

PORPHYRIE

Y PENSER EN ABSENCE DE CAUSE ÉVIDENTE DE DOULEUR ABDOMINALE

Pierre Bouizegarene, Hervé Puy, Vasco Pereira da Silva, Jean-Charles Deybach

Hôpital Louis-Mourier, AP-HP, service de biochimie et génétique moléculaire, centre français des porphyries, 92700 Colombes.

pierre.bouizegarene@lmr.aphp.fr

Observation

M^{lle} P, 28 ans, est admise dans un service de gastro-entérologie pour l'exploration d'un tableau clinique récidivant associant des épisodes de douleurs abdominales et vomissements d'origine indéterminée avec émission d'urines foncées sur plusieurs jours, le plus souvent en période prémenstruelle. L'abdomen est souple et l'examen clinique normal ; les bilans biologiques et l'imagerie ne révèlent aucune anomalie.

Pour calmer les douleurs, une prescription de paracétamol en intraveineux (Perfalgan) est faite. À l'interrogatoire de la mère qui accompagnait sa fille, celle-ci déclare avoir eu à l'âge de 20 ans une crise de porphyrie. Un contact est alors pris avec le Centre français des porphyries (CFP) qui ne retrouve aucun dossier au nom de la mère ou de la famille. Cependant, les signes cliniques étant évocateurs d'une crise de porphyrie hépatique aiguë sans signes neurologiques, un traitement uniquement symptomatique (i.e. pas de Normosang) est entrepris en attendant la réception par le CFP d'un échantillon urinaire demandé en urgence ; le dosage des précurseurs des porphyrines permettra de confirmer ou non une crise de porphyrie.

Devant la forte suspicion diagnostique, une liste des médicaments autorisés et contre-indiqués est adressée par le CFP ainsi que le protocole de traitement symptomatique. Le paracétamol initialement prescrit en intraveineux et contre-indiqué par cette voie d'administration est immédiatement arrêté. Par ailleurs la patiente étant aussi sous pilule à base de progestérone seule, celle-ci est également arrêtée. Les urines (v. figure) sont reçues 48 heures plus tard au CFP. Le dosage des précurseurs des porphyrines, l'acide delta-aminolévulinique (ALA) et surtout le porphobilinogène (PBG), confirme la crise de porphyrie hépatique aiguë (PBG = 34,3 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ créatinine [normale < 1] micro. Un prélèvement de sang, d'urines et de selles sont demandés pour caractériser la porphyrie et identifier la mutation causale. L'évolution clinique étant très favorable sous traitement symptomatique, la crise régresse en 5 jours.

Discussion

Chez cette patiente, le dépistage aurait dû être fait dès l'enfance ce qui lui aurait permis d'apprendre à prévenir les crises et d'être en possession d'une carte de soins grâce à laquelle la crise de porphyrie hépatique aiguë aurait été recherchée dès le début des

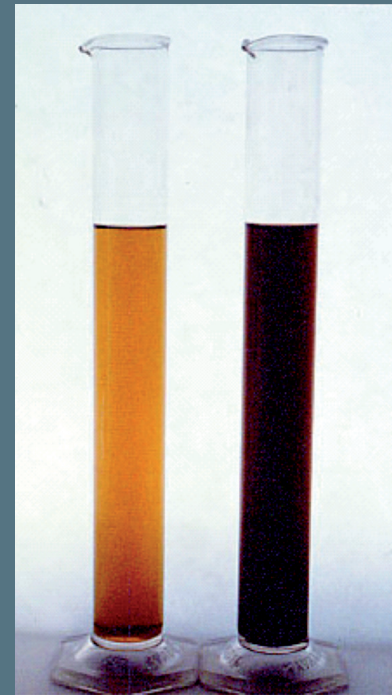


FIGURE Urine Porto. Couleur brun-rouge après exposition des urines à la lumière pendant au moins 30 à 45 minutes.

douleurs et aucun médicament interdit n'aurait été utilisé. Un conseil génétique et une enquête familiale doivent maintenant être réalisés dans sa famille.



Cette chronique fait l'objet d'une contribution éducative des Entreprises du médicament (LEEM).

Les porphyries hépatiques aiguës¹ sont potentiellement graves et loin d'être rares : plus de 50 000 sujets porteurs du trait en France. Les crises aiguës neuroviscérales sont le plus souvent déclenchées par des facteurs exogènes (médicaments, stress) et endogènes (règles, infections), leur diagnostic biologique est simple et rapide, et un traitement spécifique existe (Normosang). Le dépistage des porteurs asymptomatiques permet la mise en place d'une prévention efficace.

Définition

Les porphyries héréditaires sont des maladies monogéniques, pour la plupart de transmission autosomique et dominante, caractérisées par l'accumulation et l'excrétion accrue de porphyrines et/ou de leurs précurseurs (acide delta-aminolévulinique [ALA] et porphobilinogène [PBG]). Chacune de ces porphyries est la conséquence d'un déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème (fig. 1), exception faite pour la protoporphyrie dominante liée à l'X (XLDPP) due à un gain de fonction du gène ALAS2.² Ces déficits résultent tous de mutations souvent hétérogènes des gènes codant ces enzymes.

Classification

Les porphyries sont classées en deux groupes (v. tableau), aiguës et non aiguës, selon le profil clinique et selon le tissu dans lequel prédomine le trouble métabolique.

Les porphyries non aiguës ne seront pas traitées dans cette mise au point.

La porphyrie aiguë intermittente, la coproporphyrie héréditaire et la porphyrie variegata sont susceptibles de donner des crises aiguës. Comme beaucoup de maladies autosomiques et dominantes, les porphyries hépatiques aiguës ont une pénétrance incomplète, moins de 10 % des sujets porteurs du gène muté ont des signes cliniques de la maladie.

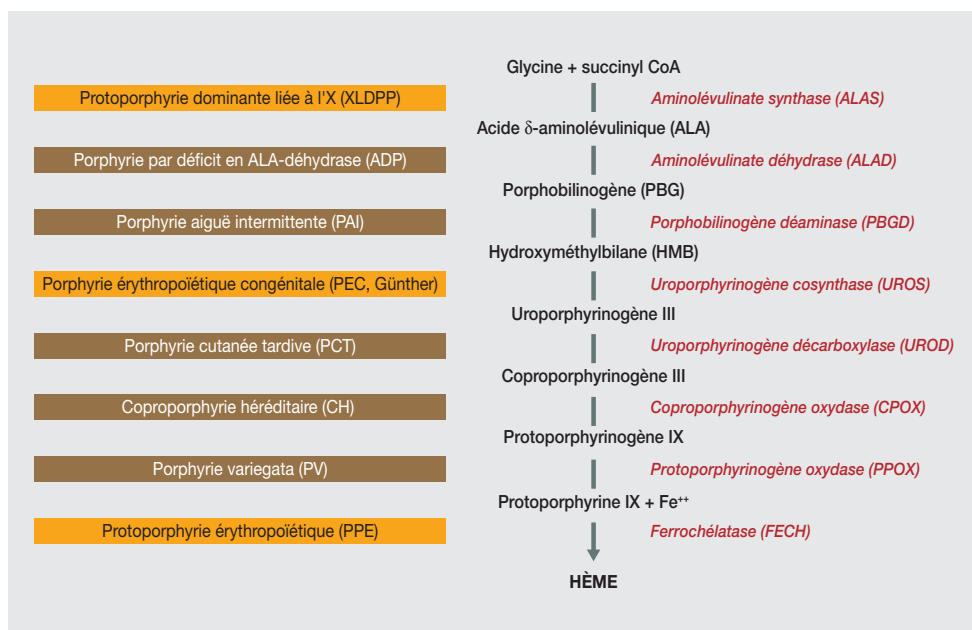


FIGURE 1 Biosynthèse de l'hème.

Classification des porphyries	
TABLEAU	Porphyries aiguës
	<i>Les 3 sont des porphyries hépatiques aiguës</i>
	Porphyrie aiguë intermittente (PAI), AD
	Coproporphyrie héréditaire (CH), AD
	Porphyrie variegata (PV), AD
	Porphyries non aiguës
	Porphyries hépatiques
	Porphyries cutanées (familiale, sporadique) [PCF/PCS], AD
	Porphyries érythropoïétiques
	Porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther) [PEC], AR
	Protoporphyrie érythropoïétique (PPE), AD
	Protoporphyrie dominante liée à l'X (PPDLX), XD
	Porphyrie hépato-érythropoïétique (HEP), AR

AD : autosomique et dominant ; AR : autosomique et récessif ; XD : transmission dominante et liée au chromosome X.

La porphyrie variegata a une prévalence moindre que la porphyrie aiguë intermittente, mais surtout elle se manifeste souvent par des signes cutanés isolés, et les crises aiguës récurrentes y sont beaucoup moins fréquentes que dans la porphyrie aiguë intermittente. La coproporphyrie est la plus rare des trois (fig. 2).

Crise aiguë

Les crises aiguës sont cinq fois plus fréquentes chez la femme que chez l'homme ; leur pic de fréquence se situe entre 20 et 40 ans, elles sont rares avant la puberté. Chez la femme, les crises surviennent souvent en période prémenstruelle.

Habituellement précédée d'une phase prodromique (dépression, asthénie, anorexie, insomnie), la crise aiguë de porphyrie aiguë intermittente associe trois grands syndromes : abdominal, neurologiques, et/ou psychiatrique. Chacun de ces syndromes peut exister isolément, précéder ou suivre les deux autres.

Les signes abdominaux sont souvent les premières manifestations. Le syndrome abdominal associe fréquemment :

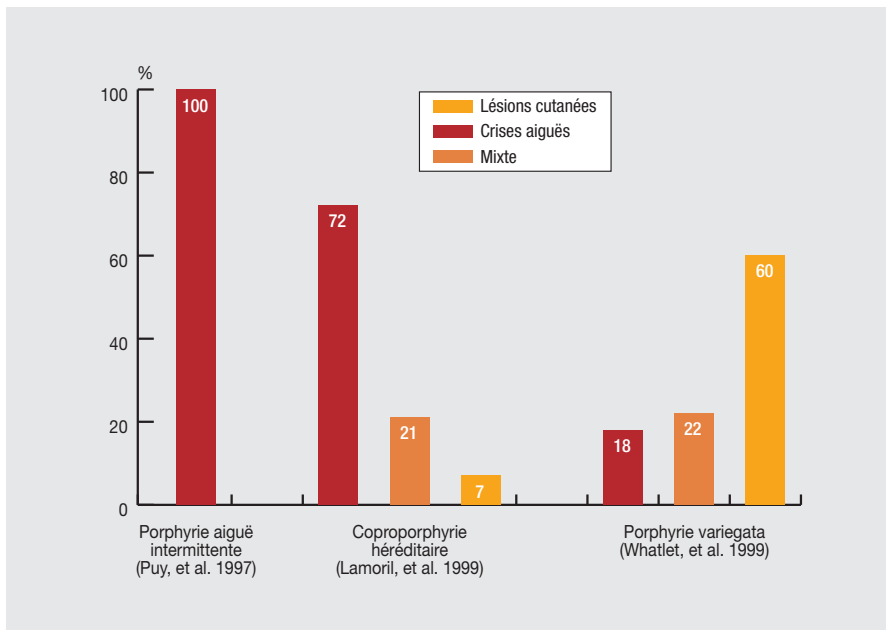


FIGURE 2 Fréquence de la symptomatologie douloureuse, cutanée ou mixte dans les porphyries hépatiques aiguës. PAI : porphyrie aiguë intermittente ; PHA : porphyrie hépatique aiguë.

- des douleurs intenses, continues ou paroxystiques, sans localisation prédominante mais irradiant volontiers vers les membres inférieurs ;
- des nausées puis des vomissements pouvant entraîner des troubles hydro-électrolytiques importants ;
- une constipation tenace alternant parfois avec des épisodes de diarrhée.

L'examen clinique et l'imagerie de l'abdomen ne révèlent aucune anomalie objective hormis un météorisme abdominal avec quelques niveaux liquides.

Les atteintes neurologiques sont très hétérogènes et peuvent affecter les systèmes nerveux périphériques, neurovégétatifs et/ou centraux : myalgies, tachycardie, hypertension artérielle, parésies, paralysies, convulsions. Les manifestations neurologiques sont rarement inaugurales mais potentiellement graves (atteinte bulbaire, paralysie respiratoire)

Physiopathologie

Lors des crises aiguës, il existe une relative carence hépatique en hème souvent en relation avec un besoin augmenté en hémoprotéines (cytochrome P450) lié notamment à la prise de médicaments inducteurs ou à des variations du statut hormonal (cycle menstruel). L'induction du cytochrome P450 et/ou la destruction accélérée de l'hème provoquent une déplétion du pool d'hème régulateur. Cette déplétion lève le rétrocontrôle négatif exercé par l'hème sur l'ALA-synthétase, entraînant une augmentation de l'activité de cette enzyme. Chez le sujet atteint de porphyrie hépatique aiguë, l'augmentation de l'acide delta-aminolévulinique synthétase (ALA-synthétase) par l'accumulation des intermédiaires (ALA, porphobilinogène [PBG], porphyrines) est inefficace sur la production d'hème et révèle le blocage enzymatique en aval. Le pool d'hème régulateur reste déplété, l'activité de l'ALA synthétase s'emballe de façon persistante. ALA, PBG et/ou porphyrines s'accumulent en amont du blocage enzymatique. Si les mécanismes de la régulation de l'ALA-synthétase et de l'accumulation des précurseurs sont partiellement élucidés, leurs relations avec la symptomatologie clinique demeurent hypothétiques : carence en hémoprotéines ou toxicité neurologique directe ou indirecte des précurseurs accumulés ?

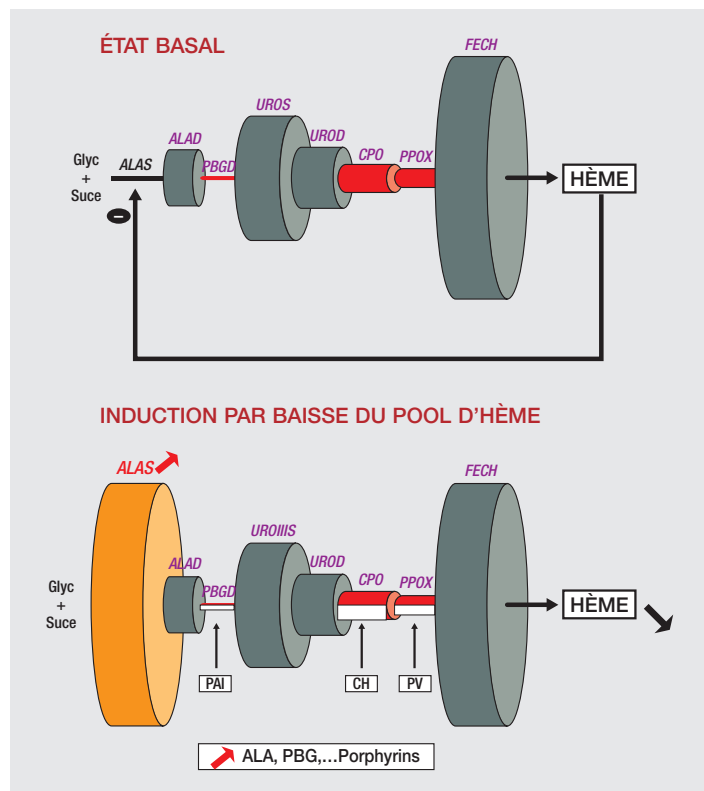


FIGURE Biosynthèse de l'hème (état basal ; baisse du pool).

Un seul Centre de référence national pour les porphyries a été labellisé par arrêté du ministère de la Santé et de la Protection sociale le 19 novembre 2004 :

- Centre français des porphyries, service de biochimie et génétique moléculaire, CHU Louis-Mourier (AP-HP), 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes.
Un médecin du centre est joignable tous les jours 24 h/24h au +33 (0) 1 47 60 63 34 (fax : +33 (0) 1 47 60 67 03) www.porphyrrie.net

ou à risques de séquelles (paralysies motrices avec démyélinisation) ; elles sont en règle déclenchées ou aggravées par des thérapeutiques inadaptées, administrées en l'absence de diagnostic.

Les troubles psychiques sont extrêmement polymorphes, allant des fréquents troubles de l'humeur avec dominante anxieuse et dépressive aux plus rares signes de désorientation et confusion mentale.

La crise de porphyrie aiguë est dans plus de 50 % des cas précipitée par des facteurs déclenchants environnementaux. Les plus fréquents sont l'administration de médicaments lipophiles à métabolisme hépatique nécessitant les cytochromes P450 (liste de médicaments autorisés et interdits fournie par le CFP et le site www.drugs-porphyrria.org), l'alcool, les régimes hypocaloriques, les épisodes infectieux, les situations de stress et, chez la femme, le cycle menstruel et les traitements hormonaux. Il faut insister sur la grande variabilité intra- et interindividuelle des signes cliniques rencontrés et de la susceptibilité aux facteurs déclenchants.

Savoir y penser

Il est très fréquent, comme dans l'histoire clinique ci-jointe, que les patients se présentent aux urgences pour des douleurs abdominales avec vomissements, alors que leur abdomen est souple non chirurgical, et l'imagerie normale. Le réflexe le plus courant dans ces cas, en France, est la prescription de Perfalgan à visée antalgique, médicament contre-indiqué par voie intraveineuse dans la porphyrie. La persistance de la douleur amène graduellement vers des investiga-

tions plus invasives, allant parfois jusqu'à la laparotomie exploratrice, voire une cholécystectomie (avec souvent utilisation d'anesthésiques porphyrinogènes). Dans d'autres cas, l'histrionisme est évoqué, et les patients sont alors confiés au psychiatre qui risque de prescrire des médicaments potentiellement porphyrinogènes. Enfin, en absence de diagnostic, l'évolution peut se faire pour des raisons non élucidées vers les complications : atteinte neurologique parfois sévère à type de parésies, paralysies voire tétraplégie nécessitant une hospitalisation en service de réanimation.

Le diagnostic de la crise de porphyrie hépatique aiguë est simple par le dosage en urgence de l'acide delta-aminolévulinique et du porphobilinogène, il faut savoir y penser !

Intérêt du dépistage et de la prévention

L'errance diagnostique peut mener à des traitements inadaptés pouvant aller jusqu'à la chirurgie, l'hospitalisation en service de psychiatrie ou de neurologie ; un conseil génétique et une enquête familiale doivent donc être réalisés dès qu'un cas est diagnostiqué dans une famille.

Conclusion

Les crises de porphyrie hépatique aiguë peuvent être traitées grâce à un médicament spécifique, Normosang (administré selon le protocole du centre français des porphyries). Jusqu'à la puberté, les enfants ne font pas de crise aiguë. Après, porteurs asymptomatiques et malades ayant fait des crises doivent



Sites utiles et associations de patients

- www.porphyrrie.net
(site du Centre français des porphyries [centre de référence])
- www.porphyrria-europe.org
(site européen *European Porphyria Initiative [EPI]*)
- <http://www.orpha.net>
(site des maladies rares)
- www.drugs-porphyrria.org
(site interactif des médicaments autorisés et interdits)
- www.porphyrries-patients.org
(site de l'Association française des malades atteints de porphyries)

adapter leur mode de vie afin d'obtenir l'éviction de toutes les causes déclenchantes si possible. Ils peuvent consulter au CFP pour avoir leur carte de soins, la liste de médicaments autorisés et interdits et avoir plus de renseignements sur leur maladie. Il est également important de réaliser l'enquête familiale pour que chacun connaisse son statut et que les porteurs du trait héréditaire ainsi dépistés puissent appliquer les conseils de prévention d'une crise. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010;375:924-37.
2. Anderson KE Sassa, S, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001;2961-3062.
3. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997;349:1613-7.
4. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005;142:439-50.