

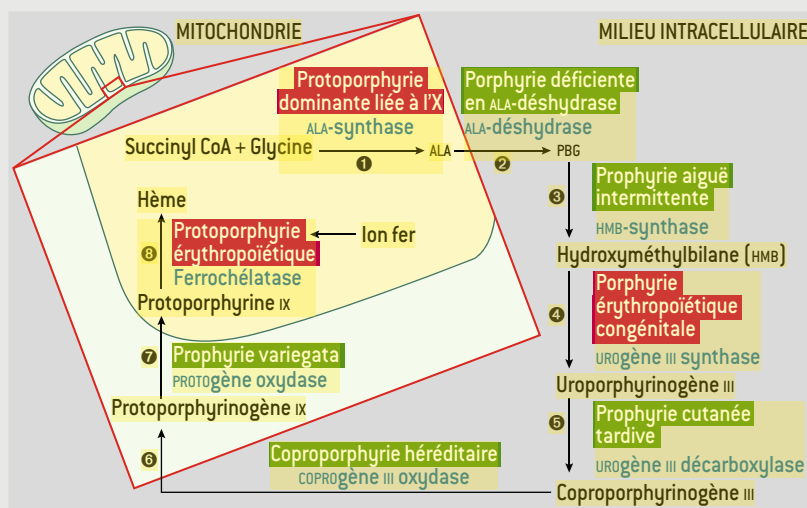
nommé GLY-210. Chez les plantes, la forme mitochondriale fonctionnelle de l'enzyme est constituée de deux sous-unités liées de façon assez lâche. Chaque sous-unité comporte trois domaines (voir la figure 4) : l'un se lie au substrat, le deuxième à la membrane mitochondriale et le troisième à un facteur 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 lie 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