

LES PORPHYRIES

Les porphyries regroupent des affections dues à des anomalies enzymatiques de la voie de la synthèse de l'hémoglobine. Ces maladies sont caractérisées par l'accumulation et l'excrétion des porphyrines et de leurs précurseurs (acide delta-aminolévulinique et porphobilinogène). Le déficit enzymatique est incomplet et ne se manifeste que lorsque les besoins hépatiques en hème sont augmentés. On distingue les porphyries acquises de porphyries héréditaires.

- Les porphyries héréditaires sont dues à un déficit d'un des enzymes de la synthèse de l'hème (voir tableau en fin de texte). Ces déficits résultent de mutations au niveau d'un gène, la transmission est la plus souvent autosomique dominante. La majorité des porteurs restent asymptomatiques. La porphyrie aigüe intermittente est la plus fréquente des porphyries héréditaires.
- Les porphyries acquises : la porphyrie cutanée sporadique (ou tardive) est la forme la plus fréquente des porphyries et est acquise dans 80% des cas. Les formes acquises sont le plus souvent associées à une atteinte hépatique.

Quand suspecter une porphyrie ?

- Porphyrie hépatique :

Devant une femme jeune (25- 35 ans dans 90% des cas) qui présente :

Des douleurs abdominales très intenses avec un examen abdominal normal (clinique et radiologique)

Des troubles neurovégétatifs et des troubles mentaux : sujet irritable, confus, dépressif déclenchés par des facteurs exogènes ou environnementaux (voir facteurs déclenchants). Les urines du patient deviennent foncées après exposition à la lumière (10 à 30 MIN)

- Porphyrie cutanée :

photosensibilité, prurit, éruption bulleuse, vésicule chez des patients présentant une atteinte hépatique (hépatite C, surcharge en fer, alcoolisme)

- Porphyrie héréditaire :

Recherche familiale : dépistage des porteurs asymptomatiques : prévention contre les facteurs déclenchants, chirurgie, grossesse.

Facteurs déclenchants

Prise de médicaments (90 % des cas) : barbituriques, anesthésiques, sulfamidés, œstrogènes, griséofulvine, quinine ...cf. ; liste sur orphanet.infobiogen.fr / ou sur porphyries.com.fr. Alcool, période prémenstruelle, infections, hémochromatose, stress, régime hypocalorique, fer, hydrocarbures, pesticides, ...

Classification

Les porphyries sont classées en deux groupes, hépatiques et érythropoïétiques selon le tissu dans lequel prédomine l'erreur métabolique.

- Les porphyrie hépatique :
 - o Porphyries hépatiques aigües :
 - Porphyrie aigüe intermittente
 - Coproporphyrine héréditaire
 - Porphyrie variegata
 - Porphyrie de Doss (10 cas recensés dans le monde)
 - o Porphyrie cutanée :
 - Type familiale
 - Sporadique (forme la plus fréquente des porphyries)
- Les porphyrie érythropoïétiques :
 - Maladie de Günther (porphyrie érythropoïétique congénitale)
 - Protoporphyrine érythropoïétique

Description

- Les porphyries hépatiques aiguës

La porphyrie hépatique aiguë se rencontre principalement chez les femmes (80%), les crises surviennent entre 20 et 40 ans, rarement avant la puberté.

Trois grands syndromes caractérisent les crises neuro-viscérales :

- o Douleurs abdominales accompagnées de nausées et de vomissements
- o Troubles neurologiques (neuropathie végétative, périphérique (Guillain-Barré), SNC)
- o Troubles psychiques (anxiété, hallucinations, épilepsie, agitation)

La couleur des urines est porto après exposition à la lumière (10 à 30 min)

Les crises aiguës sont le plus souvent déclenchées par des facteurs exogènes ou environnementaux.

Les manifestations neurologiques d'évolution imprévisible font toute la gravité de la crise aiguë de porphyrie et peuvent être fatales. Les vomissements peuvent être importants et entraîner une hyponatrémie.

La porphyrie aiguë intermittente est la plus fréquente des porphyries héréditaires, son taux de pénétrance (sujet porteurs du gène muté présentant les signes cliniques de la maladie) est de 10 %, c'est la forme la plus sévère des porphyries hépatiques pouvant entraîner la mort du patient.

La coproporphyrine héréditaire et la Porphyrie variegata peuvent en plus présenter des troubles cutanés proches de ceux observés dans la porphyrie cutanée.

- Les porphyries cutanée

Les porphyries cutanées sont l'expression clinique d'un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase hépatique qui peut être héréditaire ou acquis.

Elles se manifestent par des signes cutanés prédominants sur les régions exposées au soleil (mains, face) Il n'y a pas de crise douloureuse abdominale, ni de manifestations neurologiques ou psychiatriques. La fragilité cutanée est un signe constant. Des vésicules ou des bulles plus ou moins douloureuses apparaissent et puis vont cicatriser lentement en laissant souvent une hyper ou une hypo-pigmentation.

- o La porphyrie cutanée sporadique tardive :

La porphyrie cutanée sporadique présente un déficit enzymatique limité au foie. C'est la forme la plus fréquente des porphyries. Elle est acquise dans 80% des cas. Les formes acquises sont le plus souvent associées à une atteinte hépatique (alcoolisme, hépatite C et B, hémochromatose, ...). Elle se manifeste entre 30 et 50 ans et est

généralement associée à un facteur déclenchant à toxicité hépatique : médicaments dans 90 % des cas, alcool, stress, jeûne.

On note une hyperpilosité mammaire.

- o La porphyrie cutanée familiale :

Dans la forme familiale, le déficit est présent dans toutes les cellules. Ce déficit de l'activité enzymatique est de 50%. Il existe des cas homozygotes de porphyrie cutanée familiale : la porphyrie hépato-érythropoïétique, les sujets présentent un déficit de 90 – 95 % de l'activité enzymatique. Cliniquement, elle associe dès l'enfance des lésions de photosensibilité cutanée mutilantes et une anémie hémolytique d'intensité variable.

- Les porphyries érythropoïétiques

- o La maladie de Günther

La maladie de Günther est une maladie autosomique récessive. C'est une forme grave et rare de porphyrie apparaissant dès l'enfance (avant 2 ans) et caractérisée par des signes cutanés sévères souvent mutilants associés à des poussées hémolytiques graves.

Photosensibilisation : éruptions bulleuses avec citatrices et mutilations au visage et aux mains

Splénomégalie et érythrodonie. Pronostic réservé.

- o La protoporphyrine érythropoïétique

La transmission génétique est autosomique dominante. Elle apparaît également chez l'enfant et se présente sous la forme d'un syndrome de photo sensibilisation douloureux non bulleux.

Dans de très rares cas (< 2%), elle peut se compliquer d'une atteinte hépatique sévère sinon le pronostic est assez favorable. Eviter l'exposition au soleil.

	ALA	PBG	Uroporphyrine	Coproporphyrine	Protoporphyrine Erythrocytaire	Divers
Porphyrie aiguë intermittente	+++ Pdt les accès ++ en rémission	+++ Pdt les accès ++ en rémission	++ dans les urines ++ pdt les accès NL en dehors	++ dans les urines + dans les selles pdt accès		Urines foncent à la lumière Hypercholestérolémie, hausse du fer, hausse glucose
Porphyries cutanées	NL	NL	+++ dans les urines + en dehors	++ dans les selles		
Coproporphyrine héréditaire	++ Pdt les accès	++ Pdt les accès	++ dans les urines Hausse dans les selles pdt les accès	Coproporphyrine III élevé dans les selles		
Maladie de Günther	NL	NL	Hausse dans les urines et dans les hématies	Hausse dans les urines et dans les selles		
Protoporphyrine érythroïdique	NL	NL			Hausse dans les hématies et dans les selles	Tests hépatiques souvent perturbés

En pratique

- Porphyries hépatiques aiguës

(P. aiguë intermittente, coproporphyrine, P. Variegata)

Augmentation franche dans les urines de l'acide delta-aminolévulinique (ALA) (5 à 20 fois), du porphobilino-gène (PBG) (50 à 100 fois) et des porphyrines lors des crises.

Augmentation plus modérée en dehors des crises.

- Porphyries cutanées

L'acide delta-aminolévulinique (ALA) et le porphobilino-gène (PBG) sont normaux

Augmentation de l'uroporphyrine dans les urines (10 à 100 fois)

Augmentation de la coproporphyrine (3 à 10 fois)

Diagnostic différentiel

Intoxication au plomb

L'acide delta-aminolévulinique (ALA) est augmenté ainsi que les protoporphyrines érythrocytaires et la coproporphyrine, le porphobilino-gène reste normal.

Prélèvement

1 • Dosage des porphyrines dans les milieux biologiques

Acide delta-aminolévulinique (ALA), porphobilino-gène, uroporphobilino-gène, coproporphyrines : sur urine de 24H ou aliquote avec diurèse ;

A conserver à l'abri de la lumière et au réfrigérateur en dehors des mictions. Sauf urgence, recueillir les urines en dehors des règles de femmes.

Protoporphyrines érythrocytaires : tube héparinate de Na (voir labo)

Coproporphyrines fécales : prélèvement fécal (attention les hémorragies digestives entraînent des faux positifs)

Ces prélèvements peuvent être faits au moment d'une crise ou en période calme.

2 • Exploration hépatique sur tube sec

Tests hépatiques avec sérologie hépatite C, Hépatite B et HIV

Fer + ferritine, transaminases.

3 • Dosage de l'enzyme déficient

Le dosage de l'activité enzymatique spécifiquement décrite pour chaque type de porphyrie ne se fait pas actuellement en routine.

4 • Génétique

Recherche de mutations : centre français des porphyries (génétique moléculaire) .

www.porphyrines.com.fr

Rappel physiopathologique pour les fœtus de biochimie

La synthèse de l'hème de l'hémoglobine a lieu principalement dans la moelle osseuse (8.5 %) et le foie. Au niveau cellulaire interviennent 8 enzymes différents.

L'ALA-synthétase subit un rétrocontrôle négatif de l'hème.

La déficience en l'une de ces enzymes va entraîner un déficit en hème et donc un manque de rétro-freinage de l'ALA.

Synthétase et l'accumulation en amont de précurseurs, de métabolites et de sous-produits toxiques échappés de la voie de biosynthèse de l'hème, ayant subi une oxydation irréversible entraînant la formation de pigments fluorescents (urines rouges)

Synthèse de l'hème et porphyries héréditaire

Enzymes intervenants dans la synthèse de l'hème		Porphyries correspondantes si déficit enzymatique
	Glycine + Succinyl Coa	
Ala Synthétase	↓	
	ALA	
Ala Déshydrase	↓	Porphyrie de Doss
	PBG	
PBG désaminase	↓	Porphyrie A. intermittente
	Pré URO	
Uroporphobilinogène III SYNTHASE	↓	Maladie de Günther
	Uroporphyrinogène III	
UROgène décarboxylase	↓	Porphyrie cutanée
	Coproporphyrinogène III	
COPROgène oxydase	↓	Coproporphyrine héréditaire
	Protoporphyrinogène IX	
PROTOgène Oxydase		Porphyrie variegata
	Protoporphyrine IX	
Ferrochélatase	+ Fe+	Protoporphyrine Erythropoïétique
HEME DE L HEMOGLOBINE		

NB : Vampires et Loups Garous ou Porphyrie ?

- Le loup –garou semble présenter tous les symptômes de la Maladie de Günther :

Non soignée, cette porphyrie déforme progressivement le visage, les oreilles et les mains n il y a accumulation de toxines pourpres au niveau de la peau, les yeux sont jaunes et de longs poils couvrent le visage. De plus ces malades ne sortaient que la nuit (photosensibilisation) et pouvaient avoir un comportement agressif.

- Vampire : Les porphyries cutanées étaient fréquentes dans les familles nobles de l'Europe de l'Est.

Les malades ne sortaient que la nuit (photosensibilisation) et n'hésitaient pas à se soigner avec le sang de leurs sujets. L'ail étant un inducteur de l'ALA synthétase aggrave les symptômes de la porphyrie

- Le roi Georges III : Roi de Grande Bretagne et d'Irlande de 1760 à 1820 qui présentait des accès de folie aurait souffert de porphyrie aiguë intermittente.