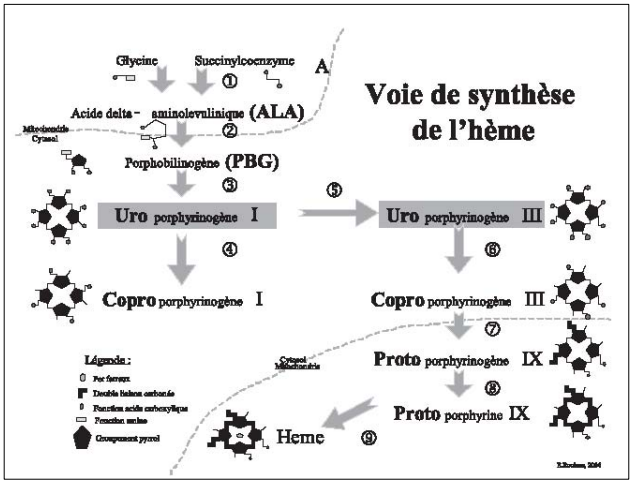


# PORPHYRINES

## DEFINITION

Les porphyrines sont des produits intermédiaires de la synthèse de l'hème. Les précurseurs de la synthèse de l'hème sont l'acide delta-aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG) ; les trois produits intermédiaires sont l'uroporphyrine (uro), la coproporphyrine (copro) et la protoporphyrine (proto), aboutissant à la synthèse de l'hème. Cette chaîne de synthèse se produit principalement dans la moelle osseuse (80 %), dans le foie et autres tissus (20 %).



D'après Fischbach F « Porphyrins » in « Common laboratory and diagnostic tests » Edition Lippincott ; 3<sup>ème</sup> Edition ; New York 2002.

## BIOPATHOLOGIE

Les porphyries héréditaires regroupent sept maladies rares (en France, elles concernent environ 20 000 personnes), de transmission autosomique dominante ou récessive, dues à un déficit partiel des enzymes de la synthèse de l'hème qui induit une production anormale de porphyrines et/ou de précurseurs de porphyrines dans le foie et/ou la moelle. Chaque porphyrie résulte du déficit en une des enzymes intervenant dans la synthèse de l'hème. L'expression clinique est très variable d'un individu à l'autre et d'une crise à l'autre.

### CLASSIFICATION DES PORPHYRIES

Il est habituel de les classer selon le tissu dans lequel prédomine l'accumulation de porphyrines :

- les porphyries hépatiques (accumulation dans le foie) comprennent la porphyrie cutanée tardive (PCT) qui ne

comporte que des signes cutanés, et les porphyries hépatiques aiguës : porphyrie aiguë intermittente (PAI), coproporphyrine héréditaire (CH), porphyrie *variegata* (PV) et la porphyrie de DOSS ou le déficit héréditaire en ALA déshydratase (dALA, très rare), qui se caractérisent par des crises neuroviscérales aiguës, parfois associées à des signes cutanés ;

- les porphyries érythropoïétiques (accumulation dans la moelle osseuse) : ces porphyries touchent l'enfant. Ce sont la porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC ou maladie de Günther) avec manifestations cutanées sévères souvent associées à des poussées hémolytiques graves, et la protoporphyrine érythropoïétique (PPE) qui se manifeste principalement par des épisodes aigus de photosensibilité douloureuse, associés dans 1/4 des cas à des manifestations hépatiques.

### GENETIQUE MOLECULAIRE ET CLASSIFICATION DES PORPHYRIES : mutations héréditaires de l'ADN germinal

- Porphyries autosomiques et dominantes (un allèle muté). L'activité enzymatique est voisine de 50 %. C'est le cas de toutes les porphyries hépatiques : PAI, CH, PV.
- Porphyries autosomiques et récessives (deux allèles mutés). L'activité enzymatique est très inférieure à 50 % (mais non nulle). Il s'agit des porphyries érythropoïétiques.
- Un cas particulier : protoporphyrine érythropoïétique (un allèle muté + un allèle faible).

### LES SYMPTÔMES

- **Lésions cutanées** : induites par le rayonnement solaire (photosensibilité), dues à l'accumulation de porphyrines dans la peau, elles sont présentes dans toutes les porphyries sauf la PAI.

- **Les crises aiguës neuroviscérales** sont liées à l'accumulation des précurseurs (ALA, PBG) et/ou au déficit relatif en hème. Elles surviennent uniquement au cours des porphyries hépatiques aiguës : PAI (100 % des cas), CH (crises aiguës + lésions cutanées), PV (surtout des lésions cutanées et moins de crises aiguës).

Les crises aiguës neuroviscérales touchent des femmes dans 80 % des cas. Elles surviennent entre 20 et 45 ans, exceptionnellement avant la puberté et se traduisent principalement par des douleurs abdominales. Les facteurs déclenchants sont le jeûne, les infections, notamment urinaires, la période prémenstruelle, les médicaments, l'alcool, le stress. Ces crises surviennent chez moins de 1 porteur sur 10 (pénétrance faible). Les symptômes étant peu spécifiques, le diagnostic est rarement évoqué.

**■ INCIDENCE DES SYMPTÔMES AU COURS D'UNE CRISE AIGUË**

Douleurs abdominales et lombaires	98 %
Vomissements, constipation	72 %
Faiblesse musculaire	68 %
Tachycardie	62 %
Insomnie, anxiété, agitation	60 %
Poussées hypertensives	45 %
Convulsions	15 %
Paralysies	10 %
Urines colorées rouges (au moins quand elles sont laissées à la lumière, 30 à 60 min après l'émission)	80 %
Hyponatrémie	65 %

**■ PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE**

La PCT est due à un déficit partiel en uroporphyrinogène décarboxylase (UROD). Dans la forme familiale (PCF : 25 % des cas), l'UROD érythrocytaire est déficitaire ; dans la forme sporadique (PCS : 75 % des cas), l'UROD érythrocytaire est normale.

Les symptômes sont une fragilité de la peau, des bulles, plaies, cicatrices colorées ou décolorées, une hypertrichose (surtout au niveau des mains, puis des avant-bras, du visage, des jambes, des pieds). Les facteurs déclenchants sont la mutation du gène UROD (PCF), l'alcool, les surcharges en fer (hémochromatose), l'hépatite C, les estroprogestatifs.

Porphyrie	Déficit enzymatique	Type	Photo sensibilité	Atteinte neuro psychiatrique	Atteinte hépatique
<b>Porphyrie de DOSS</b>	ALA déshydratase	Hépatique	-	+	-
<b>Porphyrie aiguë intermittente (PAI)</b>	PBG désaminase	Hépatique	-	+	-
<b>Porphyrie cutanée tardive (PCT)</b>	Uroporphyrinogène décarboxylase	Hépatique	+	-	+
<b>Maladie de Günther ou porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC)</b>	Uroporphyrinogène synthétase	Erythropoïétique	++++	-	+
<b>Coproporphrie héréditaire (CH)</b>	Coproporphyrinogène oxydase	Hépatique	+	+	-
<b>Porphyrie variegata (PV)</b>	Protoporphyrinogène oxydase	Hépatique	+++	+	-
<b>Protoporphrie érythropoïétique (PPE)</b>	Ferrochelatase	Erythropoïétique	++	-	+

Porphyrie	Déficit enzymatique	Transmission	Caractéristiques épidémiologiques	Prévalence
<b>Porphyrie de DOSS</b>	ALA déshydratase	Récessive	Moins de dix patients connus	Très rare
<b>Porphyrie aiguë intermittente</b>	PBG désaminase	Dominante	Adolescence Femme > Homme	Peu fréquente
<b>Porphyrie cutanée tardive</b>	Uroporphyrinogène décarboxylase	Dominante	Adulte Familiale et acquise	Fréquente
<b>Maladie de Günther ou porphyrie érythropoïétique congénitale</b>	Uroporphyrinogène synthétase	Récessive	Enfance	Très rare
<b>Coproporphrie héréditaire</b>	Coproporphyrinogène oxydase	Dominante	Jeune adulte Femme > Homme	Rare
<b>Porphyrie variegata</b>	Protoporphyrinogène Oxydase	Dominante	Jeune adulte	Rare
<b>Protoporphrie érythropoïétique</b>	Ferrochelatase	Dominante	Enfance	Fréquente

D'après Fischbach F., *Porphyrias, in: Common laboratory and diagnostic tests, Edition Lippincott; 3e Edition; New York 2002.*

**INDICATIONS DU DOSAGE**

Suspicion de diagnostic de porphyrie dans un contexte clinique évocateur, associé le plus souvent à la constatation d'urines rouges ou «porto» foncées.

**Pour le diagnostic de porphyrie demandé dans le cadre de signes neuro-viscéraux et/ou psychiatriques :** doser l'ALA et le PBG dans un échantillon d'urines (urines du matin si possible) en urgence. L'absence d'élévation d'ALA et surtout de PBG permet d'éliminer le diagnostic de crise de porphyrie aiguë. Inversement, un PBG très élevé (10 à 50, voire 100 fois la normale) est très évocateur.

**Pour le diagnostic de porphyrie demandé dans le cadre de signes cutanés (photodermatose bulleuse),** doser l'ALA, le PBG et les porphyrines totales dans les urines ; doser les porphyrines totales, faire une chromatographie dans les selles et, éventuellement doser les porphyrines dans le sang pour distinguer une porphyrie cutanée, d'une porphyrie *variegata*.

**RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES**
**■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT**

Urines, selles, sang.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

**■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT**

- Notion de porphyrie héréditaire du patient ou des proches ?
- En cas de crises de porphyrie, enquête médicamenteuse sur la prise récente d'un médicament inducteur de l'ALA synthase ? Les médicaments porphyrinogéniques sont très nombreux : barbituriques, quinolones de première génération, allopurinol, amiodarone... La liste exhaustive est consultable sur le site [www.porphyrine.net](http://www.porphyrine.net). Des crises peuvent être également déclenchées par l'alcool ou des régimes hypocaloriques.

**METHODES DE DOSAGE**

- Dosage de l'ALA et du PBG dans les urines : chromatographie d'échange d'ions suivie d'une détection spectrophotométrique. NB : les urines rouges sont fluorescentes en lumière de Wood.
- Dosage des porphyrines dans les selles : chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase reverse avec détection fluorimétrique.
- Dosage du déficit enzymatique spécifique.
- Diagnostic moléculaire, par analyse de l'ADN : diagnostic de certitude.

**VALEURS DE REFERENCE**

Les valeurs de référence sont variables suivant la technique utilisée et sont données à titre indicatif :

**Urines :**

- Porphyrines totales < 30 nmol/mmol de créatinine
- Coproporphyrines < 20 nmol/mmol de créatinine
- Uroporphyrines < 10 nmol/mmol de créatinine
- Acide delta amino-lévilinique (ALA) < 3,4 µmol/mmol de créatinine
- Porphobilinogène (PBG) ≤ 1,10 µmol/mmol de créatinine.

**Selles :**

- Porphyrines totales < 200 nmol/g de poids sec de selles
- Coproporphyrines < 30 nmol/g de poids sec de selles
- Protoporphyrines < 100 nmol/g de poids sec de selles
- Uroporphyrines : traces.

**Erythrocytes :**

- Coproporphyrines < 150 nmol/l de globules rouges
- Protoporphyrines < 1900 nmol/l de globules rouges.

**VARIATIONS PATHOLOGIQUES**
**■ PORPHYRIES HEPATIQUES AIGUËS**

Le diagnostic positif de crise de porphyrie aiguë repose sur l'élévation franche de l'ALA et surtout du PBG dans les urines (ALA 10 x N, PBG 50 x N). Tout dosage positif devra être confirmé dans un centre spécialisé.

Ces dosages permettent de faire le diagnostic de crise aiguë, mais ne permettent pas un diagnostic différentiel des trois porphyries hépatiques que seule permet l'analyse conjointe des selles, des urines et éventuellement du sang.

**Diagnostic biologique des porphyries hépatiques aiguës**  
(d'après Deybach J.C. [www.porphyrine.net](http://www.porphyrine.net))

	Urines			Selles			Enzyme/ déficit attendu
	Précurseurs	Uro	Copro	Uro	Copro	Proto	(Type de cellules pour le dosage)
<b>PAI 1</b>	+++	++	+	++	+	0	PBG-déaminase/50 %
<b>2</b>	++	-	-	-	-	0	(Globules Rouges)
<b>CH 1</b>	+++	++	+++	+	+++	+	Copro'oxydase/50 %
<b>2</b>	+	-	+	-	++	-	(lymphocytes)
<b>PV* 1</b>	+++	++	++	+	++	+++	Proto'oxydase/50 %
<b>2</b>	+	-	-	-	+	++	(lymphocytes)

1: en crise aiguë; 2: en rémission

\* Pour le diagnostic de PV, un dosage sanguin peut être utile : l'observation d'un pic fluorimétrique à 620 nm permet la distinction avec une porphyrie cutanée.

Le dosage du déficit enzymatique spécifique permet le plus souvent une confirmation du type de porphyrie (diminution de 50 % de l'activité de l'enzyme en cause) et une identification des porteurs pré-symptomatiques dans une famille de patients.

L'analyse de l'ADN par biologie moléculaire permet l'identification de la mutation familiale spécifique et des porteurs asymptomatiques dans la famille du patient.

## ■ PORPHYRIE CUTANEE TARDIVE

Il n'y a pas d'accumulation d'ALA et de PBG dans les urines. Le diagnostic se fait surtout par l'étude des porphyrines fécales par HPLC dans les selles : observation d'un pic caractéristique d'isocoproporphyrine (pathognomonique).

## TRAITEMENT

Une crise aiguë de porphyrie est une urgence thérapeutique. La mise en évidence d'une augmentation d'ALA et de PBG dans les urines conduit à la mise en route, en milieu hospitalier, d'un traitement par hèmearginate (Normosang®) en perfusion IV pendant 4 jours. Ce traitement permet, s'il est administré précocement, une réduction spectaculaire des symptômes.

## POUR EN SAVOIR PLUS

- Bogard C., Deybach J.C., *Porphyries et porphyrie*, Ann Biol Clin 1998; 56 (Spécial):11-22.
- Bourlière M., Boustière C., *Porphyrie cutanée tardive: le point de vue de l'hépatologue*, Hépatogastro, janvier-février 1997; 1 (4):27-33.
- [www.porphyrine.net](http://www.porphyrine.net)
- [www.porphyrina-europe.org](http://www.porphyrina-europe.org)