

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

La porphyrie intermittente aiguë : une contre-indication rare au traitement de l'infarctus du myocarde

D.A. LEGRAND (1), P. BORGOENS (2), P. LANCELLOTTI (3)

RÉSUMÉ : Le traitement de l'infarctus aigu du myocarde appliqué selon les recommandations se heurte à peu de contre-indications. Au cours de notre pratique clinique, nous avons eu l'occasion d'en rencontrer une, assez exceptionnelle : la porphyrie intermittente aiguë. Cette maladie se caractérise par la survenue de crises abdominales douloureuses, de troubles neurologiques et de troubles du rythme cardiaque en réponse à différents stimuli dont la prise de certains médicaments. Parmi les médicaments inducteurs de crises, se trouvent plusieurs molécules habituellement utilisées lors de la prise en charge des patients présentant un syndrome coronarien aigu. La connaissance de ces médicaments est importante afin d'éviter de fâcheuses conséquences.

MOTS-CLÉS : *Porphyrie - Infarctus du myocarde - Médicaments - Dysfonction système nerveux autonome*

ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA: A RARE CONTRA-INDICATION TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION TREATMENT

SUMMARY : The treatment of acute myocardial infarction as described in guidelines, generally meets with few contra-indications. In our clinical practice, we have met an exceptional one : acute intermittent porphyria. This disease is characterized by acute abdominal pain, neurologic disturbances and cardiac arrhythmias related to different stimuli such as some drugs. Among these drugs, several molecules are usually used for treatment of acute coronary syndromes. Knowledge of these the therapies is crucial to avoid some dangerous consequences.

KEYWORDS : *Porphyria - Myocardial infarction - Drugs - Autonomic nervous system dysfunction*

INTRODUCTION

Dans notre pays, la prise en charge de l'infarctus est parfaitement codifiée afin de limiter au maximum la perte musculaire (1). Ainsi dès le diagnostic, le patient est placé sous une bi-, voire une trithérapie antiagrégante (aspirine, clopidogrel et inhibiteur des glycoprotéines IIb IIIa); il reçoit un traitement anticoagulant par héparine; et il est dirigé vers une salle de cathétérisme cardiaque. Une fois la revascularisation réalisée, il bénéficie d'un traitement de prévention secondaire constitué d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, de β -bloquant, d'aspirine et / ou clopidogrel et d'une statine.

Peu de pathologies contre-indiquent ou limitent cette prise en charge thérapeutique; le but de cet article est de vous en présenter une relativement rare : la porphyrie intermittente aiguë.

HISTOIRE CLINIQUE

Monsieur MA, âgé de 45 ans se présente aux services des urgences suite à l'apparition de douleurs thoraciques. Les douleurs irradiées au niveau du bras gauche sont survenues, le jour même, dans un contexte de stress. Elles ont cédé spontanément une première fois, avant de réapparaître à l'occasion de nouvelles contrariétés. Le patient ne souffre d'aucun antécédent per-

sonnel de maladie coronarienne, mais présentait de nombreux facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire tels un tabagisme important (2 paquets ½ par jour), une hypertension et des antécédents familiaux paternels et fraternels.

L'électrocardiogramme met en évidence une image d'infarctus du myocarde avec un sus-décalage du segment ST dans les dérivations antérieures et une image en miroir (sous-décalage) dans les dérivations inférieures. La biologie ne montre, quant à elle, pas encore de signe de nécrose myocardique; (enzymes négatives à ce moment).

Vu le diagnostic de syndrome de menace d'infarctus du myocarde, le patient bénéficie immédiatement d'une coronarographie. Celle-ci met en évidence une sténose sub-occlusive de toute la portion proximale et moyenne de la diagonale de l'artère interventriculaire antérieure. Cette sténose est corrigée par la pose d'un stent enrobé à la rapamycine. Peu de temps après la procédure, le patient développe un état nauséux, se met à vomir et se plaint de douleurs abdominales crampoïdes.

Face à ces symptômes peu spécifiques, différents diagnostics différentiels, dont l'allergie au produit de contraste iodé, peuvent être envisagés. L'anamnèse du patient nous révèle qu'il souffre d'une porphyrie intermittente aiguë, ce qui nous permet d'identifier l'origine et la cause de ces symptômes. En effet, cette maladie génétique s'accompagne de douleurs abdominales aiguës et de symptômes neurologiques déclenchés par différentes circonstances comme un stress ou la prise de certains médicaments. Dans le cas présent, le patient avait été confronté à

(1) Etudiante, ULg, Liège.

(2) Assistant, (3) Professeur de Clinique, ULg, Chef de Clinique, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman Liège.

plusieurs facteurs inducteurs de crises, dont les médicaments administrés pour le traitement de son infarctus (xylocaïne, clopidogrel, bisoprolol).

Cette complication inattendue du traitement de l'infarctus se limita, heureusement pour le patient, à ces symptômes gastro-intestinaux et s'amenda dès l'arrêt des médicaments potentiellement incriminés.

L'évolution du point de vue cardiologique fut marquée par l'apparition de quelques salves de tachycardie ventriculaire non soutenues, sans répercussion hémodynamique, dans les 24 premières heures. Le patient présenta également plusieurs récurrences de douleurs thoraciques sans nouvelle modification électrocardiographique pathognomonique et sans augmentation enzymatique.

LA PORPHYRIE AIGÜE INTERMITTENTE

GÉNÉRALITÉS

La porphyrie est une maladie génétique liée à une synthèse insuffisante de l'hème et à l'accumulation de ses précurseurs (Fig. 1). L'hème est un pigment utilisé majoritairement par les cellules érythrocytaires et hépatiques pour la constitution de l'hémoglobine et des cytochromes P450. Les productions d'hème, au niveau du foie et de la lignée rouge sont relativement indépendantes l'une de l'autre et elles sont régulées par des mécanismes de rétrocontrôle indépendants. Différents déficits enzymatiques permettent d'expliquer la grande hétérogénéité clinique des symptômes observés dans cette pathologie. En effet, ceux-ci dépendent à la fois du type de mutation et donc du site principal d'accumulation (hépatique ou érythrocytaire) et de la pénétrance du gène qui est variable en fonction des individus. Cette pénétrance variable permet d'expliquer pourquoi des personnes touchées par la même mutation présentent des tableaux de sévérité variable, voire ne déclarent jamais la maladie. Le tableau I illustre le classement des porphyries selon le site d'accumulation du précurseur et donc leur expression clinique.

Le diagnostic est posé sur base d'arguments cliniques, sur le dosage des précurseurs dans le sang, les urines et/ou les selles, et peut être confirmé grâce à une analyse génétique.

Seules les porphyries hépatiques entraînent des crises douloureuses abdominales et des troubles neurologiques. Le diagnostic clinique des porphyries hépatiques nécessite un haut niveau de suspicion car les symptômes (douleurs abdo-

TABLEAU I : CLASSIFICATIONS ET SYMPTÔMES EN SELON LE SITE PRINCIPAL D'ACCUMULATION DES PRÉCURSEURS

	Photosensibilité	Symptômes neuroviscéraux
Porphyries hépatiques		
Déficit en ALA-déhydratase	-	+
Porphyrie aigue intermittente	-	+
Porphyrie cutanée tardive	+++	-
Coproporphyrine héréditaire	+	+
Porphyrie variegata	+	+
Porphyries érythrocytaires		
Anémie sidéroblastique liée à l'X	-	-
Porphyrie congénitale érythrocytaire ou maladie de Günther	+++	-
Protoporphyrine érythropoïétique	+	-

Précurseurs	Enzymes	Types de Porphyries
Glycine + succinyl CoA		
↓	Acide δ-aminolévulinique synthase	
Acide δ-aminolévulinique		
↓	Acide δ-aminolévulinique déshydrase	Déficit en Aminolévulinique déshydrase
Porphobilinogène		
↓	Phorphobilinogène désaminase	Porphyrie aiguë intermittente
Hydroxyméthylbilane		
↓	Uroporphyrinogène synthase	Porphyrie congénitale érythrocytaire (maladie de Günther)
Uroporphyrinogène III		
↓	Uroporphyrinogène décarboxylase	Porphyrie cutanée tardive
Coproporphyrinogène III		
↓	Coproporphyrinogène oxydase	Coproporphyrine héréditaire
Protoporphyrinogène IX		
↓	Protoporphyrinogène oxydase	Porphyrie variegata
Protoporphyrine IX		
↓	Ferrochélatase	Protoporphyrine érythropoïétique et anémie sidéroblastique liée à l'X
Hème		

Figure 1. Synthèse de l'hème et type de porphyries associées au déficit enzymatique.

minales, hypertension, faiblesse musculaire, convulsion, polyneuropathie,...) sont peu spécifiques. L'association de lésions concomitantes du système nerveux périphérique et central est un argument orientant le diagnostic de polyneuropathie vers une «origine porphyrique».

LA PORPHYRIE AIGUË INTERMITTENTE

La porphyrie aiguë intermittente (illustrée dans ce cas clinique) est la forme la plus fréquente. Sa prévalence est estimée à 5-10 pour 100.000 personnes aux Etats-Unis (2). Elle est plus fréquente chez les femmes et se déclare, en général, après la puberté. Les manifestations cliniques principales consistent en douleurs abdominales, troubles neuroviscéraux et troubles circulatoires dus à des perturbations du système nerveux. Les symptômes sont généralement intermittents et surviennent par crises d'une durée variable (de quelques heures à quelques jours). Les crises sont invalidantes, mais rarement fatales, bien que quelques cas de mort subite secondaires à des arythmies cardiaques aient été décrits. Durant les épisodes de crises, les urines peuvent être de coloration «rouge Porto» en raison de l'oxydation des dérivés porphobilinogènes sous l'effet des rayons ultraviolets.

La porphyrie intermittente aiguë est une maladie autosomique dominante, cela signifie que la personne atteinte ne possède qu'un seul allèle fonctionnel et a donc une activité enzymatique de 50 % inférieure à celle d'une personne saine. Dans les conditions basales, ce seul allèle permet d'entretenir le pool d'hème. Les crises surviennent lorsque les besoins s'accroissent suite à une accélération du catabolisme (jeûne, stress) ou à une augmentation de la métabolisation par les cytochromes. Dans ces situations, la demande est supérieure à la capacité de production du seul allèle. Les étapes primitives de la synthèse de l'hème sont stimulées, mais elles se heurtent à un blocage enzymatique en amont, ce qui entraîne l'accumulation des précurseurs toxiques. Actuellement, les facteurs déclenchants les mieux connus sont certains médicaments, le tabac, l'alcool, les modifications du status hormonal, le jeûne, le stress et les infections.

Le diagnostic de la crise de porphyrie est réalisé en dosant les porphobilinogènes et l'acide-delta-aminolévulinique dans les urines. Ce dosage est utile si un traitement est envisagé car la diminution des taux des précurseurs permettra de juger de l'efficacité de celui-ci.

TABLEAU II. LISTE (NON EXHAUSTIVE) DES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS UTILISÉS LORS DE LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT PRÉSENTANT UN SYNDROME CORONARIEN AIGU ET AUTORISÉS OU INTERDITS EN CAS DE PORPHYRIE

Médicaments autorisés	Médicaments interdits
acide acétylsalicylique	alprazolam
acébutolol	amiodarone
adrénaline	bisoprolol
amlodipine	captopril
aténolol	clofibrate
atropine	clopidogrel
bromazépam	diazépam
céliprolol	énalapril
digitoxine	fénofibrate
digoxine	gemfibrozil
diltiazem	lidocaïne
dobutamine	nifédipine
félodipine	paracétamol
fosinopril	pravastatine
furosémide	ramipril
héparine	ranitidine
héparine de bas poids moléculaire	simvastatine
labétalol	sotalol
lisinopril	spironolactone
losartan	ticlopidine
nicardipine	tramadol
nitroprussiate	
périndopril	
produits de contraste	
trinitrine	
vérapamil	

Le traitement de la crise consiste en un traitement symptomatique des douleurs par morphiniques et à la correction du déficit en hème. La perfusion d'un concentré d'hème (Normosang® 3 mg/kg) permet de diminuer l'accumulation des précurseurs grâce à un effet de rétrocontrôle négatif au niveau des premières enzymes de la voie de synthèse. Un apport calorique et glucidique suffisant est également nécessaire à la phase aiguë (300 mg glucose/jour), ceci pour ne pas augmenter le catabolisme.

DISCUSSION

La porphyrie est une maladie qui impose avant chaque administration de médicament la vérification de l'inocuité de celui-ci. Le caractère inoffensif d'une substance n'est pas lié à sa classe thérapeutique, mais à ses caractéristiques pharmacocinétiques propres. Ainsi, il n'est pas toujours possible de certifier le caractère inducteur de crise ou non d'un médicament; par exemple, l'énalapril est contre-indiqué alors que le périndopril ne l'est pas; le bisoprolol est interdit mais l'aténolol autorisé (Tableau

II). Différentes listes de médicaments existent sur internet, elles sont chacune plus ou moins exhaustives ([http:// www.porphyria-europe.org](http://www.porphyria-europe.org), www.orpha.net/data/patho/FR/fr-porphyr.pdf).

Malheureusement, aucune liste n'est parfaite, car la propension de certaines drogues à induire les crises est variable d'un patient à l'autre. Ceci explique que, dans le cas de notre patient, les symptômes neuroviscéraux soient restés assez limités bien qu'il ait reçu l'une ou l'autre substance non recommandée.

En ce qui concerne le traitement de l'infarctus, nous nous trouvons face à une situation assez complexe, car de nombreux médicaments de prévention secondaire sont inscrits «dans la zone rouge», y compris tous les hypolipidémisants et le clopidogrel. Néanmoins, nous avons pris la décision de lui administrer du clopidogrel, en raison de la mise en place d'un stent enrobé à la rapamycine. En cours d'hospitalisation, l'administration du clopidogrel ne s'est associée à aucune aggravation des symptômes, démontrant que la réaction au médicament est variable en fonction des patients, tout comme l'est la pénétrance du gène. Ceci souligne l'importance que le patient soit en possession de la liste des médicaments autorisés. Etant donné l'interdiction concernant tous les hypolipidémisants, nous avons insisté sur l'importance du respect des mesures hygiéno-diététiques et notamment de l'arrêt du tabac, facteur inducteur de crise à lui seul.

La prise en charge de ce patient, en plus d'avoir été compliquée par les différents compromis thérapeutiques, s'est associée à différentes interrogations quant à l'étiologie exacte des récurrences de douleurs thoraciques. Dans le contexte, la distinction entre des phénomènes coronariens spastiques ou des crises douloureuses «neuroviscérales» liés à la porphyrie n'était pas aisée. Les deux pouvaient par ailleurs être intriqués puisque la porphyrie peut entraîner des névralgies tout comme des perturbations de l'équilibre entre les systèmes sympathique et parasympathique (3). Ce déséquilibre du système nerveux autonome peut, lui-même, être responsable de l'apparition de spasme coronarien et de modifications de la repolarisation. Dans le doute, nous avons placé le patient sous diltiazem pour limiter au maximum les phénomènes spastiques. Sous ce traitement, les douleurs n'ont plus récidivé.

CONCLUSIONS

Ce cas clinique illustre la difficulté parfois rencontrée aux urgences face aux maladies rares lorsqu'une prise en charge rapide est nécessaire. La prise en charge d'un patient souffrant de porphyrie nécessite une connaissance des médicaments contre-indiqués et des différents facteurs déclencheurs de crises afin d'éviter des complications aiguës de type douleurs, pseudo-abdomen aigu, convulsions et troubles du rythme, pour ne citer que les complications les plus fréquentes. Les listes de médicaments n'étant pas toujours facilement accessibles, il est important que le patient soit bien au courant de sa pathologie et qu'il possède la liste des médicaments autorisés et interdits, ceci dans le but de lui éviter de fâcheuses conséquences.

BIBLIOGRAPHIE

1. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology.— Guidelines for coronary percutaneous intervention. *Eur Heart J*, 2005, **26**, 804-847.
2. Shigeru Sassa.— Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol*, 2006, **135**, 281-292.
3. Blom H, Andersson C, Olofsson BO, et al.—Assessment of autonomic nerve function in acute intermittent porphyria: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *J Intern Med*, 1996, **240**, 73-79.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chu.ulg.ac.be