

FICHE UE8 NUTRITION : Métabolisme de l'hème et Porphyrines

I) L'hème

1) Définitions

- **Tétrapyrole** avec du fer en son centre. **Pigment** descendant de l'**uroporphyrinogène III** = molécule mère des pigments. **Molécule de base de la vie**. **Transporteur** d'oxygène et d'électrolytes. Utilisé par l'hémoglobine, la myoglobine, les cytP450...

2) Biosynthèse de l'hème

- Est synthétisé dans toutes les cellules (utilisé dans la chaîne respiratoire), mais en particulier la **moelle** et le **foie**.
- ALA>PBG (précurseurs) → Uroporphyrine>coproporphyrine>protoporphyrine → hème
- **8 enzymes**. La synthèse commence dans la mitochondrie à partir du succinyl-COA et la glycine par l'ALA-synthase. Synthèse finale effectuée par la ferrochelatase
- **2 isoformes d'ALA-synthase** codées par 2 gènes différents: - Foie : **ALAS1**
- Moelle : **ALAS2**
- Régulation au niveau de promoteurs

3) Régulation de la synthèse érythroïde de l'hème

- Hème synthétisée dans la **moelle** produit l'**hémoglobine** (80% de hème total).
- Synthèse érythroïde **régulée essentiellement par le fer**. Sans fer pas de synthèse possible.
- Régulation positive sur ALAS2 + régulation négative sur le récepteur à la transferrine si surplus de fer.

4) Métabolisme et régulation de la synthèse hépatique de l'hème

- Hème synthétisée dans le **foie** produit surtout les **cytochromes P450** (15% de l'hème total)
- La synthèse de l'hème par l'ALAS1 alimente un **pool d'hème régulateur** utilisé dans la synthèse des Cyt P450, des cytochromes mitochondriaux et d'autres protéines diverses (hémoprotéines, centre fer soufre ...)
- **Système de dégradation** constitué de l'**hème oxygénase HO-1** qui dégrade l'hème en monoxyde de carbone (CO), en fer et en bilirubine.
- Le pool d'hème **freine sa propre production en inhibant l'ALAS1**.
4 niveaux de régulation : - Régulation **transcriptionnelle**.
- Régulation **post-transcriptionnelle**.
- Régulation lors du **transfert mitochondrial** de la pré ALA synthase au niveau d'une séquence d'acide aminé.
- Régulation par **rétro-inhibition directe** de l'ALA-synthase.

⇒ **Régulation très fine à tous les niveaux.**

5) Les porphyries

1) Définitions

Erreurs innées du métabolisme touchant la Biosynthèse de l'Hème.

Groupe de **8 maladies génétiques rares** de la chaîne de biosynthèse de l'hème. Résultent d'anomalies qui conduisent en tout à **7 déficits** et à **1 gain de fonction** des enzymes.

Conduisent à une **production anormale de porphyrines et/ou de leurs précurseurs** (ex : ALA et PBG dans le foie ou la moelle).

Foie : **4 porphyries hépatiques** (si on exclut le déficit très rare en ALA-deshydrase) : autosomiques dominantes.

Moelle : **3 porphyries érythropoïétiques** : récessives

2) Biosynthèse de l'hème et porphyries

i) Porphyries érythropoïétiques

- **Protoporphyrine lié à l'X (XLP)** : gain de fonction sur l'ALA synthase --> synthèse trop importante d'hème. Pour empêcher l'accumulation toxique d'hème dans l'organisme, la moelle stoppe la synthèse d'hème → accumulation toxique de protoporphyrine en amont (photosensible) → Brulures si exposition de quelques minutes à la lumière.
- **Protoporphyrine érythropoïétique (PPE)**: Déficit en Ferrochélatase → accumulation de protoporphyrine.
- **Porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC)**: La porphyrie la plus rare : maladie de l'enfant : signes cutanés majeurs, perte de substances. Thérapie plutôt efficace par greffe de moelle.

ii) Porphyries hépatiques

- Déficit en ALA déshydrase : très rare
- **Porphyrie aigüe intermittente (PAI)**: la plus grave et la plus fréquente des porphyries graves : Déficit de l'HMB-synthétase.
- **Porphyrie cutanée (tardive) (PCT)**: la porphyrie hépatique la plus fréquente et la moins sévère. Photodermatose bulleuse et lésions d'âge variable.
- Coproporphyrine héréditaire (**CH**).
- Porphyrie variegata (**PV**).

3) Caractéristiques biocliniques des porphyries

- **Crises aiguës neuro-viscérales** déclenchées par 3 porphyries hépatiques : **PAI, CH, PV**.
- **Lésions cutanées** photo induites : 1 porphyrie hépatique (**PCT**) et 3 porphyries érythropoïétiques.
- **Facteurs déclenchants** exogènes et endogènes : à l'origine de toutes les porphyries.
- Expression clinique polymorphe et variable.

4) Classification clinique des 8 porphyries

- **Porphyries aiguës** constituées de **4 porphyries hépatiques** : **porphyrie par déficit en ALAD, PAI, CH, PV**.

2/4

- **Porphyries cutanées bulleuses/érosives** constituées d'**1 porphyrie hépatique (PCT)** et d'**1 porphyrie érythroïdique (PEC)**
- **Porphyries cutanées photo-algiques** constituées de **2 porphyries érythroïdiques : PPE et XLP.**

6) Porphyries hépatiques aiguës

1) Caractéristiques cliniques générales d'une crise aiguë de porphyrie

- Concerne essentiellement les **femmes**
- Survenue entre **20 et 45 ans**
- **Douleurs abdominales et lombaires** (98% des cas) avec des **symptômes majeurs, vomissements**, constipation, faiblesse musculaire, tachycardie, insomnie, anxiété, agitation, hypertension artérielle, neuropathies (paralysie, convulsions), **hyponatrémie, urines colorées rouges.**
- Facteurs déclenchants : jeûne, infections, cycle hormonal, médicaments, alcool, choc affectif, stress,...

2) Diagnostic biologique

- **Doser l'ALA et le PBG dans les urines** en urgence → **diagnostic de crise aiguë porphyrique** si 10 à 50 fois la normale.
- **Analyses des porphyrines** dans les urines, les selles et le plasma → **diagnostic du type de porphyrie hépatique aiguë.**
- Dosage des enzymes, analyse de l'ADN

3) Traitement d'une crise aiguë de porphyrie

- **Perfusion de Normosang (hémine humaine)** après traitement des facteurs déclenchants.

4) Physiopathologie des crises aiguës

- Déficit enzymatique spécifique → diminution de la quantité d'hème → augmentation de l'activité de l'ALA synthase car il n'y a plus de rétro-inhibition → surproduction et accumulation d'ALA et de PBG et/ou de porphyrines.
- Exemple de la PAI : 2 phases :
 - **Phase latente** → RAS : pas d'accumulation de précurseurs et **pas de symptôme.**
 - **Phase active** : **facteurs précipitants** → accumulation d'ALA/PBG et **symptomatologie aiguë.**

Traitement : **Suppression des facteurs précipitants + doses cumulatives d'hémine humaine** → restauration du feedback négatif sur l'ALAS1 → baisse de la surproduction d'ALA/PBG. Mais risque d'augmentation de l'activité de HO-1 ce qui provoque une baisse de la quantité d'hème.

5) Facteurs déclenchants

- Médicaments lipophiles, hormones stéroïdes, jeûne, infection, stress, inflammation.

6) Génétique des porphyries hépatiques aiguës

- **Autosomique et dominante**

- Prévalence (PAI) : 1/1000
- **Pénétrance extrêmement faible** ($<1/10^5$)
- Grande hétérogénéité allélique des mutations
- Taux de mutation de novo faible
- Rares variants homozygotes
- **Pénétrance incomplète et agrégation familiale importante**
- Corrélations positives entre frères et sœurs

7) Les nouvelles voies thérapeutiques

- **Transplantation hépatique**
- **Thérapie génique substitutive** : utilise des virus non toxiques pour l'homme qui ont un ciblage hépatique très spécifique → beaucoup d'échecs, **avenir incertain**.
- **siRNA anti ALAS1** : fait baisser la quantité de RNA produite par un gène.