

# LES PORPHYRIES, UNE CAUSE RARE DE CRISE DOULOUREUSE ABDOMINALE

J. GERARD (1), A.J. SCHEEN (2)

**RÉSUMÉ :** Affections métaboliques très rares, les porphyries résultent de déficits enzymatiques divers dans la synthèse de l'hème. Seules quatre des porphyries hépatiques peuvent s'exprimer par un syndrome douloureux abdominal aigu. Dans tous les cas, le diagnostic est posé après exclusion d'un syndrome abdominal aigu « chirurgical » et implique la recherche systématique dans les urines ou les selles d'un ou plusieurs métabolites de l'hème en quantité anormalement élevée.

Des traitements sont possibles actuellement et, mis en œuvre tôt, ils permettent de réduire la morbi-mortalité de ces crises. L'identification de facteurs déclenchants, comme les contraceptifs oraux, doit permettre d'éviter la récurrence.

## ABRÉVIATIONS

- ALA = acide  $\alpha$ -aminolévulinique
- COPRO = coproporphyrinogène
- HMB = hydroxyméthylbilane
- ISOCOPRO = isocoproporphobilinogène
- PAI = porphyrie aiguë intermittente
- PBG = porphobilinogène
- PCT = porphyrie cutanée tardive
- PROTO = protoporphyrinogène
- PV = porphyrie variegata
- URO = uroporphyrinogène

Maladies métaboliques rares, héréditaires ou acquises, certaines formes de porphyries peuvent s'exprimer par des crises douloureuses abdominales (ou viscérales), des manifestations neurologiques ou psychiatriques et des réactions de photosensibilité cutanée. Dans la plupart des cas, les manifestations ont une présentation non spécifique, ce qui peut retarder le diagnostic, mais, de façon typique, elles surviennent par crises. Dans cet article, nous centrerons notre analyse sur les formes de porphyrie s'exprimant par des crises abdominales aiguës.

Le diagnostic de porphyrie repose toujours sur la mise en évidence, dans les urines ou les selles émises pendant les phases symptomatiques de ces affections, des substrats impliqués dans les erreurs du métabolisme de l'hème (1-3). L'hème est la substance qui confère sa coloration rouge au sang : elle est un des quatre pigments

**PORPHYRIAS, A RARE CAUSE OF ACUTE ABDOMINAL PAIN**  
**SUMMARY :** The porphyrias are uncommon disorders caused by deficiencies of some enzymes of the heme biosynthetic pathway. Only four hepatic porphyrias are able to cause acute abdominal syndrome. In any case, the diagnosis requires the demonstration of increased urinary or stool excretion of accumulated metabolites of heme synthesis. Treatment is now possible and is able to reduce the burden of these metabolic diseases. The management implies also the identification of trigger exogenous factors such as oral contraceptives.

**KEYWORDS :** Porphyria – Crisis – Abdominal pain – Error of metabolism – Heme

fondamentaux des êtres vivants, avec la chlorophylle, la vitamine B12 et le coenzyme F430.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Récurrentes et sans périodicité, les manifestations critiques des porphyries neuro-viscérales résultent d'un déficit enzymatique dans la synthèse de l'hème (Fig.1). L'accumulation de substrats en amont permettra de les détecter dans les

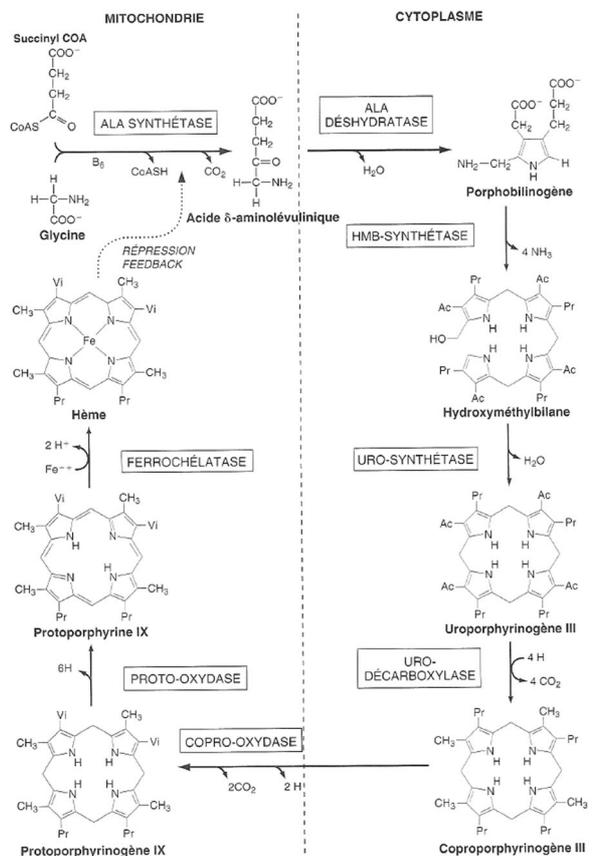


Figure 1 : Schéma illustrant les étapes de la synthèse de l'hème (référence 1).

(1) Médecin interniste, Endocrino-diabétologue, Collaborateur Université de Liège, Centre médical de l'Aulnaie, Sart Tilman Liège

(2) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

TABLEAU I : CLASSIFICATION ET PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PORPHYRIES (RÉFÉRENCE 1)

TYPE	DEFICIT ENZYMATIQUE	TRANSMISSION	PHOTOSENSIBILITE	S .NEURO-DIGESTIFS	EXCRETION DES PORPHYRINES	
<b>PORPHYRIES HEPATIQUES</b>					<b>URINES</b>	<b>SELLES</b>
déficit en ALA-déshydratase (PAD)	ALA-déshydratase	AR	-	+	ALA, COPRO III	-
Porphyrie aiguë intermittente (PAI)	HMB synthétase	AD	-	+	ALA, PBG	-
Porphyrie cutanée tardive (PCT)	URO décarboxylase	AD	+++	-	URO I, porphyrine 7-carboxylate	ISOCOPRO
Coproporphyrine héréditaire (CPH)	COPRO oxydase	AD	+	+	ALA, PBG, COPRO III	COPRO III
Porphyrie Variegata (PV)	PROTO-oxydase	AD	+	+	ALA, PBG, COPRO III	COPRO III
<b>PORPHYRIES ERYTHROPOIETIQUES</b>						
Anémie Sidéroblastique liée à l'X (ASLX)	ALA synthétase	R liée à X	-	-	-	-
Porphyrie Erythroïétiques Congénitale (PEC)	URO synthétase	AR	+++	-	URO I	COPRO I, URO I
Protoporphyrine Erythroïétique (PPE)	Ferrochélatase	AD	+	-	-	PROTO IX

ALA= acide delta-aminolévulinique, AR = autosomial récessif, AD = autosomial dominant, COPRO I= coproporphobilinogène, ISOCOPRO= isocoproporphobilinogène, PBG= porphobilinogène, PROTO = protoporphobilinogène, URO= uroporphobilinogène,

urines et les selles prélevées surtout en période critique. Leurs propriétés physico-chimiques d'absorption lumineuse les rendent identifiables par de simples techniques photo-luminescentes.

Les deux sites principaux de synthèse de l'hème sont le foie et la moelle érythropoïétique. Une classification distingue sur cette base, les porphyries hépatiques et les porphyries érythropoïétiques (tableau I). Une autre classification, plus clinique, fait référence aux modes d'expression de la maladie : porphyries neuro-viscérales et porphyries photosensibles.

L'enzyme initiale, permettant la condensation de la glycine et du succinyl-CoA, l' $\alpha$ -aminolévulinatase synthase, est exprimée sous deux formes isomères, répressibles par l'hème constitué.

Le déficit génétique de l'un de ces isomères (ALA-S1) est responsable d'une anémie grave très rare (anémie sidéroblastique liée au chromosome X) ; le déficit de l'autre forme, probablement létal, n'est pas décrit. Une certaine similitude de structure entre acide  $\alpha$ -aminolévulinique (ALA) et acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) peut, au moins partiellement, expliquer certaines anomalies du système nerveux central.

L'expression enzymatique peut être, en outre, modifiée par des facteurs extérieurs (environnementaux) comme la malnutrition, certains médicaments, certains toxiques (plomb), les stéroïdes sexuels...etc. Il existe donc une intrication entre le terrain génétique et les facteurs extérieurs dans la survenue des crises typiques de la porphyrie (4).

## ASPECTS CLINIQUES

Seules les porphyries s'exprimant par des crises neuro-viscérales entrent dans le cadre de cet article. Quatre formes de porphyries hépatiques peuvent s'exprimer notamment par des crises douloureuses abdominales (dites neuro-viscérales).

a) La porphyrie par déficit homozygote en ALA-déshydratase (PAD) est une forme rarissime. Seuls quelques cas sont décrits, dont un en Belgique. Le diagnostic repose sur l'accumulation urinaire de ALA sans copro- ou uroporphyrines. A noter qu'une intoxication au plomb et un défaut du métabolisme de la tyrosine (tyrosinémie congénitale) peuvent reproduire le même tableau, par l'effet inhibiteur du plomb et de la succinylacétone sur l'enzyme. Les individus hétérozygotes sont sains, mais présentent quand même une réduction, muette cliniquement, de l'activité enzymatique. Le tableau clinique est le même que la forme suivante (PAI).

b) La porphyrie aiguë intermittente (PAI) est secondaire à un déficit en hydroxyméthylbilane (HMB) synthase. Beaucoup plus largement répandue, surtout en Scandinavie et en Grande Bretagne, elle se manifestera, souvent après la puberté et à fréquence imprévisible, par des douleurs abdominales évoquant un iléus, des crampes, parfois avec diarrhées et vomissements. Des signes urinaires aigus et variables accompagnent souvent les symptômes abdominaux. Des manifestations neurovégétatives (tachycardie, à-coup hypertensif, fièvres, sudations) et neurologiques (acathisie et tremblements, faiblesse musculaire pouvant aller jusqu'à la quadriparésie, voire un arrêt respiratoire, et mimant un syndrome de Guillain Barré) sont aussi fréquentes. Les convulsions et crises

TABLEAU II : MÉDICAMENTS DANGEREUX OU NON DANS LES TROIS PRINCIPALES FORMES DE PORPHYRIE À MANIFESTATIONS NEURO-VISCÉRALES (PAI, CPH ET PV) (RÉFÉRENCE 1)

DANGEREUX	NON DANGEREUX
barbituriques	morphiniques
sulfamidés	aspirine
méprobamate	paracétamol
gluthétimide	phénothiazines
ethchlorvynol	pénicillines et dérivés
méphénytoïne	streptomycine
succinate	glucocorticoïdes
carbamazépine	insuline
ac. valproïque	atropine
pyrazolones	
griséofulvine	
dérivés de l'ergot de seigle	
oestrogènes & progestatifs de synthèse	
danazol	
alcool	

d'épilepsie, souvent observées, sont secondaires à l'hyponatrémie habituelle. Celle-ci est due tantôt à un SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique), tantôt aux pertes sodées digestives. On observe des paralysies nerveuses, y compris des nerfs crâniens, ainsi que des hallucinations et des délires (paranoïaques). Dans certains cas très sévères, les crises s'accompagnent d'émission d'urines « rouge Porto » par accumulation de produits d'oxydation du porphobilinogène. Le diagnostic repose sur la mise en évidence dans les urines d'ALA et de porphobilinogène. Les individus hétérozygotes sont identifiés par études génétiques (RFLP sur le gène codant l'HMB synthase). Le diagnostic prénatal est possible sur les cellules amniotiques et les villosités chorionales en culture.

c) La coproporphyrine héréditaire (CPH) est une forme autosomique dominante de porphyrie hépatique. Son expression clinique est également semblable à la PAI avec, en plus, des manifestations de photosensibilité cutanée. Le déficit en coproporphyrine oxydase explique l'accumulation de coproporphyrine (III surtout) dans les urines et les selles.

d) La porphyrie variegata (PV), connue aussi sous le nom de porphyrie génétique sud-africaine, est due à un déficit hétérozygote en protoporphyrine oxydase, transmis également sur le mode autosomique dominant. Le terme « variegata » rend compte de la variabilité de l'expression clinique : photosensibilité, crises neuro-viscérales ou les deux. Sa fréquence particulière en Afrique du Sud remonte à l'union de deux colons hollandais en 1688, et ne démontre donc pas de sélectivité raciale. Le tableau clinique ressemble aux autres porphy-

ries hépatiques. Les manifestations cutanées sont plus évidentes : bulles et ulcères de peau. La fragilité cutanée est observée surtout sur les zones de protubérance osseuse. Ici encore la mise en évidence des substrats d'amont (protoporphyrine IX) dans les urines permet l'identification de la maladie. La fluorescence du plasma soumis aux rayons ultraviolets (UV) de grande longueur d'onde résulte de la présence des produits de conjugaison du porphobilinogène IX et est caractéristique de cette pathologie.

## TRAITEMENT

La plupart des mesures thérapeutiques sont communes à ces quatre porphyries hépatiques à manifestations abdominales aiguës (5, 6).

La douleur peut céder aux antalgiques morphiniques. Les anti-émétiques dérivés des phénothiazines sont actifs sur les nausées et les vomissements.

L'administration intraveineuse d'hème, à raison de 3 à 4 mg d'hématine par jour pendant 3 ou 4 jours, est capable d'éteindre les crises en quelques jours, grâce à son effet inhibiteur de la ALA synthase. Plus récemment, l'hème arginate (hémine humaine : Normosang<sup>®</sup>), à la dose de 3mg/kg pendant 4 jours, s'est montré capable de réduire l'importance et la durée des accès douloureux.

Les manifestations nerveuses secondaires à une atteinte axonale sont évidemment plus longues à disparaître. La fréquence cyclique des crises chez les femmes en âge de procréer peut justifier le recours aux analogues à longue durée du GNRH, mettant au repos l'axe hypothalamo-gonadique. L'identification d'éventuelles substances déclenchantes est importante pour éviter des crises ultérieures (tableau II).

Un apport énergétique suffisant est nécessaire, car la restriction calorique est considérée comme un facteur pouvant déclencher des crises. Un apport intraveineux de glucose, d'au moins 300 g/jour chez l'adulte, fait partie du traitement à la phase critique.

## CONCLUSIONS

Les erreurs innées du métabolisme de l'hème peuvent conduire, suite à l'intervention de facteurs extérieurs, à des crises aiguës de porphyrie neuro-viscérale dont l'expression la plus typique est la crise abdominale aiguë. Bien que rare, ce diagnostic doit toujours être gardé à l'esprit pour éviter d'opérer certains individus

qui se présentent dans les services d'urgence en mimant un drame abdominal chirurgical.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Desnik RJ.— Porphyries. In : *Harrison, 15<sup>e</sup> Ed, Flammarion (médecine-sciences)* 75006 Paris, 2002, 2261-2267.
2. Sassa S, Kappas A.— The porphyrias. In : *Scientific American Medicine, Dale DC, Federman DD*, New York, 2003, **2**, 9, V, 1-9
3. Tefferi A, Colgan JP, Solberg LA Jr.— Acute porphyrias : diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*, 1994, **69**, 991-995.
4. Beigel Y, Ostfeld I, Schoenefeld N.— Clinical problem-solving. A leading question. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 827-830.
5. Nordmann Y, Puy H, Deybach JC.— The porphyrias. *J Hepatol*, 1999, **30**, 12-16.
6. Elder GE, Hift RJ.— Treatment of acute porphyrias. *Hosp Med*, 2001, **62**, 7.

#### ADRESSES UTILES

Centre Français des Porphyries, Hôpital Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92701 Colombes Cedex – France - <http://www.porphyrries.com.fr> – e-mail : [jc.deybach@wanadoo.fr](mailto:jc.deybach@wanadoo.fr)

The American Porphyria Foundation – <http://www.porphyrriafoundation.com>

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.