Athénée royal de Bastogne
Avenue de la Gare, 12
6600 Bastogne

La Protoporphyrie érythropoïétique connue sous « la maladie des vampires » Est-ce un nom adéquat ?

Travail de fin d'études
Présenté par Jacobs Benjamin
Promoteur Mme. Colignon
Année scolaire 2015-2016

Athénée royal de Bastogne
Avenue de la Gare, 12
6600 Bastogne

La Protoporphyrie érythropoïétique connue sous « la maladie des vampires » Est-ce un nom adéquat ?

Travail de fin d'études
Présenté par Jacobs Benjamin
Promoteur Mme. Colignon
Année scolaire 2015-2016

Ce travail n'aurait pu aboutir sans de nombreuses collaborations. Je tiens à remercier Mme Colignon enseignante de Biologie à l'Athénée royal de Bastogne, ma promotrice, de m'avoir accompagnée et guidée tout au long de ce travail ainsi que Mme Cools, présidente de l'association (E.P.P. patient association belgium) des gens atteints de Porphyries en Belgique et mère de Kristof, patient atteint de la PPE, pour avoir répondu à toutes mes questions.

De plus, je remercie ma mère de m'avoir aidé tout au long de mon travail et mes camarades de classe qui ont répondu à toutes mes questions et qui m'ont encouragé en moments de doute.

Que ces personnes trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

INTRODUCTION **5**

LES PORPHYRIES ET L'HÈME **6**

LES PORPHYRIES HÉPATIQUES 9

LES PORPHYRIES ÉRYTHROPOÏÉTIQUES 10

LA PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE (PPE) **11**

HISTORIQUE 11

GÉNÉTIQUE 12

DE GÉNÉRATION EN GÉNÉRATION : TRANSMISSION À LA DESCENDANCE 13

SYMPTÔMES 15

ÉVOLUTION (COMMENT LA MALADIE / LES SYMPTÔMES ÉVOLUENT) 17

ENZYMES IMPLIQUÉES 17

ORGANES IMPLIQUÉES 17

DIAGNOSTICS 18

TRAITEMENTS 20

PRÉVENTION ET CONTRACEPTION 22

ÉPIDÉMIOLOGIE 22

CONSÉQUENCES SOCIALES 23

LES RECHERCHES DANS CE DOMAINE **24**

CONCLUSION **25**

LEXIQUE **26**

ÉTUDES **26**

BIBLIOGRAPHIE **28**

ICONOGRAPHIE **29**

ANNEXES **30**

Introduction

Vous vous promenez à Bastogne en plein été, il fait chaud, et vous êtes en t-shirt et en short. Vous apercevez un homme sur son vélo, il vous paraît très bizarre, car il porte une grosse et longue veste, un pantalon, des bottes et il a la tête couverte d'une capuche. Vous portez des jugements à son égard, « c'est peut-être un fou », « Il est surement mentalement malade », « c'est un sans abri » ou même « c'est un meurtrier ». Puis, quelques jours après vous en parlez à un ami, qui vous explique que cet homme est connu dans la région. Il est atteint d'une maladie très rare, connue sous le nom de « protoporhyrie érythropoïétique » appelée, « la maladie des vampires ».

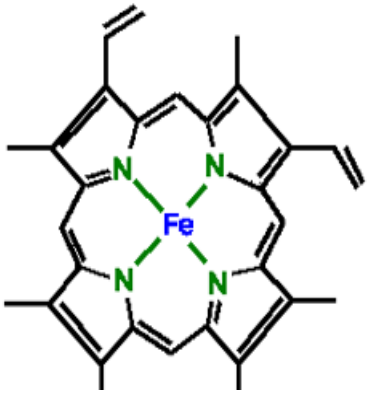
C'est ainsi, que je me suis lancé dans mes recherches. Je voulais savoir ce qu'est cette maladie et ce qu'elle implique pour les personnes atteintes. Puis j'ai décidé d'en faire mon sujet de travail de fin d'études afin de partager mes recherches, d'améliorer mes connaissances dans le domaine de la biologie, de comprendre la complexité de la maladie et de faire connaitre la maladie.

J'évoquerai d'abord, les différentes formes de porphyries et l'origine de ces maladies avec une explication de ce qu'est « l'hème ». Ensuite, j'expliquerai les différents symptômes qui l'accompagnent, son hérédité, les enzymes et les organes qui sont impliqués et la contraception. En outre, j'informerai sur l'évolution des symptômes, les diagnostics et les traitements, sa prévention et son épidémiologie. Je porterai enfin, à la connaissance, des conséquences sociales pour les malades et des recherches qui sont faites dans le domaine des porphyries.

(Remarque : Tout au long du travail vous allez apercevoir des mots marqués en gris et en vert. Ceux en gris sont des mots repris dans le lexique et ceux en vert font à chaque fois retour à des études reprises sous le lexique.)

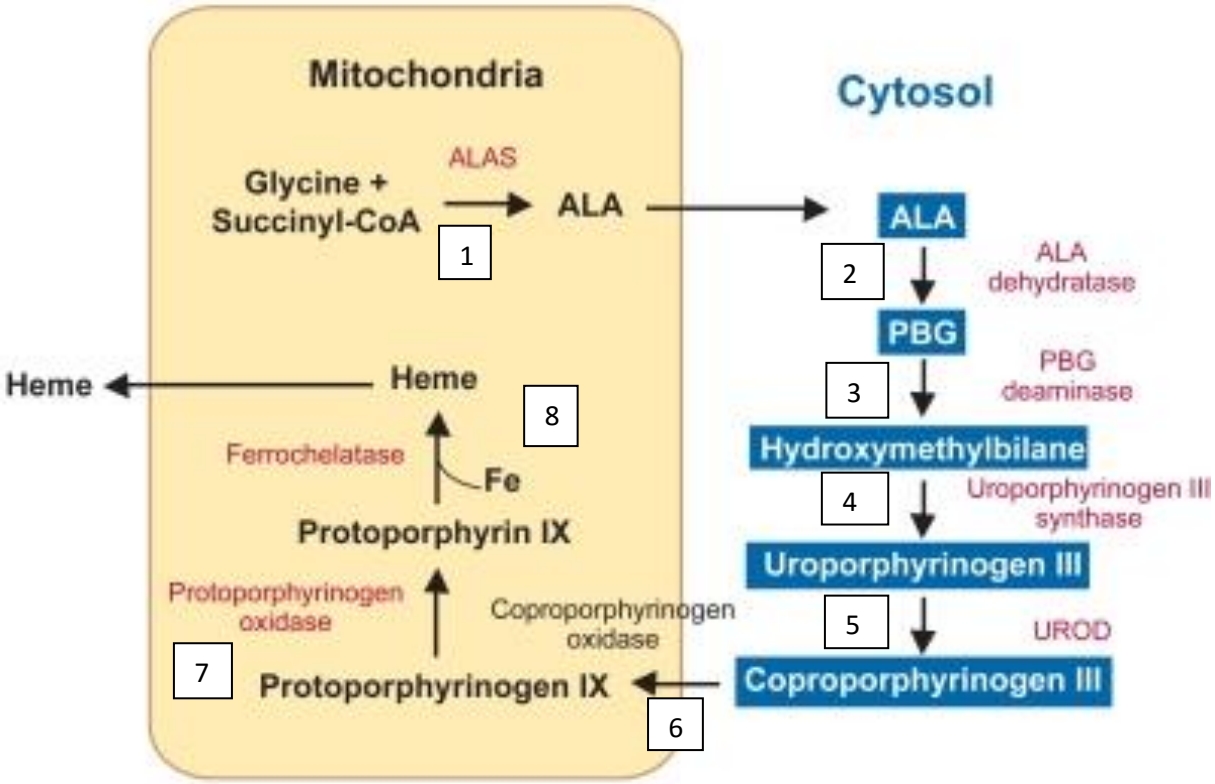
Les Porphyries et l'hème

Les porphyries regroupent un ensemble de troubles de la voie de biosynthèse de l'hème entrainant des anomalies au niveau du système nerveux (paralysie partielle, malaises, etc.), des lésions cutanées qui sont des anomalies au niveau de la peau, ou les deux.



L'hème, est constitué de quatre noyaux, chacun composé d'un atome d'azote (N) et de quatre atomes de carbone. Ces noyaux sont liés entre eux et forment une structure appelée porphyrine.

De plus, il y a un atome de fer fixé au centre de la porphyrine par les atomes d'azote de chaque noyau. C'est à cet atome que se fixe le dioxygène (O_2) lors de l'oxygénation du sang. Les porphyrines ou l'hème sont donc des cofacteurs de l'hémoglobine c'est à dire qu'ils sont nécessaires à son activité biologique.



La synthèse de l'hème se déroule en partie dans la mitochondrie (1ère et 3 dernières étapes) et en partie dans le cytoplasme de nos cellules. Les mitochondries sont des sacs allongés avec des extrémités arrondies se situant dans nos cellules et dont le rôle est de permettre la respiration cellulaire. La formation de l'hème a lieu principalement dans la moelle osseuse et le foie, elle se fait en plusieurs étapes et fait intervenir **8 enzymes** :

1. D'abord, la condensation de deux molécules (Succinyl-CoA + glycine), effectuée par l'enzyme **ALA-synthase**, forme des molécules de delta-aminolévulénate ou ALA qui quitte la mitochondrie après leur synthèse.
2. Ensuite, 2 molécules ALA se condensent, à l'aide de l'enzyme **ALA-déshydrase**, et se transforment en molécules de porphobilinogène ou PBG.

3. Après, les molécules de PBG sont condensés grâce à l'enzyme **PBG-deaminase** pour donner des molécules d'hydroxyméthylbilane ou HMB.
4. Les molécules de HMB vont se condenser à laide de l'enzyme **Uroporphyrinogène III synthase** pour former des Uroporphyrinogène III.
5. Par la suite, l'enzyme **URO-décarboxylase** ou UROD va permettre la réaction pour transformer l'Uroporphyrinogène III en Coproporphyrinogène III qui va migrer dans la mitochondrie.
6. Une fois que la Coproporphyrinogène III se trouve dans la mitochondrie elle est oxydée par l'enzyme **coproporphyrinogène oxydase** et devient la protoporphyrinogène-IX.
7. Par la suite les protoporphyrinogène-IX sont catalysées par l'enzyme **protoporphyrinogène oxydase**, et se transforment en protoporphyrine-IX.
8. Enfin, les protoporphyrine-IX sont catalysées à leur tour par l'enzyme **Ferrochélatase** et forment l'hème.

C'est l'incorporation du fer qui fait de la porphyrine l'hème, si le fer est remplacé par un autre métal comme le Magnésium la porphyrine ne deviendra pas l'hème mais la Chlorophylle. Il faut aussi savoir, pour comprendre la suite, que les enzymes qui interviennent sont toutes des précurseurs de l'hème, car toute enzyme participe à des réactions qui forment l'hème. Un précurseur est donc un composé qui participe à une réaction qui produit un ou plusieurs autres composés comme l'hème ou autre.

Toutes les porphyries proviennent d'un déficit partiel d'une des enzymes de la synthèse de l'hème. La production d'hème reste toutefois la plupart du temps bonne. Le principal problème est plutôt causé par l'accumulation de porphyrines qui ne sont pas transformées en hème. Les porphyrines sont toxiques lorsqu'elles se retrouvent en grande concentration dans les tissus (voir symptômes). Les propriétés chimiques des différentes porphyrines déterminent leur lieu d'accumulation.

Les symptômes de la maladie sont à leur tour causés par une affection sur la fonction de l'organe où l'accumulation des porphyrines est maximale. Les plupart des porphyries sont des maladies héréditaires mendéliennes où un seul gène est impliqué dans la transmission de la maladie. Il s'agit d'une transmission autosomique récessive, cela veut dire qu'il suffit d'un seul allèle muté pour que la maladie se transmette mais de deux pour qu'elle se manifeste. Sauf dans le cas de la Protoporphyrie dominante liée à l'X.

Les caractéristiques d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive sont les suivantes :

- toute personne atteinte a forcément deux parents porteurs ;
- les personnes non atteintes peuvent transmettre la maladie ;
- la maladie atteint autant les hommes que les femmes ;
- toutes les générations ne sont pas atteintes ;
- le gène impliqué est porté par un autosome ;
- la consanguinité augmente le risque d'avoir un enfant malade ;
- être porteur de la mutation ne signifie pas forcément être malade ;
- les manifestations d'une maladie génétique dépendent de sa pénétrance (voir plus loin).

Toutes les porphyries autosomiques récessives montrent une pénétrance clinique incomplète ce qui signifie que certains individus porteurs de la mutation peuvent ne pas avoir de signes de la maladie. La majorité des personnes ayant hérité d'une porphyrie reste asymptomatique c'est-à-dire qu'elle ne montre pas de symptôme durant toute la vie. Cependant, on ne peut pas prédire quels individus entrent dans cette catégorie.

Ensuite, on parle aussi de temps à autre de personnes en latence ou présymptomatiques. Ce sont des individus qui n'ont jamais eu de symptômes de porphyrie bien qu'ils présentent la mutation familiale. Il existe aussi le terme rémission qui est utilisé pour les individus chez qui les symptômes de la porphyrie ont disparus.

Les porphyries ont été classées en deux groupes : hépatiques et érythropoïétiques. Cela dépend de l'endroit où l'anomalie métabolique prédomine : le foie ou la moelle.

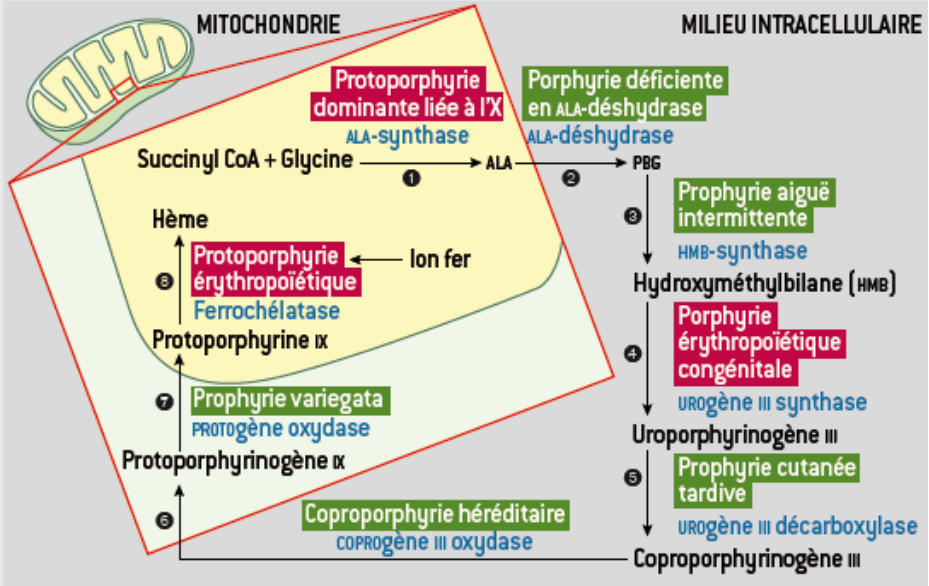


Schéma 1 « Huit enzymes, huit porphyries chez l'homme » © Pour la Science - n° 423 - Janvier 2013

Les porphyries hépatiques

On parle de porphyries hépatiques quand les porphyrines s'accumulent, au départ, dans le foie, puis dans le reste du corps. Dans ce groupe de porphyries on retrouve 5 types de Porphyries :

-Porphyrie déficiente en ALA-déshydrase
-Porphyrie aigüe intermittente (due à une déficience en Hydroxyméthylbilane)
-Porphyrie cutanée tardive (due à une déficience en UROgène III décarboxylase)
-Coproporphyrie héréditaire (due à une déficience en COPROgène III oxydase)
-Porphyrie variegata (due à une déficience en PROTOgène oxydase)

Les porphyries hépatiques ou aussi appelés aigües sont caractérisées par des crises neuroviscérales, donc des crises du système nerveux qui font apparaître des douleurs abdominales intenses, des malaises à répétition, des paralysies, etc. Les crises se manifestent de façon aigüe épisodique c'est-à-dire qu'elles surviennent brusquement, de temps en temps et qu'elles évoluent vite. Ces crises peuvent aussi exceptionnellement être mortelles. Avant la puberté les crises aigües sont très rares, elles débutent en moyenne entre l'âge de 15 et 35 ans et surtout chez la femme. La plupart des personnes touchées par la maladie ont une ou plusieurs crises, suivies par une rémission complète.

Il se peut que quelqu'un subisse encore une crise par après, qui peut parfois être liée au cycle menstruel chez la femme, cependant ceci apparaît chez moins de 10% des patientes. Les crises sont souvent déclenchées par les médicaments, l'alcool, les facteurs endocriniens hormonaux, les infections ou les restrictions caloriques.

Les différences entre les 5 types de porphyries aigües, sont dues aux enzymes impliqués et au dosage de porphyrines dans les urines, dans les matières fécales et dans le plasma sanguin.

La Porphyrie aigüe Intermittente (PAI) est la plus fréquente des porphyries aigües, elle se caractérise par des crises neuro-viscérales sans signes cutanés. La PAI est surtout due à une déficience d'une enzyme appelée HMB-synthase qui est la troisième enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème. Cette déficience engendre une accumulation des précurseurs des porphyrines dans le foie, qui sont les enzymes qui interviennent pendant la synthèse de l'hème avant l'enzyme HMB. Ce sont les précurseurs que le docteur pourra mettre en évidence dans l'urine et dans le sang par des tests en laboratoire.

Les gens atteints de la Porphyrie Variegata (PV) présentent des lésions cutanées, donc de la peau, et/ou des crises neuro-viscérales. La PV est due à une déficience en PROTOgène oxydase (PPOX) qui est une enzyme intervenant dans la chaîne de biosynthèse de l'hème. Son déficit entraîne une accumulation de porphyrines et de ses précurseurs dans le foie. Le déficit enzymatique est dû à des mutations du gène codant pour l'enzyme PPOX.

La Coproporphyrie héréditaire (CH) est la moins rependue des porphyries hépatiques. La majorité des personnes touchées présentent des crises aigües qui sont parfois accompagnées de lésions cutanées. La CH est due à un déficit en COPROgène-oxydase (CPO) qui est une enzyme intervenant dans la chaîne de la fabrication de l'hème. Son déficit entraîne une accumulation de porphyrines et de ses précurseurs dans le foie. Le déficit enzymatique est dû à des mutations du gène CPOX codant pour l'enzyme CPO.

La porphyrie déficiente et la porphyrie cutanée tardive sont toutes les deux aussi des porphyries hépatiques. L'une est due à une déficience en ALA-déshydrase et l'autre en UROgène III décarboxylase, qui sont toutes deux des enzymes différentes mais qui interviennent dans la synthèse de l'hème chez l'humain. Leurs déficiences engendrent une accumulation des porphyrines et de leurs précurseurs dans le foie.

Les porphyries érythropoïétiques

Dans le cas où l'accumulation ou la surproduction des porphyrines se fait d'abord dans la moelle osseuse puis dans le foie et dans le reste du corps on parle de porphyrie érythropoïétique. Dans les porphyries érythropoétiques il faut distinguer 3 types :

-Protoporphyrie dominante liée à l'X (due à une déficience d'ALA-synthase)
-Porphyrie érythropoïétique congénitale (due à un déficit d'UROgène III synthase)
-Protoporphyrie érythropoïétique (due à un déficit de Ferrochélatase)

La porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC) est rare, dans la littérature on a seulement pu reprendre 200 cas. La majorité des patients ont les symptômes peu après la naissance et ont une sévère photosensibilité. La PEC est due à un déficit en UROgène-synthase (URO-S) qui est la quatrième enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème qui entraîne une accumulation massive de porphyrines dans la moelle osseuse. Le déficit enzymatique est dû à des mutations du gène UROS, codant pour l'URO-S. En mettant en évidence les porphyrines de type spécifique dans les urines et le sang et en remarquant un manque en URO-S dans les globules rouges, on est capable de conclure qu'il s'agit bien de la PEC. La greffe de moelle osseuse est le seul traitement efficace, car tout les os, lieu d'accumulation de porphyrines, sont alors remplacés. Il existe néanmoins des doutes de l'efficacité du traitement si la maladie est trop évoluée, et la greffe de moelle osseuse reste une greffe très dangereuse.

La protoporphyrie dominante liée à l'X est du à la déficience de l'enzyme ALA-synthase qui intervient en premier pendant la synthèse de l'hème. C'est la seule forme de Porphyrie qui est dominante et non pas liée à un autosome mais à un chromosome sexuel. Vu qu'elle est dominante elle touche autant les femmes que les hommes.

La protoporphyrie érythropoïétique (PPE) est due à un déficit de Ferrochélatase qui est la 8ème enzyme intervenant dans la biosynthèse de l'hème. J'expliquerai cela par après, en détail. (Voir Génétique)

En résumé, il existe huit enzymes qui correspondent à huit porphyries chez l'homme.

La Protoporphyrie érythropoïétique (PPE)

Historique

La protoporphyrie érythropoïétique est une porphyrie héréditaire rare, identifiée pour la première fois au début des années soixante. Dans la PPE il y a une accumulation d'une porphyrine appelée protoporphyrine IX qui est produite en excès par toutes les cellules du corps toutefois l'activité de synthèse principale se déroule au sein de la moelle osseuse et du foie. La protoporphyrine s'accumule dans l'organisme en particulier dans les globules rouges, le foie et dans la peau qui devient suite à cette accumulation extrêmement sensible à la lumière. (Voir symptômes)

Le terme de Porphyrie est un terme venant du mot grec, « porphyra », signifiant « pigment mauve » et faisant référence à la couleur des porphyrines.

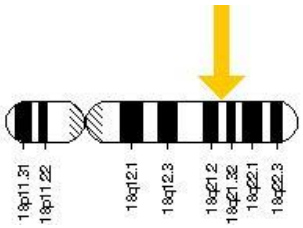
La maladie est entrée dans l'histoire en 1991 quand Mme. Loretta Loftus, professeur de médecine à l'université de Missouri-Kansas City, et son collègue Mr. Wilfred Niels Arnold, lui professeur en biochimie à l'université de Kansas, ont supposé que l'artiste Vincent van Gogh était atteint de la protoporphyrie érythropoïétique, constituant une des nombreuses théories sur l'état de santé de Van Gogh. Cette théorie a cependant été remise en doute par d'autres scientifiques, en disant qu'il se peut que Van Gogh ait été intoxiqué par les pigments de ses peintures.

En outre, les symptômes qu'apporte la Protoporphyrie érythropoïétique ont amené certains scientifiques, comme David Dolphin dans son article datant du 31 mai 1985 dans la New York Times, à prétendre que les mythes du loup-garou et du vampire auraient été inspirés après avoir observé des cas de cette maladie et les avoir comparé avec le fameux personnage de « Dracula ». Par contre, l'article de 1985 a été remis en doute dans un ouvrage de Elaine Marieb et Katja Hoehn en 2010.

La Porphyrie érythropoïétique est également connue sous « La maladie des vampires ». Ce nom fait plus référence aux symptômes de la maladie comme par exemple l'intolérance à l'allicine contenue entre autre dans l'ail pour laquelle les « vampires » sont allergiques, ou encore la destruction de l'épiderme de la peau des malades à la suite d'expositions répétées à la lumière solaire comme chez les « vampires » décrits dans les contes pour enfants.

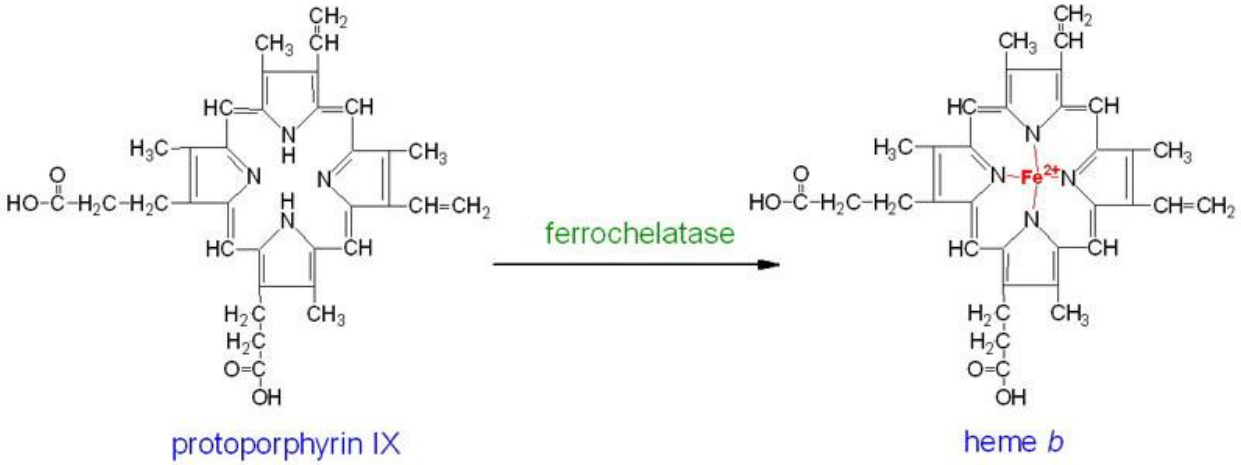
Enfin la PPE aurait aussi atteint le roi George III, roi d'Angleterre de 1760 à 1820, ou encore Hannelore Kohl, ex-femme de Helmut Kohl 32ème chancelier de l'Allemagne, qui souffrait d'une allergie contre la lumière jamais diagnostiquée.

Génétique



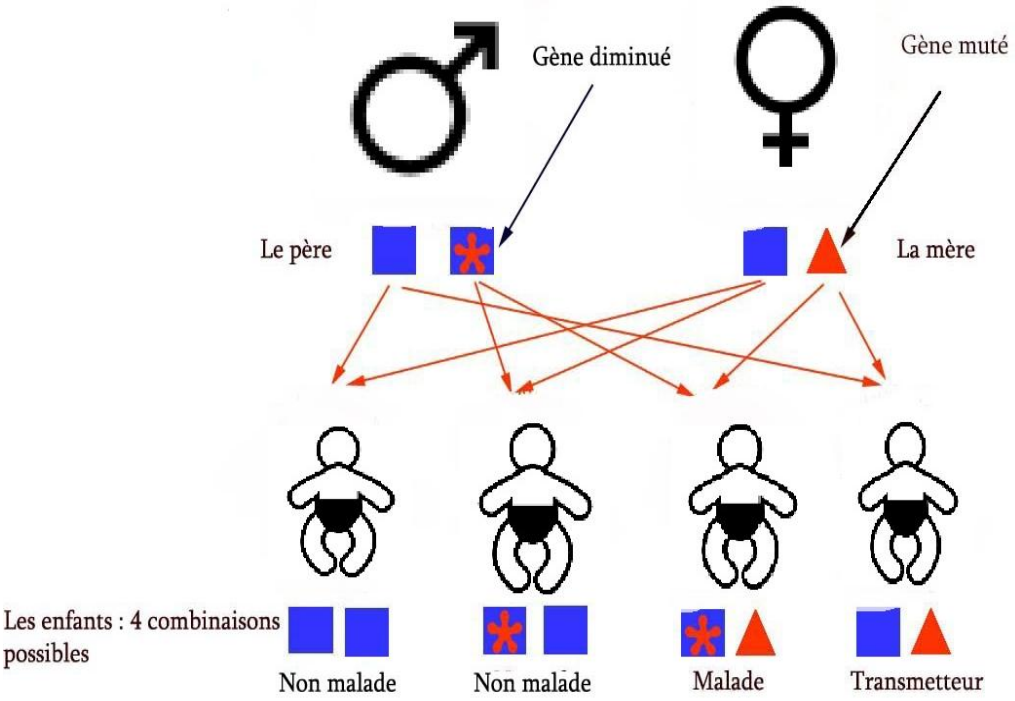
La PPE est une maladie héréditaire mendélienne où le gène codant pour la Ferrochélatase (FECH) se trouvant sur l'Autosome 18, au locus 18q21.3, présente une mutation. Le chromosome 18 est formé de 76,1 millions de paires de bases, le locus précis du gène FECH est localisé entre la 57.544.842^{ème} et la 57.586.737^{ème} paire de base. Il est difficile de dire quelle mutation se présente lors de la PPE, car il existe 110 différentes mutations du gène qui codent pour une enzyme Ferrochélatase déficitaire. L'enzyme FECH est la 8ème enzyme qui intervient dans la biosynthèse de l'hème, elle permet de catalyser la réaction chimique qui transforme la protoporphyrine IX en Hème en lui ajoutant du Fer :

$$C_{34}H_{34}N_4O_4 + Fe^{++} \rightarrow C_{34}H_{32}O_4N_4Fe + 2H^+$$



La déficience en FECH mène à une accumulation de protoporphyrines dans les globules rouges, dans le plasma, dans la peau et dans le foie, car les protoporphyrines ne sont alors pas toutes transformées en hème ce qui engendre les symptômes cités plus loin (voir symptômes).

De génération en génération : Transmission à la descendance



La maladie se transmet par transmission autosomique récessive, cela veut dire qu'il suffit de la mutation d'un seul allèle du chromosome 18, codant pour la Ferrochélatase, pour que la PPE se transmette mais qu'il faut la mutation de deux gènes pour qu'elle se manifeste. Beaucoup de sites sur Internet donnent l'information que la PPE est une maladie dominante, si l'on s'informe correctement on retrouve, surtout en littérature, que la PPE est bien une maladie récessive. Cette information erronée provient du fait que les porteurs du gène FECH diminué est assez fréquent parmi certaines populations du monde. L'apparition de la maladie dans deux générations pour certaines familles a mené certains chercheurs à conclure que la PPE était une maladie dominante. Cependant, les analyses et test moléculaire ou de génétique ont dans les dernières années prouvés que la PPE est récessive.

Il faut savoir que chacun possède deux copies du gène FECH codant pour la Férrochélatase dans chaque cellule du corps, une copie provenant du père et l'autre de la mère. La PPE surgie quand la personne malade hérite de l'un de ses parents d'une copie du gène FECH muté qui code pour une Ferrochélatase dont l'activité est fortement diminuée et hérite de l'autre parent d'une copie du gène FECH qui code pour une Ferrochélatase dont l'activité est légèrement diminuée.

Pour les gens touchés de la PPE, le risque de transmettre la maladie à leurs enfants varie selon la présence d'un gène FECH moins actif chez leur partenaire. Si le partenaire est porteur du gène moins actif le risque d'avoir des enfants malade et de ¼. C'est le cas illustré par le schéma ci dessus, où l'homme a un gène normal moins actif et la mère un gène muté, donc elle est porteuse de la PPE. Chez la mère le gène est muté, donc l'action de l'enzyme Ferrochélatase est fortement diminuée ce qui va également se transmettre à l'enfant. Vient s'ajouter le gène diminué qui lui, transmet à l'enfant l'enzyme Ferrochélatase légèrement diminué. C'est seulement quand l'enfant hérite ces deux gènes qu'il sera malade, car c'est seulement à ce niveau que l'action de la Ferrochélatase sera assez diminuée pour ne plus transformer la protoporphyrine IX en Hème. Il est intéressant de préciser que si quelqu'un hérite de deux gènes diminués, qui apparaît dans 10% des Européens, il ne présentera pas la PPE. C'est seulement lors de la combinaison entre un gène diminué et un gène muté, ou de deux gènes mutés, que la maladie se manifeste.

D’autres caractéristiques d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive sont celles déjà mentionnées à la page 7 – 8.

En outre, la pénétrance de la PPE est incomplète, ce qui signifie que certains individus porteurs de la mutation ou de la maladie pourraient ne pas avoir de signes de la maladie. La majorité des personnes ayant hérité d'une porphyrie reste asymptomatique c'est-à-dire qu’elles ne montrent pas de symptômes durant toute la vie. On ne peut malheureusement pas prédire quels individus entrent dans cette catégorie.

Symptômes

Les premiers symptômes apparaissent à n'importe quel moment de la vie mais aussi quand l'action de l'enzyme Ferrochélatase sur la production de l'hème se trouve en-dessous de 30% de son activité normale. La Protoporphyrie érythropoïétique se manifeste par des crises de signes cutanés aigus c'est-à-dire, par une photosensibilité de la peau très douloureuse qui apparaît brusquement et qui peut être de durée courte mais aussi d'une durée de 72 heures. Les signes cutanés sont accompagnés d'érythème, et d'œdème uniquement localisés sur le visage, les mains et les pieds. Ces œdèmes sont associés à de très fortes démangeaisons et à des sensations de brûlure intense. Ces réactions sont possibles en toutes saisons. Parfois les signes cutanés sont accompagnés de pétéchies. De plus, des sensations de piqûre et de brûlure à l'exposition au soleil font également partie des symptômes de la PPE. La sévérité des symptômes dépend de la durée d'exposition au soleil, à la lumière UV ou à la lumière verte et pourpre qui sont toutes des lumières ayant une fréquence entre 320 nanomètre et 595 nanomètre. En comparaison, l'œil humain perçoit les lumières ayant une longueur d'onde variant entre 380 (violet) et 700 (rouge) nanomètre. L'exposition à la lumière peut laisser des anomalies persistantes sur la peau exposée à la lumière pour une longue période.

Protoporphyrines IX

⇩ Lumière

Protoporphyrines IX réactives

⇩ O2

Dérivées réactifs de l'Oxygène

O_2^- ; H_2O_2 ; OH

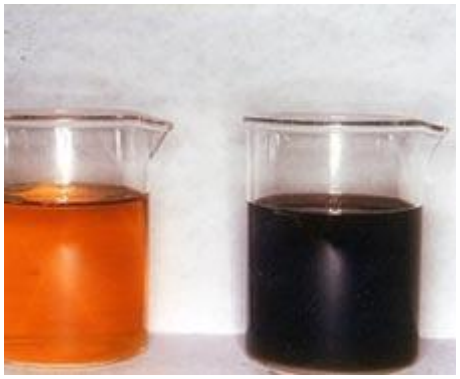
⇩

- Destruction des cellules du foie
- Endommagement de l'ADN
- Etc.

Pourquoi la lumière a un tel effet sur la peau ? La protoporphyrine, produite en excès, est une molécule lipophile ce qui veut dire qu'elle est insoluble dans l'eau et soluble dans des corps gras. La protoporphyrine a alors naturellement la tendance de s'accumuler au niveau des membranes cellulaires, celles-ci constituées de phosphoglycérolipide. Quand les protoporphyrines sont soumises à de la lumière rayonnant avec une fréquence entre 320 et 595 nanomètre, elles

absorbent cette énergie venant de la lumière. Il en résulte que les protoporphyrines accumulées au niveau de la peau, des globules rouges et des cellules, seront très chargées ou excitées, car elles ont un ou plusieurs électrons en trop. Quand les protoporphyrines sont excitées par la lumière, elles exercent ses effets photo toxique sur l'homme par la formation de dérivées réactifs de l'oxygène. Ces dérivées sont produits lorsque l'hémoglobine chargée en Oxygène (O_2) traverse l'endroit chargé en protoporphyrines excitées. Lors de son passage les protoporphyrines vont donner leurs électrons qu'elles ont de trop, pour revenir à un état stable, aux molécules d'O_2 ce qui va transformer celles-ci en O_2^-, H_2O_2 ou en OH soit des Dérivées réactifs de l'Oxygène. Ces dérivées sont dit réactifs, car ils ont tendance à réagir avec des protéines, des lipides, de l'ADN ou d'autres molécules biologique pour se stabiliser. Par exemple, le dérivée réactif OH, pour devenir stable doit se lier à un électron qu'il va puiser aux phosphoglycérolipides constituant les membranes cellulaires. Ceci engendre une réaction en chaîne, car au moment que l'OH prend un électron à un lipide pour devenir OH^- stable, celui-ci va prendre un électron du lipide étant le plus proche de lui pour récupérer son électron et celui-ci va agir de la même façon. Cette réaction en chaîne va engendrer la destruction des membranes ce qui va mener aux symptômes cités ci-dessus (voir schéma ci-dessus).

D'autres symptômes sont des douleurs abdominales très douloureuses sans raisons apparentes due à une contraction musculaire inexpliquée par les scientifiques, des troubles de sommeil, des vomissements, la nausée, une pilosité exagérée, l'allergie à l'ail, la constipation et encore la couleur foncée, rouge ou même brune de l'urine dû à l'excès des précurseurs de l'hème, dans le cas de la PPE des protoporphyrines IX, se trouvant dans le sang et dans les urines <u>seulement</u> pendant une crise douloureuse.



Gauche urine normale et droite urine d'un patient atteint de PPE

En outre, les protoporphyrines s'accumulent aussi au niveau des doigts, des lèvres, et des dents. La peau est desséchée et les dents vont par cette accumulation en protoporphyrines devenir vertes, brunes ou bleues selon la lumière qui est émise sur les dents. De plus, pour une raison qui est jusqu'à présent inconnue aux chercheurs, les dents se développent très mal ce qui résulte à un aspect très hors du commun qui rappelle les vampires des légendes. Pour cette raison les scientifiques ont surnommé la pathologie : « la maladie des vampires ».

Évolution (comment la maladie / les symptômes évoluent)

Les patients atteints de PPE risquent des problèmes de foie, car la protoporphyrine étant une molécule lipophile s'accumule non digéré dans la bile et la vésicule biliaire, et met à risque les patients atteints de PPE d'avoir des lithiases biliaires ou calculs biliaires qui sont un genre de « pierres » dans la vésicule ou dans les voies biliaires, avec des moments d'obstruction de ses voies ou de la vésicule. Ceci peut mener à des maladies hépatiques chroniques, c'est-à-dire des maladies du foie qui persistent très longtemps, qui peuvent évoluer vers l'insuffisance hépatique aigüe qui est caractérisée par la destruction des cellules du foie, de manière massive, se déroulant sur environ deux mois ce qui mène au décès du patient atteint de PPE.

Enzymes impliquées

En résumé l'enzyme principale impliquée lors de la PPE est :

- La Ferrochélatase :
  - Codé par le gène FECH sur le 18ème chromosome ;
  - 8ème enzyme intervenant dans la biosynthèse de l'hème au sein de la mitochondrie ;
  - catalyse la réaction chimique qui transforme la protoporphyrine IX en Hème en lui ajoutant du Fer ;
  - sa mutation provoque la PPE.

Organes impliquées

Au niveau des organes impliqués on peut dire que tout le corps du patient est impliqué. Lors de l'enfance les protoporphyrines IX s'accumulent surtout au niveau de la moelle osseuse. Puis, elles vont commencées à s'accumuler au niveau du foie, de la peau, du plasma sanguin, des urines, des dents, etc... Dans l'ensemble de l'organisme du malade les protoporphyrines pourront être mises en évidence.

Dû à ce fait, les douleurs lors du contact avec la lumière vont se manifester partout. Principalement, les patients montrent les symptômes aux mains et au visage à cause des vêtements qui protègent plus ou moins le reste du corps.

Les organes qui vont être le plus touchés seront principalement la peau et le foie. Le foie va subir de grands endommagements dus à la concentration élevée de radicaux et de dérivées réactifs de l'oxygène qui vont attaquer les cellules du foie. De plus, l'accumulation protoporphyrine IX va engendrer des calculs biliaires qui vont d'avantage endommager le foie en obstruant les conduits qui mènent la bile vers le foie et les intestins.

Diagnostics

Photosensibilité douloureuse au niveau de la peau exposée au soleil, accompagnée d'oedèmes, de pétéchies, de sentiments de piqûre , etc. + Urines foncées lors de crises douloureuses

↓

Plasma sanguin émet une lumière fluorescente quand il est éclairé. Fluorescence au max. lors de l'éclairage avec une lumière de longueur d'onde 634 nanomètre.

(Si test positif passer au prochain)

↓

Taux de Protoporphyrines érythrocytaires (IX) dans le sang en hausse constante

(Si augmentation constante passer à la prochaine étape)

↓

Diagnostic: Protoporphyrie érythropoïétique

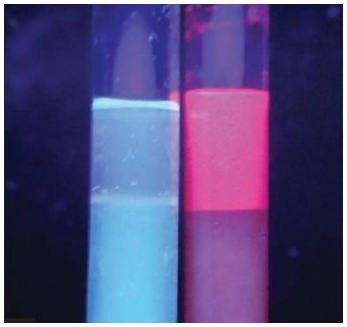
↓

Déterminer le taux d'activité du gène FECH si possible et passer aux prochaines étapes

- Examen du foie (fonctionnement...)	- Analyse de l'ADN - Mutation du gène FECH - Arbre génialogique de la famille

Le Diagnostic de la PPE est très souvent basé sur la détection d'urines foncées ou rouges. Cependant, il est très difficile de parvenir à une telle observation, car il est essentiel que le prélèvement de l'urine soit effectué pendant une crise (voir symptômes) ou une réaction avec la lumière. Le diagnostic est confirmé biologiquement lors d'analyse de sang et d'urine.

Par contre, même l'analyse de sang est compliquée. Il faut prélever le sang dans une chambre noir sans aucune lumière, autrement les protoporphyrines dans le sang réagissent de suite avec la lumière et l'augmentation constante en protoporphyrines IX dans le sang ne pourra pas être mis en évidence lors de l'analyse sanguine. De plus, comme avec l'urine, il est préférable de faire les prélèvements du sang pendant une crise, car souvent les résultats de l'analyse du sang prélevé hors période de crise ne montrent pas d'anomalies.



En outre, le plasma du sang doit être analysé sous lumière pour ainsi voir à quel moment il émet une lumière fluorescente (Voir Figure 1 : gauche sang non contaminé). Dans le cas de la PPE le plasma sanguin émet une fluorescence maximale (Voir figure : tube à droite) quand il est éclairé avec une lumière de longueur d'onde de 634 nanomètre. Cette fluorescence est due aux protoporphyrines qui réagissent avec la lumière, exactement comme c'est le cas lors de l'éclairage des dents des patients.

Par la suite il faut prévoir des tests et analyses du foie qui sont faits par analyse de sang. Les tests du foie permettent d'évaluer l'état du foie et du système biliaire, et reflètent la présence de lésions ou d'inflammation au niveau du foie.

De plus, l'absence des porphyrines urinaires et fécales, et la mise en évidence d'une mutation du gène FECH codant pour la Ferrochélatase, par une analyse de l'ADN, confirme le diagnostic de la PPE.

La plus grande difficulté est celle de poser le bon diagnostic, car les symptômes de la maladie font penser à d'autres maladies d'abord, qui sont moins rares, telles que :

- le lupus systémique : est une maladie où les défenses immunitaires se retournent contre les cellules mêmes de l'organisme et l'attaquent. L'organisme produit des auto-anticorps, qui entraînent l'autodestruction de certains tissus et engendre des réactions inflammatoires semblables aux symptômes des Porphyries.

- la pellagre : est une maladie due à la malnutrition se manifestant principalement par la dermatite et la diarrhée, qui sont tous les deux des symptômes de la PPE.

- et bien entendu une autre forme de porphyrie.

Traitements

Il existe différents traitements pour la PPE, certains sont remis en doute et d'autres se montrent efficaces. Les traitements ont tout de même un but similaire, c'est de trouver un moyen pour agir sur la pigmentation de la peau pour éviter les rayons lumineux de pénétrer la peau et de réagir avec les dérivés réactifs de l'oxygène.

Un des traitements proposés est le traitement au bêta-carotène, cette méthode reste cependant très redoutée. La béta-carotène, est un Caroténoïde qui absorbe la même lumière que les protoporphyrines IX (lumière rayonnant entre 380 et 500 nm), l'idée est donc d'accumuler la béta-carotène au niveau de la peau des malades pour que ceux-ci absorbent la lumière qui est à la base des douleurs. Ainsi, entre 1972 et 1996 16 études[1] ont été mené sur l'action de la béta-carotène sur un total de 337 patients atteints de PPE. Les résultats, étant donné qu'ils étaient très inconstants, n'étaient pas en faveur de ce traitement. Au niveau des symptômes 18% des patients n'ont pas eu d'amélioration, 28% ont eu des petites améliorations et 54% ont eu de grandes améliorations, ces résultats sont trop inconstants pour conclure que ce traitement soit efficace. De plus, seulement dans 15% des cas les patients ont pu rester plus longtemps sous les rayons UV qu'avant le traitement ce qui ne va pas en faveur du traitement. En outre, si le patient atteint de PPE est un fumeur, la béta-carotène risque d'augmenter le risque d'une pneumonie maligne étant une Grippe qui, dans plus de 30% des cas, mène à la mort en 1 à 10 jours.

De nombreux autres traitements ont été proposés :

- Traitement par la Cystéine.
    - La Cystéine, est un des 22 acides aminés et intervient dans la synthèse de la mélanine. Lors du traitement le patient est amené à avaler la Cystéine sous forme supplément nutritionnel. Lors d'une étude[2] en 1994, ce traitement est parvenu à augmenter la durée de tolérance du soleil pendant la journée de 58 minutes à 70 minutes et de 44 minutes à 52 minutes entre 11h et 15h quand le soleil est le plus intense. Par contre, le traitement n'a jamais pu être fait sur grande échelle, les recherches se sont dirigées vers d'autres traitements.
- Traitement par la Canthaxanthine
    - La Canthaxanthine, est un caroténoïde soit un pigment naturel. Une étude[3] menée en 1978 sur des malades atteints de PPE, parvient à prouver qu'à l'aide de la Canthaxanthine les symptômes des patients s'améliorent. Par contre, la Canthaxanthine peut avoir des effets négatifs sur les yeux, car elle fait apparaître une pigmentation de la rétine, pour cette raison ce pigment a été retiré du marché.
- D'autres traitements ont été proposés, notamment un traitement par le henné[4] que tout le monde connait sous forme d'encre pour faire des tatouages provisoires. Par contre, ce traitement à été remis en cause dû au fait que le henné est un probable cancérogène et qu'il peut mener à des allergies graves.

Actuellement des recherches sur d'autres traitements se font notamment par les laboratoires de « Clinuvel » en Australie. « Clinuvel » travaille sur un traitement par l'afamélanotide pour traiter la protoporphyrie érythropoïétique. L'afamélanotide est un analogue synthétique donc, une substance synthétique similaire à, l'alpha-melanocyte-stimulating hormone. Exactement comme l'alpha-melanocyte-stimulating hormone, l'afamélanotide stimule la production de mélanine, ce qui augmente la pigmentation de la peau ou le bronzage et donc la tolérance au soleil des patients porteurs de la PPE. Le traitement consiste à placer sous la peau, au niveau du bassin, un implant fabriqué en matière que l'organisme peut résorber naturellement, contenant une certaine quantité d'afamélanotide qui sera libéré au fur et à mesure dans le corps par l'implant. Des études[5]

montrent que la tolérance à la lumière du soleil augmente de 24 fois par rapport à la tolérance des patients avant le traitement à l'afamélanotide et le taux de mélanine, donc aussi la pigmentation de la peau, augmente au fur et à mesure qu'on renouvèle l'implant. De plus, les chercheurs ont constaté qu'après 4 semaines le taux de Protoporphyrines IX avait bien baissé de 50% par rapport au taux d'origine ce qui mène à une tolérance contre la lumière qui est plus importante. Mais, il est important de savoir qu'il faut renouveler l'implant tout les 2 mois et que si l'on ne le fait pas tous les symptômes reviennent. En outre, le traitement est sans danger, les seuls effets secondaires qui sont apparus lors de l'introduction de l'implant, sont des maux de têtes qui ont disparus après 24heures.

Certes le nouveau médicament appelé « Scenesse » proposé par « Clinuvel » en Australie est un soulagement pour les patients, par contre il est très difficile à avoir en Europe et il est très couteux. Ces dernières années des personnes comme Madame Cools et son association en Belgique se sont battues pour introduire le traitement en Europe et elles ont réussi. Aujourd'hui des malades atteints de PPE peuvent se procurer le médicament sous certaines conditions très strictes. Tout les 2 mois, chaque patient doit faire des échographies du foie, des radiologies du corps entier, des tests sanguins, etc. pour pouvoir se procurer le médicament. Tous ces tests et contrôles doivent être stockés par Clinuvel et il faut savoir que Clinuvel est une entreprise qui fabrique seulement un seul médicament, ce qui fait que l'entreprise a augmentée le prix du traitement en 2015 aussi parce qu'elle devait augmenter la production. Le coût du traitement « Scenesse » s'élève à 12.000€ tous les 2 mois, sans compter les tests qui doivent être répétés tout les 2 mois, et seul un petit nombre de patients peuvent se permettre le médicament. De plus, le traitement ne fait que soulager les patients pour une durée de 2 mois, il ne guéri pas les patients et n'est donc pas réellement utile ce qui fait sujet de débats et ce qui fait que le traitement n'est pas remboursé par l'état.

À présent les docteurs estiment qu'une greffe du foie et de la moelle osseuse complète pourrait guérir les patients. Ceci ne peut pas être contrôlé, car les patients ne veulent pas prendre ce grand risque qui pourrait leur couté leur vie.

Il est intéressant de mentionner que certains laboratoires de recherches comme le centre de Porphyries à Paris, sont en train d'essayer de trouver un traitement par thérapie génique pour guérir la maladie. En théorie le traitement consiste à manipuler l'ADN du malade en lui injectant des virus désactivés dont l'ADN a été manipulé en laboratoire et ainsi « rectifier » l'erreur dans son ADN au niveau du chromosome 18.

Prévention et Contraception

Pour éviter toute surgescence de symptômes, il est indispensable de protéger au maximum le patient de la lumière qui lui est néfaste en évitant d'aller à l'extérieur en pleine journée, en utilisant des ampoules adaptées, en mettant des rideaux ne laissant pas passer les rayons néfastes, etc..

Au niveau de la contraception, il est très important de faire du dépistage. Prenons un couple qui a plusieurs enfants dont un enfant est atteint de PPE et non pas les autres, il est essentiel que ces derniers fassent du dépistage pour savoir s'ils sont porteurs de la maladie ou pas. Ceci est très important, surtout, si ces enfants veulent se reproduire. Au cas où les tests de dépistage montrent que quelqu'un est porteur de la PPE ou du gène diminué l'homme ou la femme peut avec son partenaire opter pour un diagnostic préimplantatoire et une grossesse in vitro. Cela permet d'éradiquer la maladie de leur descendance sous condition qu'il n'y ait pas de porteur de la pathologie qui vient se placer dans les partenaires de la descendance.

Lors d'un diagnostic préimplantatoire on féconde in vitro plusieurs ovules de la femme avec les spermatozoïdes de l'homme. Ensuite, par analyse génétique de l'embryon on détecte d'éventuelles pathologies comme la PPE, la PPE sera détectée si les analyses montrent une mutation au niveau du chromosome 18. On ne garde seulement un embryon non malade et celui-ci on l'implante dans la maman pour obtenir un enfant sain et non porteur.

Épidémiologie

La Protoporphyrie érythropoïétique peut être retrouvée internationalement.

Son épidémiologie varie selon les pays. Au Pays-Bas 1 personne sur 75.000 est atteinte de la maladie et en Angleterre 1 sur 200.000. En Europe les statistiques montrent que la PPE touche 1 personne sur 250.000 et que la pathologie atteint autant les femmes que les hommes.

Sur l'échelle mondiale il est estimé qu'il existe entre 5.000 et 10.000 personnes touchées par la Protoporphyrie érythropoïétique.

En outre, la PPE est très répandue au niveau de la Scandinavie qui est une région située dans le nord de l'Europe comprenant la Norvège, la Suède et le Danemark. Les chercheurs pensent que la PPE pourrait trouver sa source en Scandinavie.

Conséquences sociales

Au niveau de la vie sociale, les malades sont considérablement désavantagés, car ils ne peuvent pas mener une vie comme tout autre humain. En été, quand d'autres vont à la piscine ou à la mer, les gens touchés par la PPE sont obligés de fuir le soleil le plus possible pour ne pas subir les symptômes qu'apporte la maladie.

En Amérique il existe un camp d'été « Camp Sundown » pour les jeunes patients atteints de PPE. Ce camp permet aux jeunes enfants de se sentir davantage comme des gens normaux. Le camp fonctionne exactement comme les autres camps d'été : des jeux sont organisés, des éducateurs vont nager avec les jeunes, etc. La seule différence est que tout se passe durant la nuit et la journée tous dorment ou jouent à l'intérieur. Actuellement Clinuvel en Australie ensemble avec plusieurs associations pour les gens atteints de Porphyries essaye d'établir un camp similaire en Europe.

De plus, les patients subissent les critiques du public, car les gens ont des réactions très divergentes en voyant des personnes atteintes de PPE. Surtout les enfants ont peur de ces gens dû au fait que les adultes leur donnent l'image du vampire vivant, ce qui mène également à la violence verbale ce qui blesse souvent les gens malades.

En outre, les gens adultes atteints de la pathologie ont très difficile à leurs lieux de travail. Leurs Postes ne peuvent pas se trouver auprès d'une fenêtre et ne peuvent pas être éclairés par des lampes LED, car celles-ci émettent de la lumière avec une longueur d'onde variant entre 530 et 590 nanomètre (voir symptômes).

La vie sociale est donc très perturbée, le patient ne peut pas sortir quand il veut, il sort la nuit quand les autres dorment ce qui renforce son surnom de « vampire ». Le patient a également très difficile à trouver des amis qui savent et comprennent ce qu'il vit et comment il se sent. Pour cette dernière raison les associations des gens atteints de PPE ou d'autres maladies rares aident beaucoup les patients, venant de partout au monde, de se retrouver et de faire des amis.

En littérature, il est souvent précisé que les patients atteints par la PPE ont souvent des dépressions, peur des réactions du public et des pensées suicidaires dus à leur isolement social. Une étude Anglaise de 2010 a également pu montrer que les gens avec des maladies telles que la PPE ont plus difficile à trouver un travail.

Les recherches dans ce domaine

Les recherches sur la PPE ne sont pas nombreuses. Il existe :

- Plusieurs associations dans différents pays du monde qui se sont spécialisées dans les Porphyries et proposent un service d'informations, d'orientation, et de soutien aux affectés et leurs familles. De plus, les associations travaillent en collaboration avec les universités pour avancer leurs recherches le plus possible. Les Associations les plus connues sont les suivantes :
    - En Espagne : Asociación Española de Porfiria (AEP)
    - En Europe : EPI (European Porphyria Initiative)
    - En Angleterre : British Porphyria Association
    - Au Etats-Unis : American Porphyria Foundation
    - En France : Centre Français des Porphyries
- Plusieurs laboratoires comme « Clinuvel Pharmaceuticals Ltd. », qui pratiquent des recherches dans le domaine de la PPE.
- Certaines universités comme « Kursk State Medical University » en Russie, font des recherches dans le domaine des Porphyries.
- L'ORDR (Office of Rare Diseases Research) en Amérique qui s'intéresse aux maladies rares comme les Porphyries et qui représente un service d'information pour des gens qui en sont touchés.

Tous les centres de recherches dépendent de l'aide extérieur sous forme de donations ou d'investissements ce qui rend difficile l'avance des recherches notamment du point de vue des traitements.

C'est notamment en France, au Centre Français des Porphyries, que sont faites les recherches concernant les possibles traitements sous thérapies géniques. Malheureusement je n'ai pas eu la possibilité de parler au Docteur Deybach en France qui s'occupe des recherches sur les thérapies géniques afin de m'informer sur les progrès dans ce domaine.

Conclusion

L'attention doit être attirée chez des personnes lors d'une photosensibilité douloureuse contrastant des signes cliniques (œdèmes, pétéchies, etc.). Le contexte familial doit être pris en compte tant sur un plan esthétique que fonctionnel, et doit faire évoquer cette affection afin de réduire au maximum la durée du diagnostique.

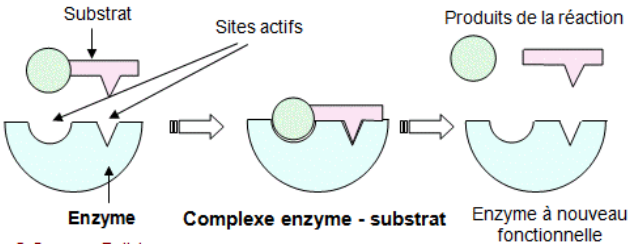
Les patients atteints de PPE sont socialement rejetés, le public les traite de Vampires, un surnom qui fait appel aux symptômes de cette maladie mais pas du tout au comportement des gens malades. Mentalement sain, les patients souffrent des critiques de leur entourage et éprouvent une grande difficulté à se faire des amis.

Les recherches, mêmes si elles ne sont pas nombreuses, avancent chaque jour dans le domaine des maladies rares telle que la PPE, et on espère un jour trouver le traitement adéquat pour la PPE et d'autres maladies plus ou moins rares.

En outre, ce travail m'a amené à apprendre de mieux m'organiser. Il m'a appris qu'il ne faut jamais juger les gens par leur apparence. Il m'a permis de faire connaissance avec de nombreuses personnes très ouvertes et très motivées à me procurer une multitude d'informations qui m'ont aidés à accomplir cette étude.

Lexique

- Allèle → Une seule version du gène pour les deux présentes sur les chromosomes homologues
- Auto-anticorps → molécules de défenses nocifs
- Autosome → Les 22 chromosomes autres que les chromosomes X ou Y qui sont des chromosomes sexuels
- Bile → substance qui aide à la digestion des lipides donc aussi les protoporphyrines
- Enzyme → Protéine qui transforme une substance chimique en une autre
- Érythème → Rougeur de la peau s'effaçant à l'appui
- Gène → Unité composée d'ADN localisée sur un chromosome et constituant le vecteur de l'hérédité
- Locus → Emplacement précis d'un gène sur le chromosome qui le porte
- Longueur d'onde → Distance parcourue par une onde pendant une période d'oscillation. Plus la longueur d'onde est courte, plus l'intensité de l'onde est importante et donc plus elle est énergique (rayons X par exemple, avec une longueur d'onde de 10-11 m à 10-8 m).
- Mélanine → Pigment naturel de la peau et des cheveux qui protègent des rayons UV
- Œdème → Gonflement d'un organe ou d'un tissu dû à l'accumulation ou un excès de liquides dans l'espace entre les capillaires sanguins et les cellules
- Paires de bases → Une paire de base est le terme attribué aux différentes bases azotées sur deux brins complémentaires (complétant l'un l'autre) d'ADN ou ARN. Les paires de bases sont notées A-T et G-C dans l'ADN et A-U et G-C dans l'ARN. Ainsi, la paire de bases, ou pb en version abrégée, constitue une unité de mesure de la longueur des molécules d'ADN ou d'ARN.
- Paralysie → Incapacité soudaine, d'origine neurologique de la motricité, d'un ou de plusieurs muscles d'agir ou/et de réagir.
- Pétéchie → Sont, sur la peau, des taches rouges à violacées, ne blanchissant pas sous la pression et qui sont dues à l'infiltration de sang sous la peau.
- Réaction enzymatique = Catalyse →



- Substrat → Molécule qui, après s'être liée au site actif d'une enzyme, est transformée en un ou plusieurs produits. Donc, c'est la substance sur laquelle l'enzyme agit.

Études

1. Lewis 1972, Baart 1972, Mathews 1974, Krook 1974, Beckert 1976, Mathews 1977, Goerz 1977, Zaynoun 1977, Corbett 1977, Niebauer 1978, Thomsen 1979, Wennersten 1980, Barth 1984, De Sélys 1988, Lehmann 1991 et Laar 1996
2. Mathews-Roth, M. M., Rosner, B., Benfell K., et Roberts J. E. A double-blind study of cysteine photoprotection in erythropoietic protoporphyria. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 1994, 10: 244-248
3. Eales L., The effects of canthaxanthin on the photocutaneous manifestations of porphyria. S. Afr. Med. J.1978, 54: 1050-1052
4. Fusaro R. M., and Johnson J. A., Protection against long ultraviolet and/or visible light with topical dihydroxyacetone. Implication for the mechanism of action of the sunscreen

combination, dihydroxyacetone/naphthoquinone. Dermatologica 1975b, 150: 346-351/ Fusaro R. M., and Rice E. G., The Maillard reaction for sunlight protection. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005, 1043: 174-183. / Rice E. G., Dihydroxyacetone naphthoquinone protection against photosensitivity. Dermatologica 1976, 153: 38-43

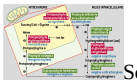
5. The Authors. Journal Compilation. The American Society of Photobiology 0031-8655/09

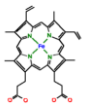
Bibliographie

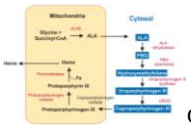
- The American Society of Photobiology, Juergen H. Harms, Stephan Lautenschlager, Christoph E. Minder and Elisabeth I. Minder : ”Photochemistry and photobiology” Volume 85, Issue 6, pages 1434-1439; Novembre/Décembre 2009
- Massachusetts Medical Society, Jules L. Dienstag, M.D., Juergen Harms, M.S., Stephan Lautenschlager, M.D., Christoph E. Minder, Ph.D., Elisabeth I. Minder, M.D. : “The New England Journal of Medicine”, 15 Janvier 2009
- Noisy-le-grand Minder E. I., Schneider-yin X., Steurer J., Bachmann L. M. : Cellular and Molecular Biology : « A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in Erythropoietic Protoporphyria » Volume 55, 2009, Publié par C.M.B. Association; 34 Boulevard Solférino ; 86000 Poitiers, France
- Documentaire : « Wanneer de zon je vijand is » https://www.youtube.com/watch?v=wQWUV-UrmzI
- Centre de Porphyrie européen http://www.porphyria.eu
- Clinuvel Pharmaceuticals Ltd http://www.clinuvel.com/
- Kursk state medical university en russie www.kgmu.com
- « Office of Rare Diseases Research (ORDR) » en Amérique https://rarediseases.info.nih.gov/
- http://flipper.diff.org/app/items/6956
- http://www.em-consulte.com/
- http://www.omim.org/
- Centre Français des Porphyries http://www.porphyrie.net/
- Egton Medical Informations Systems Limited http://patient.info/
- Van Gogh atteint PPE: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1676250/?page=1
- Article David Dolphin: http://www.nytimes.com/1985/05/31/us/rare-disease-proposed-as-cause-for-vampires.html
- Toutes les informations concernant le foie : http://www.liver.ca/fr/
- http://porphyria.eu/
- http://www.em-consulte.com/
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
- http://house.wikia.com/

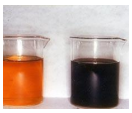
Iconographie

http://ashlandscience.shoutwiki.com/wiki/File:Cutaneous_porphyria.jpg#filelinks

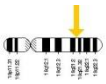
 Schéma 1 « Huit enzymes, huit porphyries chez l'homme » © Pour la Science - n° 423 - Janvier 2013

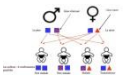
 Structure moléculaire de l'hème avec, au centre de la porphyrine, l'atome de fer. © Alan J. Cann CC by-nc-sa 2.0

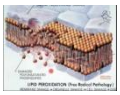
 Gastroenterol Hepatol (N Y). 2008 Aug : 4(8) : 561-566

 http://www.porphyriafoundation.com/for-healthcare-professionals/types-of-porphyria/AIP

http://www.actasdermo.org/en/new-developments-in-erythropoietic-porphyrias/articulo/S1578219013000346/

 http://ghr.nlm.nih.gov/gene/FECH

 Schémas Personnel

 https://i.ytimg.com/vi/JV9bORHbSZU/hqdefault.jpg

http://www.clinuvel.com/en/skin-science/skin-conditions/rare-skin-conditions/erythropoietic-protoporphyria-epp

http://www.ijdvl.com/articles/2012/78/1/images/ijdvl_2012_78_1_108_90963_f3.jpg

http://themedicalbiochemistrypage.org/images/fech-reaction.jpg

http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/images/figure2.JPG

Annexes

Interview datant du 8 février 2015 avec Madame Tinne Cools, mère d'un patient atteint de PPE, Original en Anglais.

T: Tinne B: Benjamin

B: How is it possible that Scenesse is so restricted in Europe?

T: It's because the treatment has not been tested for a long time so the possible side effect are still not known.

B: Isn't it pity for Kristof?

T: That is a pity, because we know what the side effects are. The side effects are really very, very, very, low. But of course it's the first time that Scenesse will be given in Europe. Because it was only Zurich doing it so far so now the Euro Zone made an arrangement with the EMA, the European Medical Agency, so we can only have it three times a year now. So we'll see and normally it will be between the 15th of March and 15th of September or something. But there was an exception; some of them could have it four times so if we take it March, May, July and September, so he is protected until November because it protects you for two months then I think Kristof can handle it.

B: Yes of course, because in winter the sun hours are less and then it is easier for him to get along with it?

T: But to be honest Benjamin, I think most of the doctors and surgeons still don't understand the disease. Because to be very honest in winter the clouds are white and there's a lot of white light and this is even worse than the sun light. So I just can't get how the jury of doctors in London made this kind of acceptance because you know Kristof has the most pain in January and February because the weather normally when it snows, the clouds are white and they are very, very terrible for him. So I don't know how they did it but to be very honest we are finally very glad that it's finally accepted in Europe. But now in every Country here in Europe the fight starts of course because we can have it now but it is not reimbursed yet and it is so terribly expensive that in Belgium we are the only one paying for it. So now the reimbursement fight has to start. So but to be honest I was with the Ministry of health few months ago trying to get an arrangement and I think they will accept the reimbursement but then a new procedure starts and it will last for another 12 months.

B: Yeah of course because the costs are very high and it will be a difficult decision for them.

T: Yes, and we have seen the people of Clinuvel, the ones making the medication.

B: Yes the one coming from Australia!

T: Yes they're from Australia, they were at the conference this weekend and to be very honest now they are setting the price right. Of course because now they have to start to gain, because they are starting big production now for whole Europe so the price doubles. And he was explaining it was because of different facts. Because one of facts for example is that the EMA asks a lot of conditions, so our son and the others have to be controlled, they have to do a scan of the whole body, a scan of the skin, an echo of the liver, and so on. So there has to be a lot of controls it is accepted under condition for 5 years so every patient has to do all those examinations every two months so it's a very expensive thing to do and that is why Clinuvel

doubled its price because Clinuvel is forced to do all those things. So when someone starts, even if it's reimbursed or not that's something completely else, the EMA says okay you can give it to the patient but you need to keep a register with all those examinations on the liver, the skin, the bone narrow...

B: Yes but the thing is also to see if the medication doesn't has a bad effect on the patient

T: Absolutely and that is good but it is very expensive and who has to pay? The patient! At the last thing the patient has to pay. So that is why Clinuvel doubled it price because they say okay we have to keep a registry of five year of every patient. Even the patients who don't take the medication. Because the EMA wants to see the differences between the patients who take the treatment and those who don't. So now all the presidents of the organisations, and I'm one of them, I'm the Belgian president, we have to give them registers with all our patients but anonymous because of the privacy law. So the only thing we can say is it's a man or a girl, that's the age and he lives in (...). That's the only thing we can say because then they have to go to different experienced doctors in Belgium and the doctors have to give it to Clinuvel. So it's a very complex way of doing things but we have to. And even the one who are members of our organisation and won't take the medication have to be followed to. So I don't how this is going to happen. If I tell to my organisation to my members Benjamin to be very honest, you can't afford it before the reimbursement because it doubled in price, so you have to pay €12.000 a time, they won't do it but I have to convince them : go to the hospital do that or that or that and make yourself ready for controls of everything because if there is reimbursement we can start immediately. That's the only reason why they should do it. But the reimbursement will certainly last for a year.

B: Yes of course, it's a huge amount of money to reimburse!

T: Yes, so to be very honest, it's only accepted three or four times a year but it costs as much as it will have to cost because it doubled it price. And then I went to the boss and I told him okay but you have to do something for me no? I paid for this medicine three years the others didn't take it yet so can you please before there is any reimbursement can you give us the price it was before because I'm sorry if it comes to €12.000, okay3 times a year is the same thing as 6 times €6.000 but for Kristof three times is not enough. And I'm very happy to have a really good business because otherwise you are not able to save your child. So I'm one of the only person who is able to pay for my child health and that is terrible. I think everyone who has the disease should be able to have the treatment.

B: But how comes it ... I never found what was really in Scenesse. How comes it's so expensive?

T: Because, it's actually very strange I don't understand very good, but the only medicine Clinuvel makes it Scenesse. So they only have one medicine. So that's their problem because their investors they have to pay on that one medicine. Because if you take Johnsons&Johnsons or Bayer, they have a lot of medicines but Clinuvel only has this one product.

B: Oh I see, yes if you have only one product of course then the production gets very expensive.

T: Because you know the professor, the CEO of Clinuvel, I've seen him different times now, he is really an idealistic person, because he is busy doing this for 20 years, he worked for 20 years on trying and finding what could help those people. And now they're producing but he is very idealistic because they didn't gain any penny yet. And all his money is in it, all his family's money is in it. So now they have to start gaining otherwise ... but they told us on Saturday that

the next thing to do was making the medication for the children, for paediatric use, because no it's only for adults.

B: Okay and the medication is injected under the skin is it?

T: It is injected with a kind of spaghetti string, and they shoot it into the hip. And it works for 2 months – 6 weeks.

B: And you see it on the skin?

T: Yes the skin is tanning so when they take it the skin starts to tan. Because EPP people are very white people, they don't have any colour. So it tans the skin, it makes the skin thicker, it sends out Melanin and so to be very honest it doesn't cure anything at all, that's why the conditions of the EMA are so severe. It doesn't cure it just helps, it takes away the pain of very bad symptoms of a terrible pain that's all it does but it doesn't cure.

B: Yes because the cure, if I got this right, the actual disease is in the genetics?

T: Yes it is and in the bone narrow in the liver and so on. So the only thing that really can cure a patient is a bone narrow transplantation. In non-acute porphyrias so the group where EPP is in. The acute one starts in the liver and the cutaneous starts in the bone narrow. So EPP is a cutaneous porphyria. So they need liver transplant and bone narrow transplantation, but it is a very dangerous operation. And they need the two transplantation because they are doubled mutated. But if you want details on that part you should call Professor Deybach for more informations he said that it was no problem if you had to call him and I will send you his details on e-mail.

B: And in your case, you are the carrier of EPP?

T: Yes I'm the carrier; I'm one of the 250.000 people carrying it. And it was without knowing it that my husband carried the lazy gen. So his lazy gen, who appears one on 10 times and my bad gen who appears one on 250.000 times were transmitted to Kristof. So my boy is very unlucky. Because my daughter is completely healthy.

B: And the father as well?

T: Yes and me neither I just have to real bad gen. So that's why my daughter goes to Paris in two weeks because they want to start having children and she wants to know if she is a carrier to or not. Because it's completely possible that she doesn't has the symptoms but that she is a carrier. So they are going to check on her DNA if she is a carrier or not. And if she is a carrier they are going to check on her husband to see if he has that lazy gen if he doesn't there is no problem if he has then they are going to check about the other possibilities.

B: And what about your family, did nobody had EPP?

T: My big problem is, I was adopted when I was 11, so I do not know anything about my past. The only thing I know is that my father died when I was very young on a liver disease. That's the only thing I know. So now few months ago I tried to find my real mother just to have some genetic information, and she said to me, I said to her okay I just want to have a chat with you because every surgeon says the longer you can go back in time, the easier it is for us to retrace your DNA process, so I asked my mother: please can you tell me what happened? Do you remember except my father dyeing from a liver disease who wasn't detected it was just, the liver didn't worked anymore and it finished, but in my opinion it has to be something like that. So I asked her do you remember something else, and then she said I've read in the papers what the

symptoms are and I remember my mother in law always wearing dark glasses and thick gloves and a big hat when she went out. So I'm pretty sure it's the side of my father that started this but the big problem is that it's a really rare disease and it's really not well known in Belgium. My son was 19 before he got the right diagnosis. What we've heard you can't imagine: he is so anxious about the sun and just put him outside, and he is crazy go to a psychiatric because he is not normal, he is crying of paying but we can't find anything and so in Belgium it's really not known so I can imagine my father and my grandmother not knowing the name of the disease was.

B: I have to say in the first place I'm not surprised because indeed it is a rare disease and so it's normal that not a lot of doctors know about it. But on the other hand it's kind of weird because last week I worked in a Hospital and I talked to few people about my Thesis about porphyria and I was surprised that they all knew what I was talking about. The doctors I talked with did know the disease.

T: Yes I think Belgium is the worst country to live in. Because you know I started a patient organisation last year Benjamin, there was nothing in Belgium just nothing. We seen the others organisations several times now. You know the UK organisation already exists for 30 years. The Swiss for 25 years. The Hollands Porphyria Organisation already exists for 20 years. Belgium didn't had anything.

B: It surprises me because like the Hospital in Brussels is a very good Hospital and they have a very good reputation as I know. It's surprising that they don't know the disease. But it's a very difficult task to remember all the diseases as a doctor.

T: But you know we have a very big problem in Belgium because we have the University hospital in Leuven which is Flemish and Catholic, and we have Brussels which is French and which is free, so to be very honest after knowing a lot about the disease now, Brussels knew very well what Porphyrias are because Professor Delmarmol is quite a specialist. Leuven didn't know the disease at all. The problem is that the professor in Leuven who gave the diagnosis to Kristof he knew that Brussels was much more specialised but they are fighting each other so they didn't send us there. And that is very horrible such things.

B: Yes I can tell you a lot about such people...

T: If you need some contacts even for an apprenticeship later during your studies I can give you some good contacts that are looking for young students...

B: Even the other Porphyrias I talked about in my Thesis but in very short. Where they act, how they act, and so on but I keep it very short to focus on the EPP.

T: I send you the articles you got them right, do you have to translate them?

B: No I understood them all so no problem.

T: I have some more if you really need them otherwise absolutely go on the site EURODIS.org

B: I'm okay with the documents you gave me I mean it takes some time to understand everything but I manage to handle it. Only the symptoms are very tricky because some people tend to say things that are untrue.

T: So actually they really have bad teeth and they describe their symptoms as a fire ball going through their body. Every light is harming everything for example even their eyes their retinas are very sensitive. Patients often become blind when they get older and the problem is some of

them don't know what they have until they are old so then the eyes have already been damaged. They wear sunglasses all the time. But sometimes people exaggerate and they make terrible stories.

B: But when you shine with a wood lamp on the teeth they shine blue.

T: Oh this may be possible because of the porphyrines that accumulate.

B: Yes for the rest I did my research and I handle to explain all the symptoms even if it takes some time to understand everything. Your documents were very helpful for me. I'm just trying to find out about all the enzymes and organs that are affected.

T: Okay Benjamin listen, if you have EPP it's the 7th of the 8 steps where there is a problem. So at the end. Everything goes wrong at the Ferrochelatase.

B: Okay so I got it right.

T: So remember where all the different Porphyrias start. Some in the bone narrow and some in liver, even when later on everything is affected. I will send you the documentation of Doctor Minder where everything is very clear.

B: For the rest I did some History of the disease as well.

T: Oh I hope you found it because it is actually very interesting. It's strange; there was one big family in Scandinavia where they were all affected by EPP. That's why in Finland, Norway and so on you have more people affected then here. And in Asia for example there is one on a million that is affected. Even in Belgium just on the border there are a lot of people affected because it seems that the disease started all geographically.

B: Okay I will check about it.

T: Another problem is that patients get depressed after a time because they are socially extremely isolated and because they always get the wrong diagnosis which is a big disappointment after a while. No one understands what they are saying because no one can understand their pain. I can feel when I see my son when he meets people who just understand him. He doesn't has to explain what happens with his body and why because they just understand what he is suffering of. So the biggest reason why they get depressed is their non understanding which is a big problem. You know Benjamin my son was 19 and he told m many times the light hurts, he was crying and crawling and I didn't understand neither I just knew something was wrong. You know at a certain age my son became mad at the whole world. He knew what it was and he knew that he could never cure of this disease so there was a moment where he couldn't stand any other person being happy. One moment he asked me why I didn't do anything about it and I was crying because I have seen every single doctor everywhere but no one could help me. At a moment I was angry with myself and I had to tell him to stop yelling at me because I'm not a doctor I took you anywhere. I've seen my son become very depressed. And at some point he even got suicidal because he didn't want to live like this. Now here is the importance of my organisation, bring people together who absolutely understand and know what you are going through and where you don't have to explain why you live at night and sleep during the day. If you have people suffering the same you don't have to explain everything, so my son was saved by an organisation of people this makes life easier for patients just finding soul mates whom you can enjoy life with.

B: And what about gen therapies? Did the doctors and professors ever talked about this?

T: It would be better like with mucoviscidosis where gen therapy is allowed now. So professors who are busy with EPP and other Porphyrias are busy trying to get an allowance trying to genetically manipulate the patients. Because they know the in vitro pregnancy stops the disease. In Paris they are busy doing this because it is really a research lab, so they are not giving the medication they are just researching to cure the disease and trying to help the patient.

B: All right! Yes it is difficult and they are on a very thin ice when it comes to genetically manipulate humans.

T: A cure could be the transplantation of bone narrow but the risk is just to high it could kill the patient and even then the doctors are not sure if it could really cure the patient because the damaged cells, the porphyrins and so on are all over the body they are everywhere and affect the entire body.

B: I can understand the patient I would not do it neither it is a too dangerous!

B: And what about the name "The Vampire disease" has it something to do with the allergy on garlic and the coming out at night?

T: yes exactly I mean the allergy on garlic I'm not sure about this I never tried it and I don't know about that but people call it the vampire disease because they just get out at night and they can't stand light that's all. Which make children really afraid of them which is really bad too. They have really bad teeth too every year Kristof has to make all of his teeth. And the liver is badly affected too. When EPP patient start to get yellow you have to run to the hospital because then their liver is failing and they die from it.

T: And for the Diagnosis they are doing the FEB test. And even blood taking is very weird you have to do it in a dark room otherwise the blood mutates directly when light touches the blood this is what causes the pain for patients.

...

Travail de fin d'études
Présenté par Jacobs Benjamin
Promoteur Mme. Colignon
Année scolaire 2015-2016

Athénée royal de Bastogne
Avenue de la Gare, 12
6600 Bastogne