

Surcharge en fer et porphyrie cutanée tardive

Camille Francès, Paris

Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

La surcharge en fer est un élément fondamental dans la physiopathologie de la porphyrie cutanée tardive, importante à évaluer cliniquement avec des conséquences thérapeutiques majeures.

GÉNÉRALITÉS SUR LES PORPHYRIES CUTANÉES TARDIVES

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est la plus fréquente des porphyries^{1,2}, représentant 80 à 90% de toutes les porphyries^{1,2}, en rapport avec un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase (UROD). Sa prévalence est variable selon les pays de 1/5 000 à 1/70 000 (tableau 1).

Tableau 1. : Prévalence de la porphyrie cutanée tardive selon les pays¹

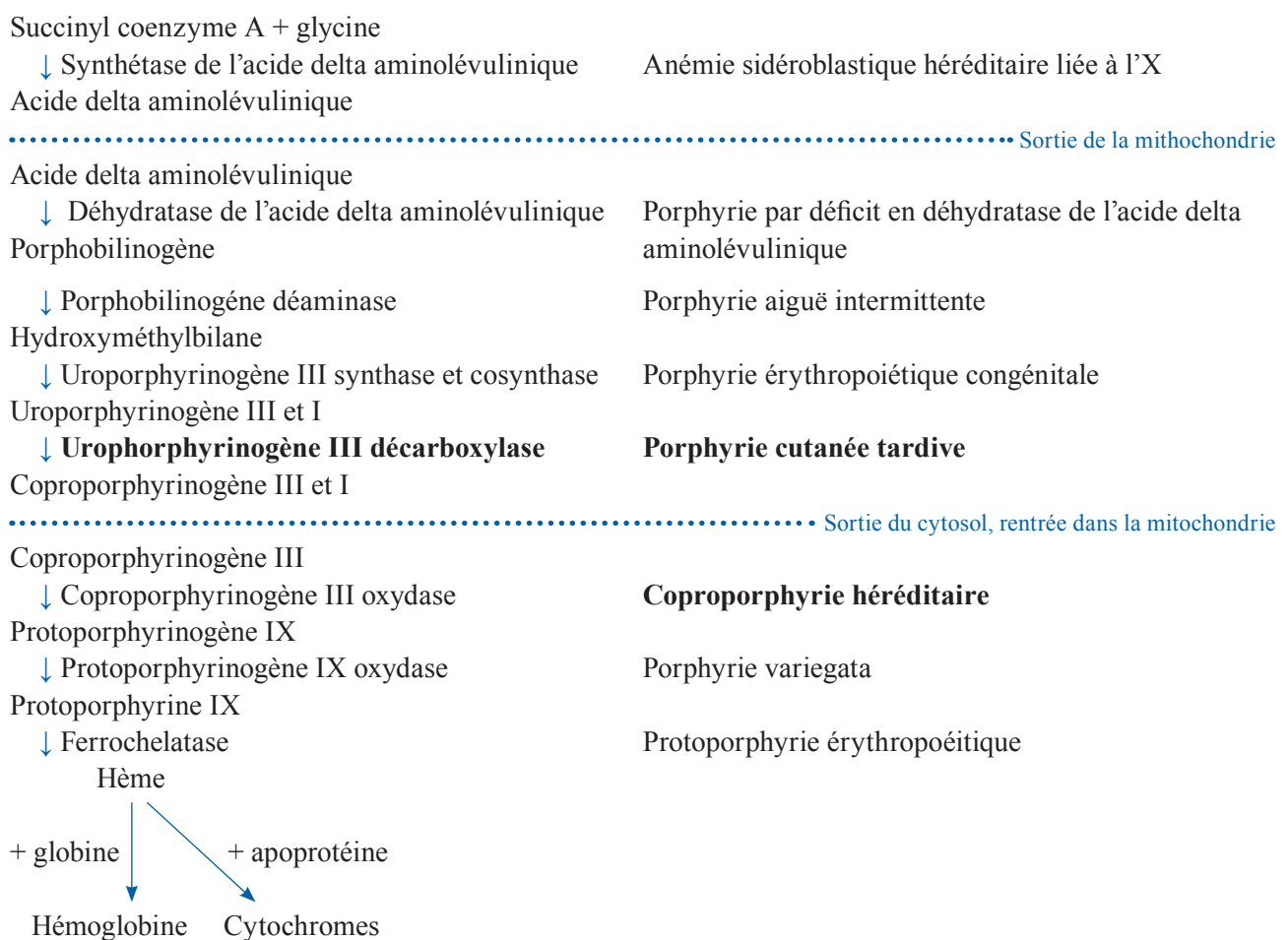
Pays	Prévalence pour 100 000
République tchèque et Slovaquie	20
Suède	10
États Unis	4
Europe de l'Ouest	4
Norvège	1
Royaume Uni	0,2-0,5

Le gène de l'UROD de 3,6kb est situé sur le chromosome 1P34 (bras court). L'UROD est présente dans tous les tissus. Le déficit ne s'exprime cliniquement que si l'activité enzymatique est inférieure à 25% de la norme. La localisation de l'intervention de l'UROD dans la synthèse de l'hème est représentée sur le tableau 2.

Il en existe plusieurs formes. Dans le type I, le plus fréquent (75-80% des cas), dit sporadique, le déficit en UROD n'est mis en évidence que dans les cellules hépatocytaires. Il est qualitatif, net au cours des poussées, pouvant se normaliser lors des périodes de rémission ou sous l'effet d'un traitement. Il se traduit par une réduction de l'activité catalytique en UROD contrastant avec des dosages normaux voire élevés d'UROD par des méthodes radioimmunologiques. Il existe volontiers une atteinte hépatique concomitante. Il s'agit

d'une forme d'apparition relativement tardive au delà de 40 ans avec une prédominance masculine. Le type II (20 à 25% des cas) correspond à la forme familiale de PCT dans laquelle existe un déficit hétérozygote en UROD, transmis de façon autosomale dominante avec une faible pénétrance. Probablement moins de 10% des porteurs du déficit ont des manifestations cliniques. L'activité de l'UROD est réduite de moitié dans toutes les cellules de l'organisme, notamment dans les globules rouges et les cellules hépatiques. Le déficit homozygote en UROD est exceptionnel se traduisant par une porphyrie hépato-érythropoïétique proche de la porphyrie érythropoïétique congénitale ou maladie de Günther. Dans les formes I et II, de nombreux facteurs conduisent à l'expression clinique de la maladie dont la surcharge ferrique. La troisième forme, rare (<1% des cas), est aussi familiale sans déficit génétique encore connu, conduisant à un déficit de l'UROD hépatique sans déficit dans les globules rouges. L'individualisation d'un type IV est controversée; le type IV correspondrait à une forme toxique où l'inhibition de l'UROD dans le foie serait induite par un agent chimique exogène (hexachlorobenzène ou dioxine). Le tableau clinique y serait plus sévère avec une photosensibilité majeure pouvant persister plusieurs années après l'arrêt de l'intoxication, une hypertrichose intense et fréquente, des arthrites et une hypertrophie thyroïdienne.

Tableau 2. : Schéma de la synthèse de l'hème



ASPECTS CLINIQUES

Quelque soit le type de PCT, la symptomatologie clinique est similaire. Les manifestations dermatologiques prédominent nettement sur les zones exposées, témoignant de la photosensibilité des porphyrines accumulées dans le derme³. Leur spectre maximal d'absorption de l'énergie lumineuse se situe entre 400 et 410 nm avec une bande secondaire dans la lumière visible entre 580 et 650 nm.

L'hyperfragilité cutanée est la principale manifestation cutanée à l'origine de bulles séreuses ou hémorragiques et d'érosions après des traumatismes minimes notamment sur le dos des mains (figure 1.). Des bulles peuvent également apparaître après exposition solaire sur les parties découvertes. Généralement éphémères, elles laissent rapidement place à des érosions, des croûtes brunâtres avec formation secondaire de grains de milium (figure 2.). Les muqueuses sont strictement normales.



Figure 1. Aspect bulleux et excorié du dos des mains témoignant de l'hyperfragilité cutanée



Figure 2. : Grains de milium secondaires aux bulles cutanées sur une zone exposée

Les autres manifestations cliniques sont inconstantes. Le prurit, prédominant sur les zones exposées n'a pas de signification pronostique. L'hypertrichose temporo-malaire est d'intensité variable, le plus souvent modérée avec des touffes de longs poils noirs sur les pommettes et la zone latéro-orbitaire, ailleurs plus diffuse (figure 3.). Il peut exister un brunissement des cheveux. Des dyschromies sont fréquentes avec des nappes pigmentées uniformes ou hétérogènes « en éclaboussures » pouvant être associées à des taches achromiques. Un aspect d'héliodermie est parfois constaté correspondant à un vieillissement prématuré de la peau, photo-induit avec élastose et rides profondes.



Figure 3. : Hypertrichose malaire



Figure 4. : Aspect sclérodermiforme du cuir chevelu avec alopecie secondaire.

Dans un tiers des cas environ apparaissent tardivement des lésions sclérodermiformes du visage, du cou, du décolleté, du tronc et du cuir chevelu avec alopecie (figure 4.). Elles pourraient être secondaires à la stimulation de la synthèse du collagène par l'uroporphyrine I comme cela a été démontrée in vitro sur cultures

de fibroblastes indépendamment de toute irradiation solaire⁴. Les dépôts calcaires dans ces plaques, source d'ulcérations atones, sont rares.

BILAN PARACLINIQUE

Il permet de confirmer la PCT, de préciser la nature et la cause de l'éventuelle hépatopathie associée et d'apprécier les éléments importants pouvant guider les choix thérapeutiques^{1,2}.

Le diagnostic de PCT repose sur l'augmentation urinaire des uroporphyrines (forme 8 carboxylée avec 60% d'isomère I et 40% d'isomère III, formes 7- et 6- carboxylée avec 90% d'isomère III) et des coproporphyrines avec un rapport uroporphyrines /coproporphyrines > 3. La fluorescence rosée des urines examinées en lumière de Wood témoignant de la présence de porphyrines dans les urines est inconstante. Dans les selles l'isocoporphyrine dérivée des isomères III est majoritaire. Actuellement, le type isomérique de ces porphyrines n'est plus étudié en pratique courante et leur simple présence en quantité très supérieure à la normale dans les urines et les selles permet d'affirmer le diagnostic de porphyrie. Les dosages hépatiques, s'ils étaient pratiqués, révéleraient une accumulation des uroporphyrines et des porphyrines 7-carboxylées. Les dosages sériques montrent une distribution des porphyrines voisine de celles des urines.

La biopsie cutanée n'est généralement faite que si le diagnostic n'avait pas été suspecté cliniquement. L'aspect histologique d'une bulle est évocateur de PCT du fait d'un décollement sous-épidermique, de l'absence de cellule dans la zone décollée et d'un plancher festonné. L'étude en immunofluorescence directe montre des dépôts d'immunoglobulines et de complément autour des capillaires dermiques superficiels et moins souvent à la jonction dermo-épidermique.

La recherche de cofacteurs participant à la physiopathologie de la PCT est indispensable d'où la nécessité d'un bilan ferrique, éventuellement la recherche d'une hémochromatose, des sérologies des hépatites, du VIH, sans oublier le bilan hépatique et la numération formule sanguine.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La porphyrie variegata partage avec la PCT le même tableau dermatologique¹. Il s'y associe les signes abdominaux (douleurs, vomissements, constipation) et neurologiques (fatigabilité musculaire, confusion, coma) observés également dans la porphyrie aiguë intermittente. Il n'y a pas de parallélisme entre les signes viscéraux et les manifestations dermatologiques qui peuvent les précéder de plusieurs années. Il s'agit d'une affection autosomique dominante liée à un déficit enzymatique en protoporphyrinogène oxydase dans les lymphocytes et les fibroblastes. Le rapport uroporphyrines /coproporphyrines urinaire est différent. Il existe une élévation fécale de protoporphyrine.

Les hémodialysés peuvent avoir de véritables porphyries devant faire rechercher une infection associée aux virus des hépatites ou des pseudoporphyries avec un tableau clinique comparable sans les anomalies biologiques typiques de la PCT. Le diagnostic biologique peut être hésitant dans ce dernier cas car la majorité des hémodialysés, qu'ils aient ou qu'ils n'aient pas de manifestations cutanées, ont une augmentation discrète des taux sanguins de porphyrines et parfois un déficit modéré en UROD⁵. En cas de dialyse péritonéale ambulatoire, l'élévation des porphyrines est habituellement plus faible sans déficit en UROD⁵.

Des réactions cutanées de photosensibilité médicamenteuse peuvent donner des tableaux cliniques voisins de la PCT, sans hypertrichose ni trouble pigmentaire. Les médicaments incriminés sont les cyclines, l'acide nalidixique, le furosémide, la disulone, la naprosyne... Le dosage biologique des porphyrines est normal.

Enfin, l'épidermolyse bulleuse acquise partage avec la PCT la présence d'une fragilité cutanée, de bulles sur les zones traumatisées et de grains de milium. Elle en diffère par la possibilité d'une atteinte muqueuse, les résultats de la biopsie cutanée, de l'immunofluorescence directe, de l'immunomicroscopie électronique, la fréquente association à une entéropathie inflammatoire et l'absence d'anomalies des porphyrines.

PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE ET MÉTABOLISME DU FER

La relation entre PCT et surcharge ferrique est connue depuis très longtemps. En effet, la large majorité (60-70%) des PCT a une surcharge en fer. La diminution des réserves de fer améliore cliniquement et biologiquement les PCT alors que l'augmentation de ces réserves les aggrave. Des mutations ont été mises en évidence dans la zone régulatrice de 4 gènes intervenant dans l'homéostasie du fer (céruloplasmine, cytochrome B réductase 1, l'hepcidine, peptide anti-microbien, membre A1 de la famille 40 des transporteurs solubles⁶).

L'association hémochromatose et PCT est connue comme le montre une méta-analyse de 2007 portant sur 66 000 sujets atteints d'hémochromatose et 226 000 contrôles⁷. La présence de mutations *C282Y/C282Y* augmentait le risque de PCT avec un odd ratio de 48 (24-95, I2 = 3%,0%-62%), 61 (28-130, I2 = 0%,0%-55%) en cas de PCT sporadique et 47 (14-160, I2 = 0%,0%-68%) en cas de PCT familiale. La présence de mutations *C282Y/H63D* augmentait le risque de PCT avec un odd ratio de 8,1 (3,9-17, I2 = 0%,0%-47%), 9,1 (3,5-24, I2 = 0%,0%-53%) en cas de PCT sporadique et 15 (4,6-51, I2 = 0%,0%-0%) en cas de PCT familiale. En cas de mutation hétérozygote *C282Y*, l'odd ratio était à 3,6 (1,8-7,3, I2 = 47%,0%-73%) et 4,7 (1,7-13, I2 = 53%,0%-79%) en cas de PCT sporadique. La double mutation *H63D/H63D* était accompagnée d'un odd ratio à 3 (1,6-5,6, I2 = 0%,0%-30%) et 3,1 (1,4-6,6, I2 = 0%,0%-55%) en cas de PCT sporadique. La mutation hétérozygote *H63D* n'était pas associée à une augmentation de prévalence de la PCT.

Le fer augmente la production d'uroporphyrines par actions essentiellement à trois niveaux (figure 5)¹ : augmentation du stress oxydatif d'où l'oxydation de l'uroporphyrinogène et de l'heptacarboxylporphyrinogène en leur dérivé porphyrine² ; diminution de l'activité de l'UROD par synthèse d'un inhibiteur, probablement dérivé de l'hydroxyméthylbilane et/ou de l'uroporphyrinogène³ ; stimulation de la synthèse de l'acide delta-aminolévulinique, précurseur de l'uroporphyrinogène². L'hydroxyméthylbilane est le précurseur tétrapyrolé de l'uroporphyrinogène. La formation d'un inhibiteur de l'UROD dans la cellule hépatique résulte d'un phénomène d'oxydation favorisée par le fer, l'activité du cytochrome P-450A2, l'alcool, les oestrogènes. Dans deux modèles murins, l'inhibiteur a été identifié par spectroscopie de masse comme étant l'uroporphométhène, composé proche de l'uroporphyrinogène qui s'en distingue par la présence d'un pont carbone oxydé⁸. L'effet inhibiteur serait plus marqué sur l'isomère III que sur le I.

La diminution de l'hepcidine augmente l'absorption du fer par le tube digestif⁹.

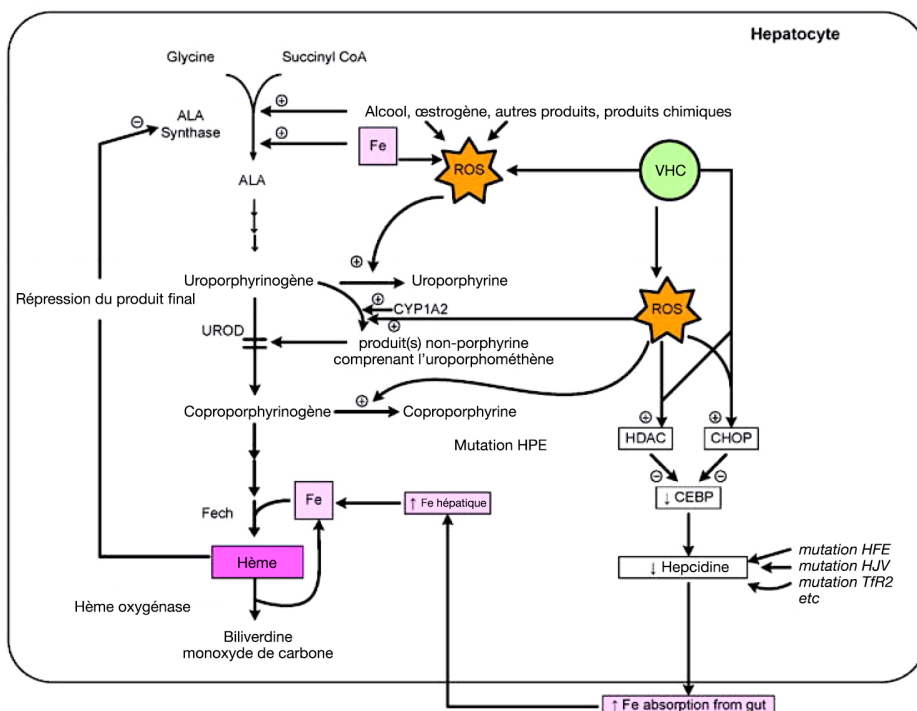


Figure 5. : Différents niveaux d'intervention du fer dans le métabolisme des porphyrines au niveau de l'hépatocyte.¹⁷

- Abréviations :**
 Fe : fer ;
 ALA : acide delta aminolévulinique ;
 SO stress oxydatif ;
 VHC: virus de l'hépatite C,
 FC : ferrochélatase, TD tube digestif,
 ROS : stress oxydatif.

AUTRES COFACTEURS ASSOCIÉS AUX PCT

Ils sont nombreux, parfois associés avec une prévalence variable selon le type de PCT et le lieu géographique.

Une intoxication alcoolique est présente chez 30 à 90% des malades avec PCT, surtout dans les formes sporadiques. Or l'alcool augmente l'absorption du fer, facilite le relargage du fer de ses protéines ligands, stimule la synthèse de l'acide delta aminolévulinique, inhibe l'UROD, favorise la production de radicaux libres.

Le VHC joue également un rôle très important dans l'apparition d'une PCT puisqu'il est présent chez 20 à 80 % des patients, en fonction de leur origine géographique. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une infection active avec présence d'ARN viral et élévation des transaminases. Cependant, les mécanismes physiopathologiques de cette association restent encore mal expliqués, faisant possiblement intervenir une surcharge ferrique ou le cytochrome P450².

Le VIH a un rôle difficile à déterminer car il y a très souvent une co-infection avec le VHC et la présence d'autres facteurs inducteurs (alcool, médicaments).

Parmi tous les médicaments inducteurs de poussées, les œstrogènes ont une place prépondérante notamment lors de traitements à fortes doses pour des cancers prostatiques. Il faut également signaler le rôle inducteur majeur des contraceptifs oraux. Les œstrogènes sont connus chez le rat pour augmenter les stocks de fer. En revanche la grossesse n'a pas systématiquement un rôle aggravant¹⁰. Les autres médicaments dits «porphyrinogènes» sont plus rarement mis en cause: barbituriques, hydantoïne, sulfamides, rifamycine, griséofulvine, vitamine B12, méthotrexate, cyclophosphamide, busulfan, simvastatine, pravastatine ...La liste des médicaments, régulièrement actualisée, à éviter en cas de porphyrie et selon le type de porphyrie, est disponible sur le site du Centre Français des Porphyries (www.porphyrie.net).

L'hexachlorobenzène, utilisé comme fongicide pour les cultures, a été à l'origine de véritables épidémies de PCT en Turquie dans les années 1950. Son rôle inhibiteur de l'UROD hépatocytaire a été démontré chez l'animal avec induction de PCT expérimentales. D'autres hydrocarbures chlorés comme la dioxine, puissant activateur de l'acide delta aminolévulinique synthétase, peuvent également induire des PCT. L'origine professionnelle de facteurs toxiques induisant des PCT est possible¹¹.

TRAITEMENT

L'évitement de l'exposition solaire, en particulier des radiations de 400-410 nm de longueur d'onde est souhaitable, cependant incompatible avec une vie normale. Aussi est-il recommandé aux patients atteints de PCT de s'habiller avec des vêtements couvrants (chapeau, manches longues...). Pour les zones exposées les écrans efficaces pour le visible sont recommandés notamment ceux contenant du zinc et de l'oxyde de titane.

L'évitement des facteurs favorisants tels que l'alcool, les œstrogènes est aussi important. Un régime pauvre en fer est recommandé ; la viande rouge et le foie étant déconseillés du fait de leur richesse en hème.

L'absence de régression clinique avec ces mesures préventives conduit à utiliser un traitement symptomatique de la PCT (saignées ou antipaludéens de synthèse essentiellement).

Les saignées permettent une déplétion ferrique². Une soustraction de 300 à 500 cc par semaine ou toutes les 2 semaines est préconisée jusqu'à ce que la ferritine soit inférieure à 25 ng/ml. Avant chaque saignée, l'hémoglobine ne doit pas descendre au dessous de 11g/dl. La rémission clinique, généralement présente dès la soustraction de 2 à 4 litres de sang, précède la rémission biologique. Les bulles disparaissent en 2-3 mois, la fragilité cutanée en 6-9 mois ; la rémission biologique est obtenue en 13 mois environ. Un traitement d'entretien avec une saignée mensuelle n'est pas indispensable. Une anémie préexistante, un déficit protéique, éventuellement liés à une cirrhose ou à une maladie hémorragique, sont des contre-indications relatives aux phlébotomies.

Les antipaludéens de synthèse sont habituellement prescrits à faible doses (125 mg de chloroquine tous les deux jours ou 200 mg d'hydroxychloroquine, 2 fois par semaine). Ils se lient aux porphyrines 7 et 8-carboxylées, s'accumulant dans les lysosomes, formant des complexes solubles, éliminés des tissus dans les urines. Ils inhibent l'acide delta-aminolévulinique synthétase. Une augmentation transitoire des transaminases et des porphyrines est fréquente lors de l'initiation du traitement, habituellement modérée, disparaissant en 2 mois. La rémission clinique est obtenue en 3 mois ; le traitement est poursuivi 2 à 18 mois avec normalisation des porphyrines en 4 à 16 mois. A fortes doses, ils provoquent la lyse des hépatocytes. Des schémas thérapeutiques avec ces fortes doses sur une courte période (750 mg/j d'hydroxychloroquine pendant 3 jours), éventuellement précédés de plébotomies, ont été proposés¹²; ils doivent être écartés en raison de l'hépatotoxicité.

La desferrioxamine (Desféral®) est utile en cas de contre-indication des saignées (anémie réfractaire ou hémolytique). Ses effets thérapeutiques sont comparables à ceux des saignées qu'elle soit administrée par voie sous-cutanée lente (40-50 mg/kg en 8-10 heures, 5 jours sur 7 jusqu'à la rémission biologique puis 5-10 jours tous les 2 mois) ou par voie intraveineuse (200 mg/kg dans 500 ml de serum physiologique, une fois par semaine)¹³.

Les chélateurs oraux, tels que le déférasirox ou la déféripnone, peuvent être aussi prescrits surtout en cas de ferritine très élevée. Ils se sont montrés efficaces dans des petites séries ou dans des cas cliniques isolés¹⁴. D'autres traitements ont des indications exceptionnelles: plasmaphèreses, vitamine E... L'érythropoïétine est parfois utile notamment chez le dialysé avec épuration du fer lors des dialyses¹⁵. La transplantation rénale peut s'accompagner de la guérison de la PCT¹⁶.

En conclusion, la surcharge ferrique a un rôle capital dans la physiopathologie de la PCT ; sa réduction est un élément fondamental du traitement.

BIBLIOGRAPHIE *(les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur pub Med)*

1. Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, Davies DMR, Hand JL. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis and histopathology. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1464-80.
2. Caballes FR, Sendi H, Bonkovsky HL. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int* 2012; 32: 880-93.
3. Frank J, Poblete-Gutierrez P. Porphyria cutanea tarda- when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 ;24:735-45.
4. Lim HW. Pathophysiology of cutaneous lesions in porphyrias. *Seminars in Hematol* 1989; 26: 114-9.
5. Mamet R, Gafter U, Korzets A, Schoenfeld N. Decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Nephron*; 1995; 70: 202-6
6. Panton NA, Strickland NJ, Hift RJ, Warnich L, Zaahl MG. Iron homeostasis in porphyria cutanea tarda: mutation analysis of promoter regions of CP, CYBD1, HAMP and SLC40A1. *J Clin Pathol* 2013; 66: 160.
7. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard G. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66 000 cases and 226 000 controls. *Hepatology* 2007; 46: 1071-80.
8. Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin MR, Kushner JP. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *PNAS* 2007; 104: 5079-84.
9. Ajoka RS, Phillips JD, Weiss RB, Dunn DM, Smit MW, Proll SC, Katze MG, Kushner JP. Down regulation of hepcidin in porphyria cutanea tarda *Blood* 2008; 112: 4723-8.
10. Urbaneck RW, Cohen DJ. Porphyria cutanea tarda: pregnancy versus estrogen effect. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 390-2.
11. Jung D, Konietzko J, Reill-Konietzko G, Muttaray A, Zimmermann-Hölz HJ, Doss M, Beck H, Edler L, Kopp-Schneider A. Porphyrin studies in TCDD-exposed workers. *Arch Toxicol* 1994; 68: 595-8.
12. Petersen CS, Thomsen K. High-dose hydroxychloroquine treatment of porphyria cutanea tarda. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 614-9.
13. Rocchi E, Gibertini P, Cassanelli M, Pietrangelo A, Borghi A, Pantaleoni M, Jensen J, Ventura E. Iron removal therapy in porphyria cutanea tarda: phlebotomy versus slow subcutaneous desferrioxamine infusion. *Br J Dermatol* 1986; 114: 621-9.
14. Pandya AG, Nezafati KA, Ashe-Randolph KA, Yalamanchili R. Deferasirox for porphyria cutanea tarda : a pilot study *Arch Dermatol* 2012; 148: 898-901.
15. Peces R, Enriquez de Salamanca R, Fontanellas A, Sanchez A, de la Torre M, Caparros G, Ferreras I, Nieto J. Successful treatment of haemodialysis-related porphyria cutanea tarda with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 433.
16. Stevens BR, Fleischer AB, Piering F, Crosby DL. Porphyria cutanea tarda in the setting of renal failure. Response to renal transplantation. *Arch Dermatol* 1993; 129: 337-9.
17. Caballes FR, Sendi H, Bonkovsky HL. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int* 2012; 32: 880-93.