعراض و بتقييد علاج محدد بسرعة، بينما الاختبارات الجينية تمكننا من تشخيص المرضى العرضيين والغير عرضيين واتخاذ اجراءات وقائية مبكرة لتجنب حدوث المرض



- [1] **J.-F, Cuny.** *Porfirias cutáneas.* EMC-Dermatología, 2016. 50(1): p. 1-14.
- [2] **J.-C. Deybach, H. Puy.** *Porphyries héréditaires chez l'enfant.* EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, : s.n., 2007. 4-059-Q-10.
- [3] **Bessis B, Marque M, Dereure O.** *porphyrie cutanée in Bessis D, francés C,guillot B, Guilhou jj , eds :dermatologie et médecine , vol.2:Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses , metaboliques et toxiques , springer-verlage France ,2007 : 43.1-43.14.*
- [4] **Wiliam, Larsen.** *Embryologie humaine de Larsen.* s.l. : deboeck superieur, 2017.
- [5] **Didier, RABINEAU.** *Développement du tégument et de ses dérivés.* 2014.
- [6] **Vénéréologie, Annales de Dermatologie et de. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. .** 2005. 132 : 8S7-8S32..
- [7] **Prost-Squarcioni, C.** *Histologie de la peau et des follicules pileux.* s.l. : MEDECINE/SCIENCES, 2006. 22: 131-137..
- [8] **Yousef H, Miao JH, Alhajj M, Badri T.** *Histology, Skin Appendages.* s.l. : StatPearls Publishing, 2020.
- [9] **TJ, Meziou.** *Histologie de la peau. In: Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes.* Paris: Springer Paris : s.n., 2013 [cité 12 janv 2021]. p. 55-72..

- [10] **CRICKX, B.** *Comprendre la peau: histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes.* in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005.
- [11] **Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne-Marie Courtot, Damien Schoëvaërt, Lucie Tosca.** *Embryologie et Histologie Humaines*, Elsevier. 2016.
- [12] **Yousef H, Alhajj M, Sharma S.** *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis.* In: StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2020.
- [13] **Zouboulis CC, Keitel W.** *A Historical Review of Early Descriptions of Adamantiades-Behçet's Disease.* *J Invest Dermatol.* juill 2002. 119(1):201-5..
- [14] **Alexandre Méliissopoulos, Christine Levacher.** *La peau, structure et physiologie* . s.l. : Editions Lavoisier , 1998.
- [15] **Leslie P. Gartner, James L. Hiatt.** *Atlas en couleur d'histologie Pradel* 2ème édition 2004.
- [16] **J., GARCIN R. and. LAPRESLE,** *Manifestations nerveuses des porphyries.* *Acta Medica Scandinavica*, 1951. 139(S259): p. 263-263.
- [17] **Gutiérrez, Frank J. and P.** *Porphyria Dermatology* 2012. 49: p. 717-727.
.
- [18] **P, Ponka.** *Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells.* *Blood*, 1997. 89(1): p. 1-25.

- [19] **Peoc'h K., et al.** *Les porphyries héréditaires: anomalies du métabolisme de l'hème. La Revue de Médecine Interne*, 2016. 37(3): p. 173-185.
- [20] **B, Baudin.** *Les hémoglobines normales et pathologiques. Revue Francophone des Laboratoires*, 2016. 2016(481): p. 27-34.
- [21] **Giraud C, et al.** *Hème humaine dans le traitement des crises aiguës de porphyries hépatiques. Dossier du CNHIM*, 2002. 23: p. 45-73.
- [22] **Hargrove M.S., et al.** *Quaternary structure regulates heme dissociation from human hemoglobin. Journal of Biological Chemistry*, 1997. 272(28): p. 17385- 17389.
- [23] **Puy H., L. Gouya, and J. Deybach.** *Porphyrias. The Lancet*, 2010. 375(9718): p. 924-937.
- [24] **Schmitt C., et al.** *La protoporphyrie érythropoïétique: une maladie, deux gènes et trois mécanismes moléculaires. Pathologie Biologie*, 2010. 58(5): p. 372-380.
- [25] **Lefebvre T., C. Schmitt, and H. Puy.** *Coproporphyrines. EMC-Biologie médicale* 2013. 8(3): p. 1-5.
- [26] **De Verneuil H., et al.** *Les porphyries héréditaires: de la pathologie moléculaire à la thérapie génique.* 1995.
- [27] **Fujita H., et al.** *Sequential activation of genes for heme pathway enzymes during erythroid differentiation of mouse Friend virus-transformed erythroleukemia cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1991. 1090(3): p. 3.

- [28] **Mignotte V., V. Lemarchandel, and P. Roméo, GATA et Ets.** *deux familles de déterminants majeurs de la différenciation hématopoïétique. Hématologie*, 1995. 1(1): p. 19-30.
- [29] **Martin-Schmitt C., J. Deybach, and H. Puy.** *Porphyries et porphyrines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique*, 2011: p. 1-11.
- [30] **Boldt, David H. and.** *New perspectives on iron: an introduction. The American journal of the medical sciences*, 1999. 318(4): p. 207-212.
- [31] **Revenant, Doyen C. and M.** *Le récepteur de la transferrine: intérêt dans l'exploration du statut martial. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2001. 16(2): p. 71-77.
- [32] **VOET, VOET D. and J.G.** *Biochimie. De Boeck Supérieur*, 2016.
- [33] **Karim, Beaumont C. and Z.** *Actualité du métabolisme du fer. La Revue de médecine interne*, 2013. 34(1): p. 17-25.
- [34] **Hift, Elder G. and R.** *Treatment of acute porphyria. Hospital Medicine*, 2001.
- [35] **Poblete-Gutiérrez P., et al.** *Les porphyries: de la clinique à la génétique moléculaire. in Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2004. Elsevier.
- [36] **R, Giovannetti.** *The use of spectrophotometry UV-Vis for the study of porphyrins, in Macro to nano spectroscopy*. 2012, InTech.

- [37] **Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC.** *The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inher Metab Dis* 2013;36:849—57.
- [38] **JC, Deybach.** *Porphyria. Painful photosensitivity. Lancet* 2001;358(suppl):S49.
- [39] **S. PESSEL, et al.** *la protoporphyririe érythropoïétique. Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:213-216.
- [40] **GH, Elder.** *The cutaneous porphyrias. In: Hawk JL, editor. Photodermatology. London: Chapman and Hall; 1998. p. 171-97.*
- [41] **Gouya L, Puy H, Robreau AM, Bourgeois M, Lamoril J, Da Silva V, et al.** *How the phenotype of a dominant Mendelian disorder is modulated through the wild-type allele expression level. Nat Genet* 2002;30:27-8.
- [42] **Anstey AV, Hift RJ.** *Liver disease in erythropoietic proto-porphyria: insights and implications for management. Gut* 2007;56:1009—18.
- [43] **Badminton MN, Elder GH.** *Management of acute and cutaneous porphyria. Int J Clin Pract* 2002. 56:272-8.
- [44] **Vallat C, Dereure O, Bellet H et al.** *Porphyrie cutanée tardive en Languedoc-Roussillon. Etude épidémiologique sur 24 ans . presse Med* 1996 ; 25:775.

- [45] **Santos JL, Grandal M, Fontanellas A et al.** *Prevalence of porphyria cutanea tarda in Madrid and relationship between . urine porphyrin and ethanol intake in a multiple linear regression model . Med clin (Barc) 1996; 107:614-616.*
- [46] **Caballes FR, Sendi H, Bonkovsky HL.** *Hepatitis C, porphy-ria cutanea tarda and liver iron: an update. Liver Int2012;32:880—93.*
- [47] **Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R.** *Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cuta-nea tarda: systematic review and meta-analysis. J Hepatol2003;39:620—7.*
- [48] *Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cuta-nea tarda: systematic review and meta-analysis. J Hepatol2003;39:620—7.*
- [49] **Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin MR, Kushner JP.** *A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxy-lase causes porphyria cutanea tarda. Proc Natl Acad Sci U SA 2007;104:5079—84.*
- [50] **Innala E, Andersson C.** *Screening for hepatocellular carcinomain acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in nor-thern Sweden. J Intern Med 2011;269:538—45.*
- [51] **Bulaj ZJ, Philips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, ET al.** *Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. Blood 2000;95:1565-71.*
- [52] **NordmannY, Puy H, Deybach JC.** *Les porphyries hépatiques. Rev Med Interne 1999;20:333-40.*

- [53] **Green JJ, Manders SM.** *Pseudoporphyria. J Am Acad Dermatol*2001;44:100—8.
- [54] **Turnbull N, Callan M, Staughton RC.** *Diclofenac-induced pseudoporphyria: an under-recognized condition? Clin Exp Dermatol*2014;39:348—50.
- [55] **Zhao CY, Frew JW, Muhaidat J, Cheung K, Lee P, Pou-los V.** *Chlorophyll-induced pseudoporphyria with ongoing photosensitivity after cessation—a case series of four patients. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 [Epub ahead of print].
- [56] **Sanz-Motilva V, Martorell-Calatayud A, Llombart B, Requena C, Serra-Guillén C, Nagore E.** *Sunitinib-induced pseudoporphyria. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 [Epub ahead of print].
- [57] **Verma SM, Murphy G.** *Skin fragility and blistering with imatinib mesylate. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:496—7.
- [58] **Kakoullis L, Louppides S.** *Porphyrias and photosensitivity: pathophysiology for the clinician. 2018:1-14.*
- [59] **Patil R, Dhingra B, Asati D, Goel G, Khurana U, Bhatt GC.** *Porphyria cutanea tarda : A novel mutation. Pediatric hematology Oncology journal.*2016;1(1):18-9.

- [60] *Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. International journal of dermatology.* **Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, Davis DMR, Hand JL.** 2013. 52(12):1464-80..
- [61] **To-Figueras J, Phillips JD, Gonzalez-Lopez JM, Badenas C, Madrigal I, Gonzalez-Romaris EM.** *Hepatoerythropoietic porphyria due to a novel mutation in the uroporphyrinogen decarboxylase gene. Br J Dermatol* 2011;165:499—505.
- [62] **Whatley SD, Badminton MN.** *Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families . Annals of clinical biochemistry. .* 2013. 50(Pt 3):204-16..
- [63] **Lala SM, Naik H, Balwani M.** *Diagnostic Delay in Erythropoietic Protoporphyria. The Journal of Pediatrics.* 2018. 202:320-3.e2..
- [64] **JF, Cuny.** *Porfirias cutáneas. EMC - Dermatología.* 2016. 50(1):1-14..
- [65] **Di Pierro E, Brancaloni V, Granata F.** *Advances in understanding the pathogenesis of congenital erythropoietic porphyria. s.l. : British journal of haematology. ,* 2016. 173(3):365-79..
- [66] **Wenner C, Neumann NJ, Frank J.** *[Congenital erythropoietic porphyria : An update]. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.* 2016. 67(3):216-20..

- [67] **H, Gunther.** *Die haematoporphyrinurie.* Disch Arch Klin Med. 1912. 105:9—146.
- [68] **Madan P, Schaaf CP, Vardhan P, Bhayana S, Chandra P, Anderson KE.** *Hans Gunther and his disease. Photodermatol Photoimmunol Photomed .* 2007. 23:261—3..
- [69] *Congenital erythropoietic porphyria: a single-observer clinical study of 29 cases.* **Katugampola RP, Badminton MN, Finlay AY, Whatley S, Woolf J, Mason N.** Br J Dermatol 2012. 167:901—13..
- [70] *Congenital erythropoietic porphyria. Dermatologica Sinica.* **Lee W-H, Tai W-C, Wu P-Y.** 2012. 30(2):62-5..
- [71] *Porphyrias and photosensitivity: pathophysiology for the clinician.* **Kakoullis L, Louppides S.** 2018. 1-14..
- [72] **Phillips JD, Whitby FG, Stadtmueller BM, Edwards CQ, Hill CP, Kushner JP.** *two novel uroporphyrinogen decarboxylase (URO-D) mutations causing Hepatoerythropoietic porphyria (HEP).* s.l. : Translational Research, 2007. 7;149(2):85-91.
- [73] **I. Lebreuilly-Sohyer, et al.** *Porphyrie érythropoïétique congénitale traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2010 ; 137: 635-639.
- [74] **Thunell S, Harper P, Brock A, Petersen NE.** *Porphyrias, porphyrin metabolism and porphyrias. II. Diagnosis and monitoring in the acute porphyrias.* Scand J Clin Lab Invest. 2000. 60:541-60..

- [75] **Thomas C, Ged C, Nordmann Y, De Verneuil H, Pellier I, Fischer A, et Al.** *Correction of congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation.* J Pediatr 1996. 129:453-6..
- [76] **I. Lebreuilly-Sohyera, *, A. Moricea, A. Achera,A. Dompmartina, C. Clementa, H. de Verneuilb, C. Gedb, D. Leroya, L. Verneuila.** *Congenital erythropoietic porphyria treated by haematopoietic stem cell allograft .Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 2010. 137, 635—639.
- [77] **Fritsch C, Lang K, Bolsen K, Lehmann P, Ruzicka T.** *Congenital erythropoietic porphyria.* Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 1998. 11:347—57.
- [78] **Kauffman L, Evans DI, Stevens RF, Weinkove C.** *Bone-marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria.* Lancet. 1991. 337:1510—1..
- [79] **Thomas C, Ged C, Nordmann Y, de Verneuil H, Pellier I, Fisher A, et al.** *Correction of congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. .* J Pediatr 1996. 129:453—6..
- [80] **Tezcan I, Xu W, Gurgey A, Tuncer M, Cetin M, Oner C ,et al.** *Congenital erythropoietic porphyria successfully treated by allogeneic bone marrow transplantation.* Blood. 1998. 92:4053—8.

- [81] **Harada FA, Shwayder TA, Desnick RJ, Lim HW.** *Treatment of severe congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation.* J Am Acad Dermatol 2001. 45:279—82..
- [82] **Taibjee SM, Stevenson OE, Abdullah A, Tan CY, Darbyshire P, Moss C, et al.** *Allogeneic bone marrow transplantation in a 7-year-old girl with congenital erythropoietic porphyria: a treatment dilemma.* Br J Dermatol 2007. 156(3):567—71.
- [83] **Zix-Kieffer I, Langer B, Eyer D, Acar G, Racadot E, Schlaeder G, et al.** *Successful cord blood stem cell transplantation for congenital erythropoietic porphyria (Gunther's disease).* Bone Marrow Transplant 1996. 18:217—20.
- [84] **Lagarde C, Hamel-Teillac D, De Prost Y, Blanche S, Thomas C, Fisher A, et al.** *Allogreffe de moelle osseuse dans la porphyrie erythropoietique congénitale.* Ann Dermatol Venereol 1998. 125:114—7..
- [85] **Shaw PH, Mancini AJ, McConnell JP, Brown D, Kletzel M.** *Treatment of congenital erythropoietic porphyria in children by allogeneic stem cell transplantation: a case report and review of the literature.* Bone Marrow Transplant 2001. 27:101—5..
- [86] **Dupuis-Girod S, Akkari V, Ged C, Galambrun C, Kebaili K, Deybach JC et al.** *Successful match-unrelated donor bone marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease).* Eur J Pediatr 2005. 164:104—7..

- [87] **Faraci M, Morreale G, Boeri E, Lanino E, Dallorso S, Dini G, et al.** *Unrelated HSCT in an adolescent affected by congenital erythropoietic porphyria.* *Pediatr Transplant* 2008. 12:117—20..
- [88] **R, Dawe.** *An overview of the cutaneous porphyrias.* *F1000Research.* 2017;6:1906.
- [89] **Porphyries. In: Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ, editors.** *Dermatologie: L'essentiel. Paris: Content Repository Only!;* 2018. p. 349-53.
- [90] **Yasuda M, Gan L, Chen B, Kadirvel S, Yu C, Phillips JD, et al.** *RNAi-mediated silencing of hepatic *Alas1* effectively prevents and treats the induced acute attacks in acute intermittent porphyria mice.* *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014;111(21):7777-82.
- [91] **Gasson T, Klein K.** *Porphyria: Pathophysiology, diagnosis, and treatment.* *The Nurse Practitioner.* 2015;40(8):1-6.
- [92] **Balestrini S, Hart Y, Thunell S, Sisodiya SM.** *Safe use of perampanel in a carrier of variegate porphyria.* *Practical Neurology.* 2016;16(3):217-9.
- [93] **JL., Schmutz.** *Porphyries.* *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2007;134(5, Part 2):73-80.
- [94] **Podvinec M, Handschin C, Looser R, Meyer UA.** *Identification of the xenosensors regulating human 5-aminolevulinate synthase.* *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2004;101(24):9127-32.

- [95] **Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, Davis DMR, Hand JL.** *Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. International journal of dermatology.* 2013;52(12):1464-80.
- [96] **Bolognia JL, Duncan KO, Ko CJ, Schaffer JV.** *Dermatologie: l'essentiel: Elsevier Health Sciences; 2018.*
- [97] **Schmitt C, Gouya L, Malonova E, Lamoril J, Camadro J-M, Flamme M, et al.** *Mutations in human CPO gene predict clinical expression of either hepatic hereditary coproporphyria or erythropoietic harderoporphyria. Human molecular genetics.* 2005;14(20):3089-98.
- [98] **Elder GH, Hift RJ, Meissner PN.** *The acute porphyrias. Lancet* 1997;349:1613-7.
- [99] **Deybach JC, Puy H.** *Acute intermittent porphyria from clinical to molecular aspects. In: Kadish KM, Smith KM, Guillard R, editors. Porphyrin Handbook. New York: Academic Press; 2003. p. 319-38.*
- [100] **P., Martasek.** *Hereditary coproporphyria. Semin Liver Dis* 1998;18:25-32.
- [101] **Lamoril J, Puy H, Gouya L, Rosipal R, DaSilva V, Grandchamp B, et al.** *Neonatal hemolytic anemia due to inherited harderoporphyria: Clinical characteristics and molecular basis. Blood* 1998;91:1453-7.
- [102] **Whatley SD, Badminton MN.** *Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. Annals of clinical biochemistry.* 2013;50(Pt 3):204-16.

- [103] **Gross U, Sassa S, Jacob K, Deybach JC, Nordmann Y, Frank M, et al.** *5-aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria: a twenty-year clinical and biochemical follow-up. Clin Chem* 1998;44:1892-6.
- [104] **Puy, Deybach J. and H.** *Porphobilinogen deaminase gene structure and molecular defects. Journal of bioenergetics and biomembranes*, 1995. 27(2): p. 197-205.
- [105] **Hift RJ, Peters TJ, Meissner PN.** *A review of the clinical presentation, natural history and inheritance of variegate porphyria: its implausibility as the source of the 'Royal Malady'. Journal of Clinical Pathology.* 2012;65(3):200-5.
- [106] **Whatley SD, Puy H, Morgan RR, Robréau AM, Roberts AG, Nordmann Y, et al.** *Variegate porphyria in western Europe: identification of PPOX gene mutations in 104 families, extent of allelic heterogeneity and absence of correlation between phenotype and class of mutation. Am J Hum Genet* 1999;65:984-94.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد
علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
- وأنا لا أفشى الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
- وأنا أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتى الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفى.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 256

سنة : 2021

البورفيريا عند الأطفال: المظاهر الجلدية ومسببات المرض

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة مريم زهر

المزودة في 19 ماي 1994 بالصخيرات

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : طفل؛ البورفيريا؛ المسببات المرضية؛ الآفات الجلدية

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

رئيس

مشرف

عضو