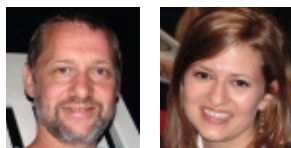


■ LES AUTEURS



Franck E. DAYAN est physiologiste des plantes au Département d'agriculture des États-Unis et professeur adjoint au Département de chimie médicale à l'Université de Mississippi-Oxford.

Emilie A. DAYAN est diplômée de la même université en économie, études internationales et français.

des cellules (ils sont peroxydés). Ses lipides dégradés, la membrane perd son intégrité et des composés (éthane, éthylène et malondialdéhyde) sont libérés. Cette dégradation de la membrane des cellules est responsable des lésions sur le feuillage. Par ailleurs, la synthèse de chlorophylle étant bloquée, on observe une décoloration des chloroplastes et une inhibition de la photosynthèse.

Les herbicides de type diphényléther provoquent aussi des lésions sur le feuillage des cultures traitées qu'ils sont censés protéger, mais ces plantes se remettent vite, car soit elles dégradent rapidement l'herbicide ou la protoporphyrine libérée, soit, comme le riz, elles produisent des molécules anti-oxydantes en quantité.

Des résistances à ces herbicides commencent à apparaître. Des biotypes de chanvre

d'eau (*Amaranthus tuberculatus*) résistants ont été identifiés récemment. Ces biotypes résistent à plusieurs classes d'inhibiteurs de la PROTOgène oxydase. La protoporphyrine s'accumule moins dans la cellule, ce qui diminue les dommages causés à la membrane. Cette résistance est liée à une spécificité du gène *PPX2L*, qui code, chez ces biotypes de chanvre, la forme mitochondriale de la PROTOgène oxydase. Cette forme n'est pas la cible principale des herbicides. Toutefois, le gène porte une extension qui adresse l'enzyme à la fois vers les mitochondries et vers les chloroplastes.

Patrick Tranel, de l'Université de l'Illinois, aux États-Unis, et ses collègues ont découvert qu'il manque au gène *PPX2L* une séquence qui code un acide aminé essentiel pour l'activité de la PROTOgène oxydase,

La folie du roi George III et la phobie de Dracula : des porphyries ?

George III, roi d'Angleterre de 1760 jusqu'à sa mort en 1820, et Dracula étaient-ils atteints de porphyrie ? C'est en tout cas ce que l'on a longtemps cru pour le premier. Sous son règne, l'Empire britannique était bien parti pour exercer une domination économique sur le commerce international et une suprématie militaire sur tous les océans. Mais cette montée en puissance fut ternie par une étrange maladie du roi, dont les décisions parfois irrationnelles auraient conduit à la guerre d'Indépendance américaine et à la perte des colonies d'Amérique du Nord.

Les comptes rendus médicaux royaux indiquent que le roi George a traversé des épisodes d'une maladie invalidante. En particulier, cinq épisodes graves combinaient des troubles physiques – de fortes douleurs abdominales, des urines « couleur vin de Porto », une paralysie des bras et des jambes – et une profonde dégradation de ses facultés mentales. Le comportement du roi fut si irrationnel au cours d'un épisode qui a duré d'octobre 1788 à février 1789, qu'il fut à l'origine d'une révision constitutionnelle, la *Regency Crisis*. De 1811 jusqu'à sa mort en 1820, la santé du roi continua à décliner. La maladie détériora ses facultés à un point tel qu'à la fin de sa vie, il nécessitait des soins constants.

On a d'abord pensé que ces périodes d'incapacité mentale étaient d'une maladie psychiatrique. Mais dans les années 1960, des historiens ont émis l'idée que le roi souffrait de porphyrie – plus précisément de porphyrie varie-



gata. Les crises de cette maladie pouvant être déclenchées par une exposition à des métaux toxiques et autres contaminants environnementaux, répandus en Angleterre à cette époque, on a recherché de telles traces dans les cheveux du roi : ceux-ci présentaient une concentration normale de mercure et de plomb, mais des concentrations toxiques d'arsenic. Un empoisonnement à l'arsenic pouvait donc avoir été le déclencheur des crises de porphyrie du roi George III.

En 1968, en étudiant les dossiers médicaux de 13 générations de membres de la famille du roi, le médecin britan-

nique Ida MacAlpine et ses collègues ont découvert que le roi et d'autres membres de la lignée royale présentaient des signes cliniques de porphyrie. Quant aux autres membres de la famille, peut-être étaient-ils des malades asymptomatiques, comme 75 pour cent des personnes atteintes de porphyrie ?

Certains historiens ont postulé que la porphyrie a paralysé l'énergie du roi George III, obscurcissant son jugement et le rendant « fantasque ». Des sautes d'humeur et une raison sérieusement détériorée l'ont conduit à prendre nombre de décisions imprudentes et irréfléchies, qui rompirent les liens avec les sujets britanniques vivant dans les colonies américaines, au détriment à la fois de la Grande-Bretagne et des loyalistes (les colons américains demeurés fidèles aux Britanniques durant la guerre de l'Indépendance). Selon ces historiens, si le roi n'avait pas été frappé d'incapacité par la maladie, il aurait pu éviter la guerre d'Indépendance américaine.

Aujourd'hui, ce diagnostic rétrospectif de porphyrie est controversé. Deux études, publiées en 2010 par Timothy Peters, de l'Université de Birmingham, et ses collègues, ont réexaminé les comptes rendus médicaux du roi d'un point de vue clinique et psychiatrique, et ont conclu qu'il aurait plutôt souffert de psychose maniaco-dépressive.

Quant à Dracula, rien ne prouve que l'écrivain irlandais Bram Stoker connaissait les porphyries lorsqu'il a créé ce personnage, dont certains traits ressemblent aux symptômes associés à ces maladies. Stoker s'est inspiré de Vlad III, un prince de Valachie (une province de Roumanie) du XV^e siècle réputé pour sa cruauté envers ses ennemis. Surnommé Tepes – qui signifie l'empaleur –, il aurait tué 20 000 à 40 000 civils européens (la plupart par empalement) et jusqu'à 100 000 musulmans turcs ! Fasciné, Stoker construisit son personnage de vampire à partir des récits historiques faisant état de la cruauté de Vlad et publia son roman *Dracula* en 1897 (du roumain *dracul*, qui signifie diable).

Toutefois, David Dolphin, chimiste canadien spécialiste des porphyries, a relevé une similitude entre le personnage imaginaire de Dracula et certains symptômes de patients atteints de porphyrie. Par exemple, l'accumulation de pigments photodynamiques dans l'épiderme et la rétine rend ces personnes sensibles à la lumière. De tels effets conduisent aussi parfois à un dessèchement des doigts et des lèvres, et les gencives peuvent se resserrer pour faire apparaître des dents semblables à des crocs (les fameuses canines des vampires ?) avec des teintes rougeâtres dues à des concentrations élevées de porphyrines.

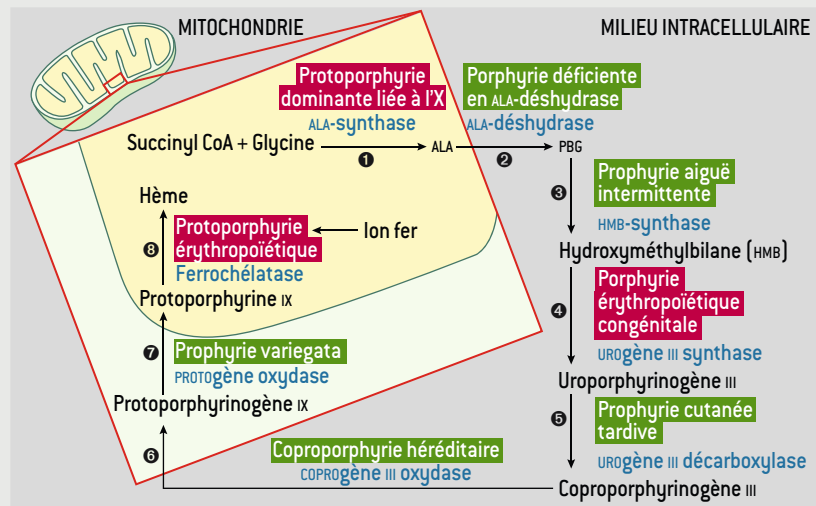
nommé GLY-210. Chez les plantes, la forme mitochondriale fonctionnelle de l'enzyme est constituée de deux sous-unités liées de façon assez lâche. Chaque sous-unité comporte trois domaines (voir la figure 4) : l'un se lie au substrat, le deuxième à la membrane mitochondriale et le troisième à un facteur d'oxydoréduction nommé flavine adénine dinucléotide (FAD). C'est ce troisième domaine de la PROTOgène oxydase qui contient le site actif de l'enzyme. Et c'est au cœur de ce site actif que l'acide aminé GLY-210 a disparu. Or cet acide aminé joue un double rôle : d'une part, il participe au positionnement, sur l'enzyme, du substrat de la réaction qu'elle catalyse, le protoporphyrinogène ; d'autre part, il contrôle l'efficacité de la catalyse en imposant la distance entre le substrat et le facteur FAD – lequel copilote la réaction enzymatique.

Une résistance due à un acide aminé

Avec mes collègues, nous avons montré que cette lacune ne diminue pas l'affinité pour le protoporphyrinogène ou le FAD, mais réduit l'efficacité catalytique de l'enzyme. Cependant, elle diminue aussi l'affinité des herbicides pour la PROTOgène oxydase, ce qui compense la baisse de l'efficacité catalytique. Ainsi, l'absence d'un seul acide aminé a suffi à modifier en profondeur la conformation de la PROTOgène oxydase, car cet acide aminé stabilise l'hélice de la sous-unité catalytique de l'enzyme. L'absence de l'acide aminé réduisant la taille de la poche où se lient le substrat et le facteur FAD, il devrait être possible de contrer cette résistance en produisant des herbicides plus larges qui occuperaient une plus grande partie de la poche. De telles molécules ont été développées par ailleurs, mais n'ont pas encore été testées sur le biotype résistant de chanvre d'eau.

Depuis les années 1980, l'utilisation du nitrofène est interdite dans nombre de pays, dont l'Europe, car chez l'animal (souris et rats), plusieurs études ont montré que son ingestion augmente le risque de développer un cancer, et que l'exposition *in utero* risque d'entraîner des malformations du cœur et des poumons, ainsi qu'une détresse respiratoire. En revanche, les études de l'impact sur l'environnement et la santé des autres herbicides inhibant la PROTOgène oxydase suggèrent un faible risque de toxicité. Chez l'animal, seule une ingestion à haute dose a conduit à des symptômes de type porphyrie.

Huit enzymes, huit porphyries chez l'homme



Les porphyries constituent un groupe de huit maladies métaboliques héréditaires rares (moins d'un cas sur 100 000 en Europe). Elles sont caractérisées par des crises neuro-viscérales aiguës (douleurs abdominales, nausées et vomissements, constipation, auxquels peuvent s'ajouter confusion, faiblesse musculaire, voire paralysies, troubles psychiatriques et coloration anormale des urines), des lésions cutanées ou la combinaison des deux. Ces symptômes apparaissent surtout à l'âge adulte, mais certaines porphyries se manifestent dès la naissance.

Chaque porphyrie est la conséquence d'une anomalie fonctionnelle d'une des huit enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème (en bleu sur la figure ci-dessus). Ces anomalies entraînent, dans le foie ou la moelle osseuse, une accumulation de porphyrines ou de leurs précurseurs (acide δ -aminolévulinique ou ALA et porphobilinogène ou PBG). L'accumulation de PBG et surtout de ALA est à l'origine des manifestations neurologiques.

Les anomalies enzymatiques résultent de mutations des gènes qui codent les huit enzymes. Sept de ces huit gènes sont situés sur des autosomes (paires de chromosomes non sexuels). Dans le cas des porphyries, la mutation d'une seule des deux copies d'un gène entraîne la maladie. Le huitième

gène impliqué est situé sur le chromosome X (étape 1 sur la figure).

Les porphyries sont classées en deux groupes, hépatique (en vert ci-dessus) et érythropoïétique (en rouge), selon que l'anomalie métabolique prédomine dans le foie ou la moelle. La porphyrie cutanée tardive et les porphyries érythropoïétiques se manifestent par des lésions cutanées. Les porphyries hépatiques aiguës se caractérisent surtout par des crises neuro-viscérales.

Le diagnostic repose sur les dosages des porphyrines et de leurs précurseurs ALA et PBG dans les milieux biologiques (urines, selles, sang). Il est complété par un dosage de l'activité de l'enzyme en cause et par le séquençage du gène correspondant. Lorsqu'une mutation est identifiée chez un individu, une enquête familiale peut être déclenchée dans le cadre du conseil génétique.

En France, le diagnostic, le traitement, le conseil génétique et la recherche sur les porphyries et l'animation du réseau européen EPNET sont assurés par notre centre. Le traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques est d'abord symptomatique : administration de morphine contre la douleur, éviction des facteurs déclenchants (stress, alcool, jeûne, médicaments nocifs en cas de porphyrie...), etc.

Puis un traitement plus spécifique est appliqué : une perfusion d'hème humaine (Normosang®, Orphan Europe), un dérivé de l'hème inhibant l'activité de l'enzyme qui catalyse la production d'ALA (ALA-synthase), ralentit la production excessive des précurseurs toxiques ALA et PBG. Cette action est aussi renforcée par un apport important de glucose.

Les signes cutanés de la porphyrie cutanée se traitent par des saignées associées au traitement des causes déclenchantes (hépatite C, alcool). La maladie de Günther, grave porphyrie érythropoïétique de l'enfant, bénéficie maintenant d'un traitement spectaculaire avec la greffe de moelle. Par ailleurs, les porphyries hépatiques ou érythropoïétiques font l'objet de recherches en vue d'une thérapie génique ciblée, déjà efficace sur plusieurs modèles de souris.

Quant au Roi George III (voir l'encadré page ci-contre), il est maintenant bien établi qu'il ne souffrait pas de porphyrie, pas plus que ses descendants. De même, le lien entre vampires et porphyries ne résulte que d'une compilation abusive de tous les symptômes des porphyries réunis.

Jean-Charles Deybach
Centre français
des porphyries
Hôpital Louis Mourier AHP
Professeur à l'Université
Paris-Diderot, INSERM U773