

Porphyries hépatiques et odontologie

Virginie Augen

▶ **To cite this version:**

Virginie Augen. Porphyries hépatiques et odontologie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2008. hal-01739043

HAL Id: hal-01739043
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739043

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

T/OD/N/2008/24.057

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARE- NANCY 1
FACULTE D'ODONTOLOGIE

Année 2008 N°

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Virginie AUGEN

Née le 11 Mai 1982 à Thionville (57)

PORPHYRIES HEPATIQUES ET ODONTOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement
le 26 Mai 2008

Examinateurs de la Thèse :

Monsieur JP. LOUIS	Professeur des Universités	Président
Monsieur D. VIENNET	Maître de Conférences	Juge
Monsieur P. AMBROSINI	Maître de Conférences	Juge
Mademoiselle A. LE	Assistant hospitalier universitaire	Juge

BU PHARMA-ODONTOL
D 104 078639 3

BIBLIOTHEQUE

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARE- NANCY 1
FACULTE D'ODONTOLOGIE

Année 2008 N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Virginie AUGEN

Née le 11 Mai 1982 à Thionville (57)

PORPHYRIES HEPATIQUES ET ODONTOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement
le 26 Mai 2008

Examinateurs de la Thèse :

Monsieur JP. LOUIS	Professeur des Universités	Président
Monsieur D. VIENNET	Maître de Conférences	Juge
Monsieur P. AMBROSINI	Maître de Conférences	Juge
Mademoiselle A. LE	Assistant hospitalier universitaire	Juge

Nancy-Université
Université Henri Poincaré

Faculté d'Odontologie

Président : Professeur J.P. FINANCE

Doyen : Docteur Pierre BRAVETTI

Vice-Doyens : Dr. Pascal AMBROSINI - Dr. Jean-Marc MARTRETTE

Membres Honoraires : Pr. F. ABT - Dr. L. BABEL - Pr. S. DURIVAUX - Pr. G. JACQUART - Pr. D. ROZENCWEIG - Pr. M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr. J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme	**DROZ Dominique (Desprez)**		Maître de Conférences
	M.	PREVOST** Jacques		Maître de Conférences
	Mlle	MARCHETTI Nancy		Assistant
	Mme	ROY Angélique (Mederlé)		Assistant
	M.	SABATIER Antoine		Assistant
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme	**FILLEUL Marie Pierryle**		Professeur des Universités*
	M.	GEORGE Olivier		Assistant
	M.	REDON Nicolas		Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	M.	**WEISSENBACH Michel**		Maître de Conférences*
	M.	CELEBI Sahhüseyin		Assistant
	Mme	JANTZEN-OSSOLA Caroline		Assistant
Sous-section 57-01 Parodontologie	M.	**MILLER Neal**		Maître de Conférences
	M.	AMBROSINI Pascal		Maître de Conférences
	Mme	BOUTELLIEZ Catherine (Bisson)		Maître de Conférences
	M.	PENAUD Jacques		Maître de Conférences
	M.	JANOT Francis		Professeur Associé*
	Mme	BACHERT Martine		Assistant
	M.	PONGAS Dimitrios		Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M.	**BRAVETTI Pierre**		Maître de Conférences
	M.	ARTIS Jean-Paul		Professeur 1er grade*
	M.	VIENNET Daniel		Maître de Conférences
	M.	WANG Christian		Maître de Conférences*
	Mlle	LE Audrey		Assistant
	Mlle	SOURDOT Alexandra		Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie,Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M.	**WESTPHAL Alain**		Maître de Conférences *
	M.	MARTRETTE Jean-Marc		Maître de Conférences
	Mlle	ERBRECH Aude		Assistante Associée au 01/10/2007
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M.	**ENGELS-DEUTSCH Marc**		Maître de Conférences
	M.	FONTAINE Alain		Professeur 1er grade*
	M.	AMORY Christophe		Maître de Conférences
	M.	MORTIER Eric		Maître de Conférences
	M.	HESS Stéphan		Assistant
	M.	PERRIN Sébastien		Assistant
	M	SIMON Yorick		Assistant
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M.	**SCHOUVER Jacques**		Maître de Conférences
	M.	LOUIS Jean-Paul		Professeur des Universités*
	M.	ARCHIEN Claude		Maître de Conférences *
	Mlle	BEMER Julie		Assistante
	M.	DE MARCH Pascal		Assistant
	M.	HELFER Maxime		Assistant
	M.	SEURET Olivier		Assistant
	M.	SIMON Franck		Assistant
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle	**STRAZIELLE Catherine**		Professeur des Universités*
	M.	SALOMON Jean-Pierre		Maître de Conférences
	Mme	HOUSSIN Rozat (Jazi)		Assistante Associée au 01/01/2007

souligné : ***responsable de la sous-section***

* temps plein

Mis à jour le 01.03.2008

Par délibération en date du 11 Décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Jean Paul LOUIS

Officier des Palmes Académiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Docteur d'Etat en Odontologie

Professeur des Universités

Membre de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Sous-section : Prothèses

Nous vous sommes reconnaissant de l'honneur que vous nous faites d'accepter la présidence de ce jury.

Nous avons pu apprécier au cours de nos études la qualité de votre enseignement ainsi que votre disponibilité et votre gentillesse.

Nous vous prions de trouver en ces quelques mots l'expression de notre plus grand respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur Daniel VIENNET

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Maître de Conférences des Universités

Sous section : Chirurgie buccale – Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté la direction de notre travail.

Vous nous avez aidé dans le déroulement de ce travail et nous vous remercions pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos conseils.

Veuillez trouver ici, le témoignage de notre profond respect, de notre plus grande reconnaissance et de nos plus sincères remerciements.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Pascal AMBROSINI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1

Vice-Doyen au budget et aux affaires hospitalières

Maître de Conférences des Universités

Sous-section : Parodontologie

Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Au cours de nos années d'études, nous avons pu apprécier la qualité de votre enseignement.

Veuillez trouvez ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde estime.

A NOTRE JUGE

Mademoiselle le Docteur Audrey LE

Docteur en Chirurgie dentaire

Assistant hospitalier universitaire

Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

Nous vous remercions chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Vos nombreux conseils et votre disponibilité en clinique nous ont beaucoup apporté.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici, le témoignage de toute notre gratitude.

A mes parents,

Je les remercie pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour.

A mon frère, Nicolas

A mes grands parents,

A Thomas,

Merci d'être présent à mes côtés et de me soutenir. Je te témoigne ici tout mon amour.

A toute ma famille,

Au Docteur Alain MATTREL,

Qui m'a fait confiance pour mon premier remplacement. Pour ses enseignements et ses conseils. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon amitié.

A toute l'équipe du cabinet dentaire,

A tous les moments passés ensemble au travail et en dehors. A l'accueil chaleureux que vous m'avez fait lors de mon arrivée et au soutien que vous m'avez apporté tout au long de ma thèse. Je vous exprime toute mon amitié.

A mes amis,

PORPHYRIES HEPATIQUES ET ODONTOLOGIE

SOMMAIRE

BIBLIOTHEQUE NANCY

INTRODUCTION **4**

1ERE PARTIE : GENERALITES **6**

A. DEFINITION 7

B. BIOSYNTHESE DE L'HEME ET REGULATION (RAPPEL BIOCHIMIQUE) 8

I. Structure des porphyrines *8*

II. Propriétés des porphyrines *9*

III. Biosynthèse des porphyrines *9*

C. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES PORPHYRIES 13

I. Physiopathologie de l'excrétion des porphyrines *13*

II. Les différentes méthodes de dosage dans les milieux biologiques *13*

III. Principales anomalies biologiques dans les porphyries *14*

IV. Anomalies enzymatiques *18*

V. Examens de biologie moléculaire *19*

D. ASPECTS CLINIQUES DES PORPHYRIES 19

I. Les porphyries hépatiques *20*

II. Les porphyries érythropoïétiques *35*

III. Les porphyries acquises *39*

E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 39

I. Des crises aiguës de porphyrie *39*

II. Etats pathologiques présentant une augmentation des porphyrines dans différents milieux biologiques *40*

2EME PARTIE : ATTITUDES DE L'ODONTOLOGISTE FACE AUX PATIENTS ATTEINTS DE PORPHYRIES HEPATIQUES. **42**

A. LE MECANISME D'INDUCTION D'UNE CRISE 43

B. CONDUITE A TENIR EN ODONTOSTOMATOLOGIE FACE AUX PORPHYRIES HEPATIQUES 44

I. Le patient connaît sa pathologie *45*

II. La pathologie du patient est méconnue *49*

C. PRESCRIPTION ET PORPHYRIE HEPATIQUE 50

I. Evaluation de la porphyrinogénicité des médicaments *50*

II. Les antalgiques *56*

III. Les antibiotiques *61*

IV. Les anti-inflammatoires *66*

V. Les antifongiques 68
VI. Les antiviraux 70
VII. La prémédication sédative 70
VIII. Les antiseptiques 72
IX. Les médicaments de la trousse d'urgence 72
X. Autres substances 74
XI. Conclusion: Tableau récapitulatif des médicaments utilisés en odonto-stomatologie 69
D. ANESTHESIE ET PORPHYRIE HEPATIQUE 76
I. L'anesthésie locale et locorégionale 76
II. L'anesthésie générale (http://www.hopitalsaintlouis.org/Infos/anesthesie.htm) 82
III. La sédation consciente 85
E. SOINS DENTAIRES ET PORPHYRIES HEPATIQUES 86
I. Les soins chirurgicaux 86
II. Les soins conservateurs 86
III.Les soins prothétiques 87
CONCLUSION **88**
ANNEXE 1 ..... **90**
ANNEXE 2 (37S) **93**
ANNEXE 3 ..... **97**
BIBLIOGRAPHIE **99**
TABLE DES MATIERES **107**

INTRODUCTION

Les porphyries hépatiques sont des maladies héréditaires rares (de 20000 à 30000 sujets porteurs en France). Le praticien odonto-stomatologiste n'est donc pas amené fréquemment à leur donner ses soins. Il lui est cependant indispensable de posséder quelques notions précises de leurs caractéristiques et leur physiopathologie car des accidents redoutables peuvent survenir lorsque certaines précautions thérapeutiques élémentaires ne sont pas respectées. C'est la fréquence accrue de tels accidents en pratique courante qui justifie la présente mise au point.

Les porphyries sont des anomalies, héréditaires ou acquises, touchant certaines enzymes spécifiques de la voie de la biosynthèse de l'hème. Ces pathologiques sont classées en deux groupes, hépatiques ou érythropoïétiques, en fonction du tissu dans lequel prédomine le trouble métabolique.

Dans un premier temps, après avoir donné la définition de la maladie porphyrique, notre travail s'est axé sur la biosynthèse de l'hème et sa régulation, ainsi que sur le diagnostic biologique et les aspects cliniques des différents types de porphyries.
Dans un deuxième temps, nous nous sommes consacrés à l'attitude du chirurgien dentiste face aux patients présentant une porphyrie hépatique. Cette partie traite les précautions générales et spécifiques à prendre vis-à-vis de ces patients au cabinet dentaire, et de la conduite à tenir en cas de survenue d'une crise aigüe.

1ERE PARTIE : GENERALITES

BIBLIOTHÈQUE

A. Définition

Les porphyries héréditaires sont des maladies monogéniques, pour la plupart de transmission autosomique et dominante (non liée au sexe et un seul chromosome atteint). Elles sont caractérisées par l'accumulation et l'excrétion accrue de porphyrines et de leur précurseur : 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. Ces déficits résultent tous de mutations des gènes codants correspondants, avec souvent une très grande hétérogénéité allélique. Cependant une classification exacte est souvent difficile car les symptômes sont rarement spécifiques et d'autre part on retrouve des paramètres biochimiques de laboratoire similaires auprès de certaines formes de porphyries. (11)

Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques des porphyries héréditaires humaines :

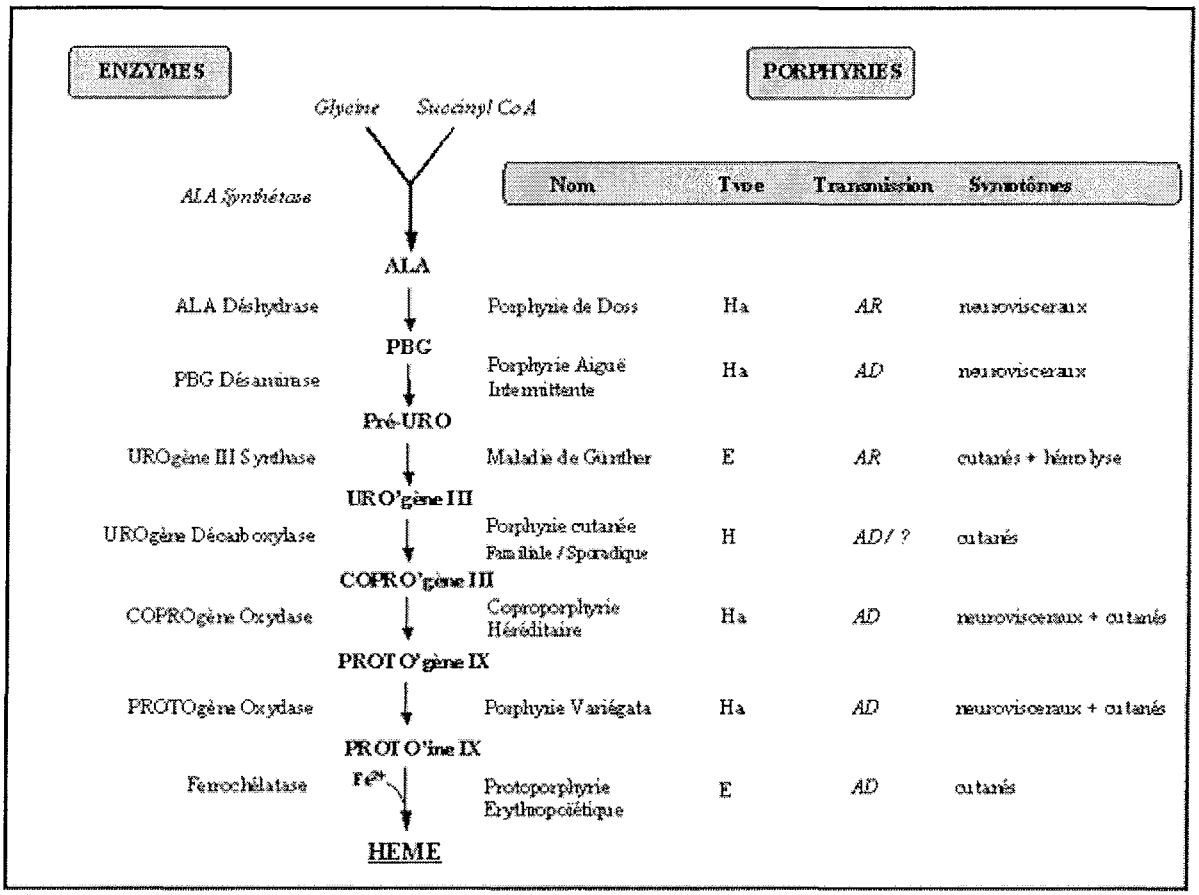


Figure 1 :Synthèse de l'hème et porphyries héréditaires (11)

H : Hépatique, Ha : Hépatique aiguë, E : Erythropoïétique, AD : autosomique dominant; AR : autosomique récessive

B. Biosynthèse de l'hème et régulation (rappel biochimique)

I. Structure des porphyrines (6)

Les porphyrines sont les dérivés d'un noyau tétrapyrrolique : la porphine. Celle-ci est une molécule macrolide hautement insaturée et formée de quatre noyaux pyrrole associés de façon à former un cycle.

Les dérivés du pyrrole proviennent de la dégradation de l'hématine par action prolongée des acides minéraux forts.

On remarque dans le schéma de la porphine, la disposition symétrique des noyaux pyrroliques et l'alternance des doubles liaisons, toutes conjuguées. L'union entre les noyaux est réalisée par quatre groupements méthényles ou méthynes $_{CH=}$ (numérotés alpha à delta) et si l'on désigne dans le cycle pyrrolique, les carbones voisins de l'azote par α et α', et les carbones éloignés par β et β', on constate que les enchaînements des pyrroles se font par l'intermédiaire des carbones α et que tous les sommets β restent libres : la substitution des hydrogènes des positions β de la porphine (numérotés de 1 à 8) par des chaînes carbonées conduit à différentes porphyrines.

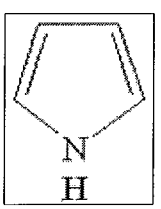


Figure 2 : Pyrrole

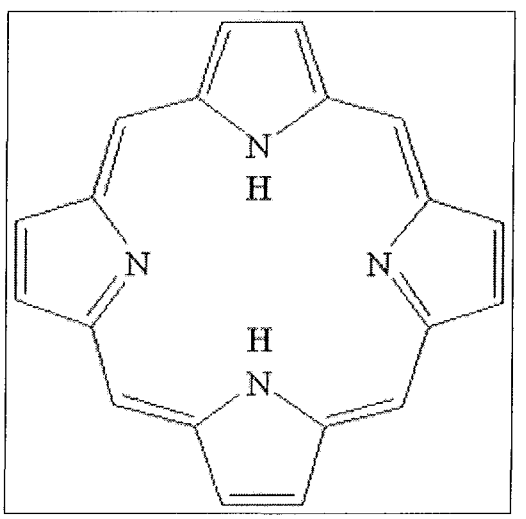


Figure 3 : Porphine

(36)

Trois types de porphyrines sont cliniquement intéressants pour la suite de notre développement :

-l'uroporphyrine est constituée d'un radical acétique et d'un radical acide propionique sur chaque cycle. Surtout présente dans les urines à cause de ses propriétés hydrosolubles.

-la coproporphyrine possède un radical méthyl et un radical propionique.

-la protoporphyrine comprend quatre groupements méthylés, deux groupements propanoiques et deux groupements vinylés. Elle existe dans la nature sous une seule forme isomérique, correspondant à l'isomère III des autres porphyrines. Combinée à un atome de fer, elle constitue l'hème des hémoprotéines.

II. Propriétés des porphyrines (25, 6)

Les porphyrines sont des pigments qui donnent une coloration rouge brillant quand ils sont soumis à une lumière particulière : la lampe de Wood.

La principale propriété chimique des porphyrines est l'aptitude à se combiner par leurs azotes pyrroliques aux métaux, en particulier aux métaux de la famille du fer (fer, chrome, cobalt, nickel manganèse), au zinc et au cuivre, pour donner naissance à des complexes non ionisables.

Les métalloporphyrines ferrugineuses ont reçu le nom d'hèmes quand elles renferment du fer à l'état ferreux (Fe2) et celui d'hématines quand elles contiennent du fer trivalent ferrique (Fe3). Il existe autant d'hèmes et d'hématines que de porphyrines. L'affinité des porphyrines pour les métaux explique pourquoi il est relativement exceptionnel de rencontrer ces corps à l'état libre.

III. Biosynthèse des porphyrines

Dans l'organisme, les porphyrines sont d'origines endogènes, leur formation se fait dans les cellules. Leur biosynthèse constitue une voie très complexe, commune à toutes les cellules animales, végétales et bactériennes. Chez l'homme, les lieux principaux de production sont la moelle osseuse et le foie.

1 Voie de la biosynthèse (20)

La biosynthèse de l'hème implique deux réactions qui ont lieu dans deux compartiments cellulaires différents : le compartiment mitochondrial et le cytoplasme. (6, 20)
La condensation de la glycine avec le succinyl-Co A aboutissant à la formation de l'acide δ aminolévulinique (ALA) est catalysée par l'acide S aminolévulinique synthétase, enzyme mitochondriale dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal. Cette première réaction n'est que le début d'une cascade entraînant la formation de nombreux types de porphyrines:

- porphobilinogène (PBG)
- uroporphyrine
- coproporphyrine
- protoporphyrine
- protoporphyrine

Dans les mitochondries, cette dernière se combine avec le fer bivalent pour former l'hème, c'est pourquoi la quasi-totalité des porphyrines se trouve dans l'hémoglobine, la myoglobine et les ferments respiratoires alors qu'une petite quantité reste libre sous forme de coproporphyrine, uroporphyrine et protoporphyrine.
La conséquence d'un déficit d'une des enzymes de cette biosynthèse entraîne un type de porphyrie bien précis.

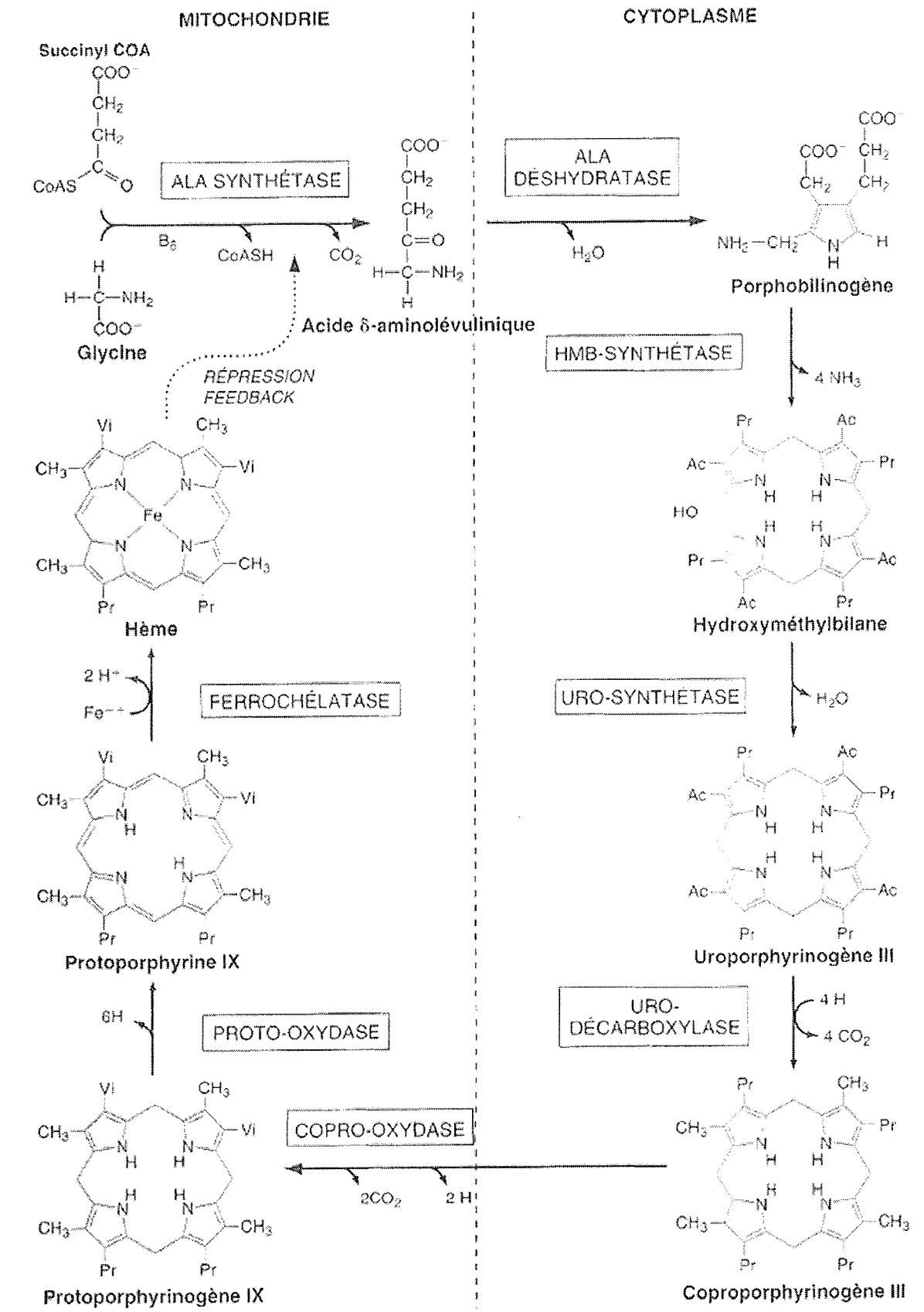


Figure 4 :Schéma illustrant les étapes de la biosynthèse de l'hème(28)

2. Régulation quantitative de la biosynthèse (9, 45, 20)

Le mécanisme de cette régulation est encore assez mal connu cependant les recherches biologiques indiquent :

- Une inhibition rétrograde de l'acide δ-aminolévulinique-synthétase par la protoporphyrine et l'hème.
- Une anomalie génétique qui concerne le gène qui tient sous sa dépendance la formation de l'acide δ-aminolévulinique-synthétase.
- Le rôle régulateur de la teneur des cellules en acide adénosique triphosphorique (ATP). En effet la diminution en teneur des cellules en ATP est suivie d'une formation exagérée des porphyrines. L'ATP est donc un inhibiteur de la biosynthèse des porphyrines.

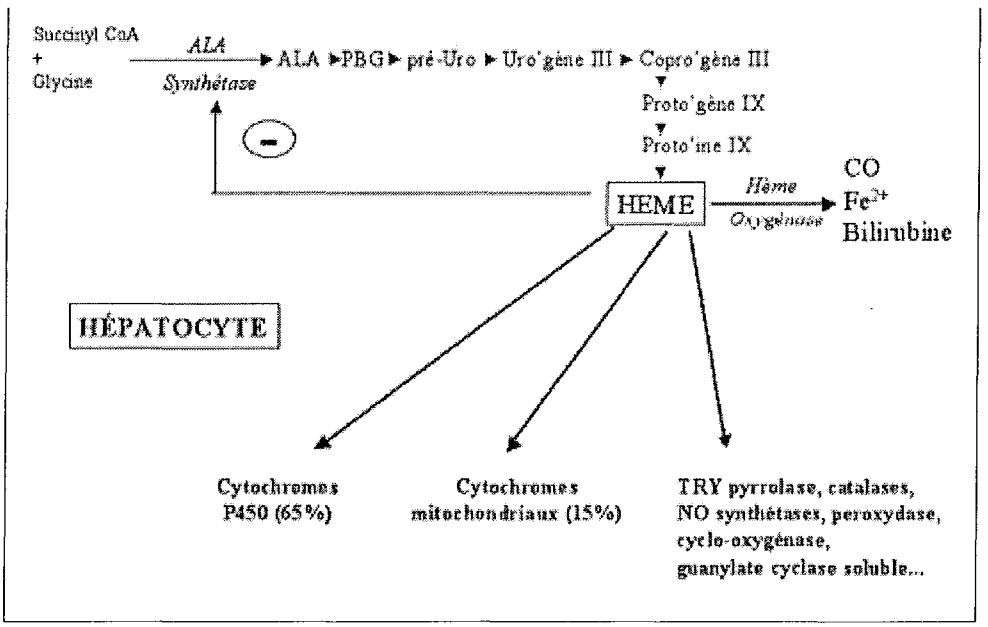


Figure 5 : Régulation hépatique de la biosynthèse de l'hème(29)

3. Lieu d'élimination des porphyrines (25)

Les lieux d'élimination sont différents suivant le type de porphyrine.

- Pour la protoporphyrine : élimination par voie biliaire.
- Pour la prophobilinogène : élimination par voie urinaire.
- Pour l'uroporphyrine et la coproporphyrine : élimination par voie biliaire et urinaire.

C. Diagnostic biologique des porphyries

I. Physiopathologie de l'excrétion des porphyrines

L'excrétion journalière des porphyrines et de leurs précurseurs dans les urines et la bile est extrêmement faible par rapport à la quantité d'hème synthétisé globalement dans tout l'organisme. Il est difficile de mettre en évidence la fraction de porphyrine et /ou de leurs précurseurs excrétés par tel ou tel tissu. Néanmoins il apparaît que les deux sources les plus importantes sont la moelle osseuse et le tissu hépatique.

- Les précurseurs ALA et PBG sont tous les deux excrétés pratiquement uniquement par le rein.
- Les porphyrines sont excrétées par le rein ou par le foie en fonction de leur solubilité : les plus hydrosolubles sont éliminées préférentiellement dans l'urine, tandis que les plus solubles sont excrétées dans la bile. (25)

II. Les différentes méthodes de dosage dans les milieux biologiques (18)

Les premières investigations biologiques dans chaque cas de porphyrie doivent comporter au moins le dosage des porphyrines urinaires et de leurs précurseurs, ainsi que le dosage des porphyrines fécales.

Il faut aussi dans certains cas, demander le dosage des porphyrines érythrocytaires. Les prélèvements doivent être gardés à l'abri de la chaleur et de la lumière. La chromatologie sur couche mince donne une meilleure séparation dans un laps de temps plus court et c'est une méthode directement quantitative.

	URINES µmol/mmol créatine	SELLES Nmol/g poids sec	GLOBULES ROUGES Nmol/l
Acide delta aminolévulinique	<3		
Porphobilinogène	<1		
Uroporphyrine	Traces	Traces	
Coproporphyrine	<0.020	<60	<160
Protoporphyrine		<110	<1200

Tableau 1 : Valeurs normales d'excrétion des porphyrines et de leurs précurseurs dans les trois milieux biologiques (38)

III. Principales anomalies biologiques dans les porphyries

Des troubles électrolytiques vont apparaître secondairement suite à la déshydratation, aux vomissements et à la diarrhée. Les examens biologiques standards vont mettre en évidence :

- une hyponatrémie importante
- une hypochlorémie
- une hypokaliémie
- une anémie hémolytique dans le cas des porphyries érythroïétiques. (44)

Le diagnostic de certitude ne pourra être réellement apporté que par une investigation spécifique des porphyrines. Il repose sur le dosage des porphyrines dans les milieux biologiques spécifiques ainsi que sur le dosage de l'activité enzymatique spécifiquement déficitaire pour chaque type de porphyrie.

Chacune des porphyries hépatiques aigues, en phase clinique symptomatique, a des caractéristiques biologiques qui permettent en général de la distinguer aisément des autres.

Tableau 2 :: **Diagnostic bochimique des différentes porphyries hépatiques aiguës.**

	Urines			Selles			Enzyme / déficit attendu
	Pré	**Uro**	**Copro**	**Uro**	**Copro**	**Proto**	*(Type cellules pour le dosage)*
Porphyrie Aiguë **1**	+++	++	+	++	+	0	PBG-Déaminase / 50%
Intermittente **2**	++	-	-	-	-		*(Globules Rouges)*
Coproporphyrie **1**	+++	++	+++	+	+++	+	Copro'oxydase / 50%
Héréditaire **2**	+	-	+	-	++	-	*(lymphocytes)*
Porphyrie **1**	+++	++	++	+	++	+++	Proto'oxydase / 50%
Variegata **2**	+	-	-	-	+	++	*(lymphocytes)*

1 : en crise aiguë ; **2** : en rémission

Pré : précurseurs, ALA et PBG ; **Uro** : uroporphyrine ; **Copro** : coproporphyrine ; **Proto** : protoporphyrine

PBG-Déaminase : porphobilinogène déaminase *(synonymes : Uro Synthétase, HMB Synthase)*

(12)

1. La porphyrie aigue intermittente

Au niveau des urines, cette porphyrie est caractérisée par un taux élevé des précurseurs des porphyrines, l'ALA et le PBG, qui peut atteindre voir dépasser 100µmol/mmol de créatine pendant les crises aigues. On note également une élévation plus modérée de la Copro et souvent de l'Uro urinaires. En dehors des crises ou chez un porteur sans manifestations cliniques, c'est encore l'élévation modérée des précurseurs qui permet de suspecter les porteurs asymptomatiques.

Au niveau des selles, on peut trouver pendant les crises une élévation discrète de l'Uro et de la Copro. En dehors des crises, ou chez les porteurs asymptomatiques, aucune anomalie n'est retrouvée dans les selles.

2. La coproporphyrie (33, 43)

En période de crises, les urines présentent des anomalies assez identiques à celles de la porphyrie aigue intermittente : élévation des précurseurs ALA et PBG, de l'Uro et de la Copro. Il y a cependant une élévation plus marquée de la Copro.
Ce sont alors les selles qui permettent d'affirmer le type de la porphyrie, en montrant une élévation très importante de la COPRO qui peut alors dépasser 900nmol/g de poids sec. L'URO et la PRO peuvent également être augmentées, mais toujours dans des proportions beaucoup plus discrètes. En dehors des crises ou chez les porteurs asymptomatiques, c'est l'élévation de la COPRO fécale qui permet d'envisager le diagnostic ; on peut rencontrer parfois de discrètes anomalies des précurseurs ou de la COPRO dans les urines, mais en règle générale ces anomalies ne permettent pas de définir la porphyrie, à moins d'un contexte familial évocateur.

3. La porphyrie variégata (40, 34)

Pendant les périodes de crise, rien ne permet de distinguer les urines des patients atteints de la porphyrie variégata, de celles des patients atteints de la porphyrie aigue intermittente. Chez les porteurs asymptomatiques, ou ne présentant que des manifestations cutanées, une élévation discrète de l'ALA peut être rencontrée.
L'élévation conjointe de la COPRO et surtout de la PROTO dans les selles, est caractéristique de la porphyrie variégata. Ces anomalies se retrouvent également en dehors des crises.
La présence chez l'adulte d'un pic d'absorption à 626-630 nm dans le plasma signe presque toujours le diagnostic.

En résumé on peut affirmer que :
- le dosage des porphyrines et de leurs précurseurs ALA et PBG dans les urines permet de confirmer le diagnostic de crise aigue de porphyrie. (23)
- le dosage des porphyrines dans les selles permet de diagnostiquer le type de porphyrie (32)

- le dosage de l'activité de l'enzyme spécifiquement déficitaire dans la porphyrie en cause est essentiel dans le dépistage des porteurs asymptomatiques au sein d'une famille d'un malade connu. (38)

4. La porphyrie cutanée (13)

Tableau 3 : Diagnostic biochimique de la porphyrie cutanée.

		Urines			Selles			Plasma		Enzyme / déficit attendu
		Pré	Uro	Copro	Uro	Copro + isoCopro	Proto	Uro	Copro	*(Type cellules pour le dosage)*
Porphyrie Cutanée	1	-	+++	+	+	++	+/-	+++	++	URO-Décarboxylase / 50%
	2	-	+	-	-	+		+	+	*(PC Familiale uniquement)* *(Globules Rouges)*

1 : en crise ; **2** : en rémission

Elle se caractérise par une excrétion importante d'uroporphyrine et de coproporphyrie. Dans les urines et le plasma, on retrouve essentiellement l'uroporphyrine alors que dans les selles c'est la coproporphyrie qui est en quantité légèrement supérieure.

5. La porphyrie érythropoïétique congénitale (34, 24)

Elle se caractérise par une excrétion massive de porphyrines dans les trois milieux biologiques. L'URO et la COPRO sont très élevées dans les urines, tandis que les précurseurs sont normaux. Ces porphyrines sont essentiellement du type isomérique, bien qu'en valeur absolue, on constate souvent une augmentation discrète du type III. L'URO et la COPRO sont retrouvées aussi à des taux élevés dans les selles. Les globules rouges présentant une élévation importante de l'URO, plus discrète de la COPRO. La PROTO est à un taux rarement plus élevé que dans les anémies hémolytiques habituelles. Dans la moelle osseuse, l'anomalie majeure est la constatation sous U.V de la fluorescence rouge intense des globules

rouges nucléés et un peu moins marqués dans les réticulocytes : les porphyrines sont réparties essentiellement dans les noyaux des normoblastes.

6. La protoporphyrie érythropoïétique (34)

L'élévation importante de la PROTO érythrocytaire au niveau du sang, est le caractère le plus constant de ce type de porphyrie. Cette élévation est variable chez le même malade, avec souvent une accentuation notable pendant la saison d'été. Une fluorescence rouge sous U.V est décelable dans quelques érythroblastes, mais surtout dans les réticulocytes et dans la fraction la plus jeune des cellules érythrocytaires ; les cellules plus mûres ne sont pas fluorescentes, car la PROTO est déversée facilement dans le plasma. Les érythrocytes riches en PROTO sont facilement hémolysés sous irradiation lumineuse à 400nm.
Une élévation nette de la PROTO fécale est souvent retrouvée chez ces patients, mais le caractère n'est pas constant.
Au niveau des urines il n'y a pas d'anomalies décelables cependant une élévation de la coproporphyrinurie devrait faire rechercher systématiquement une complication hépatique.

IV. Anomalies enzymatiques (12, 13, 25)

Les deux tableaux précédents résument les différentes données concernant les déficits enzymatiques dans les porphyries.
On remarque donc :
- un déficit en uroporphyrinogène synthétase caractéristique de la porphyrie aigue intermittente
- un déficit en coproporphyrinogène oxydase caractéristique de la coproporphyrie.
- un déficit en protoporphyrinogène oxydase caractéristique de la porphyrie variegata.
- un déficit en urodécarboxylase caractéristique de la porphyrie cutanée de type familial. En effet dans le type sporadique l'activité de l'urodécarboxylase est normale.
- un déficit en ferrochélatase caractéristique de la protoporphyrie.
- un déficit en uroporphyrinogène III cosynthétase caractéristique de la porphyrie érythropoiétique congénitale.

Le dosage de ces différentes enzymes permet de détecter les porteurs asymptomatiques, ce qui très important surtout dans les trois porphyries hépatiques graves afin de prévenir les crises aigües.

V. Examens de biologie moléculaire (2, 40)

Les techniques de biologie moléculaire ont permis d'isoler les gènes codant pour les enzymes de la synthèse de l'hème et d'identifier les mutations responsables des différents types de porphyries.

Cette approche diagnostique au niveau de l'ADN et de l'identification des mutations n'est malheureusement pas encore réalisable dans la pratique de tous les jours.

Mais un dépistage précoce des porteurs asymptomatiques par ces analyses génétiques est la meilleure des préventions contre les facteurs déclenchant des crises qui sont souvent d'origine iatrogène.

Grâce à ce diagnostic biologique qui peut être mené de plusieurs manières, on peut définir le type de porphyrie auquel on est confronté et ainsi traiter au mieux les patients et éviter toutes complications graves.

D. Aspects cliniques des porphyries

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

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

Tableau 4 :Classification et principales caractéristiques des porphyries (28)

Selon les tissus où prédomine l'accumulation des porphyrines, on distingue deux grands types de porphyries :

- les porphyries hépatiques
- les porphyries érythropoïétiques

Il existe en outre un troisième type de porphyrie qui n'est pas d'origine héréditaire comme les deux précédentes. Ce sont les porphyries acquises.

I. Les porphyries hépatiques

Elles se répartissent en deux groupes :

- celles qui peuvent présenter des manifestations cliniques aiguës et donc mettre en jeu le pronostic vital des patients : les porphyries hépatiques aiguës.
- celles qui présentent uniquement des signes cutanés : les porphyries cutanées.

1. Les porphyries hépatiques aiguës (12)

Elles sont quatre et peuvent présenter des manifestations cliniques graves voire mortelles si certains médicaments sont administrés par erreur. Ce sont :

- la porphyrie de Doss (forme rarissime dont les signes cliniques sont identiques à la PAI)
- la porphyrie aigue intermittente (PAI) ;
- la coproporphyrie héréditaire (PH)
- la porphyrie variegata (PV)

Chacune de ces maladies résultent d'un déficit enzymatique :

- ALA Déshydrate pour la porphyrie de Doss.
- PBG Désaminase pour la porphyrie aigues intermittente.
- COPROgène Oxydase pour la coproporphyrie héréditaire.
- PROTOgène Oxydase pour la porphyrie variegata.

a) Description clinique (11, 18, 23)

Ces quatre types de porphyries présentent les mêmes points communs :

- évolution par crise aigues avec symptomatologie clinique et pronostic similaires ;
- survenue des crises sous l'effet des mêmes facteurs déclenchants ;
- aspects thérapeutiques communs.

Les différences portent sur les signes cutanés et sur les données biologiques. Le tableau clinique de la crise étant identique pour ces quatre porphyries, nous n'en ferons qu'une seule description.

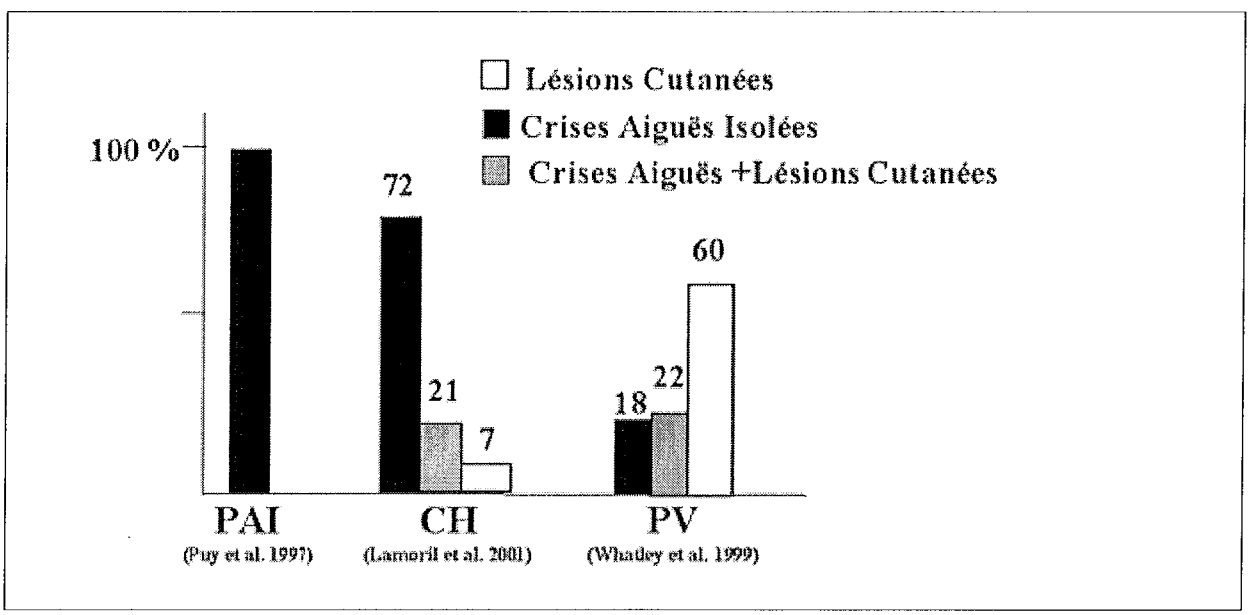


Figure 6 : Fréquence respective des signes cliniques rencontrés dans les trois types de Porphyries Hépatiques Aiguës (29)

Les crises touchent plus souvent les femmes entre quinze et quarante-cinq ans et généralement pendant la période prémenstruelle. Entrent aussi en ligne de compte, les facteurs favorisants tels que les médicaments, le tabagisme, l'alcool, les infections, les restrictions caloriques et le stress.

La symptomatologie de la crise aigue typique, précédée d'une phase prodromique (asthénie, anorexie, insomnie), se caractérise par trois grands syndromes :

- douleurs abdominales,
- troubles neurologiques,
- troubles psychiques et/ou psychologiques.

Chacun de ces syndromes peut intervenir isolément ou simultanément.

α) Le syndrome abdominal

Il est de loin le plus fréquent et apparaît généralement en premier, il associe presque constamment :

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

L'examen clinique ne révèle aucune anomalie et contraste avec les signes fonctionnels.
L'examen radiologique du tube digestif est peu évocateur et même trompeur.

L'évolution de ce syndrome abdominal est bonne en général, il y a disparition des signes en quelques jours laissant un amaigrissement considérable. La fréquence de ces crises abdominales est variable allant de tous les mois avec crise prémenstruelle chez certaines patientes, à la rémission sur plusieurs années.

β) Les troubles psychiatriques et/ou psychologiques

Ils sont extrêmement polymorphes. Ils sont rarement isolés et accompagnent souvent les douleurs abdominales et parfois les complications neurologiques. Il s'agit généralement de troubles de l'humeur : irritabilité, émotivité ; ou d'un syndrome dépressif et surtout d'une anxiété considérable. Une insomnie des patients est très souvent constatée. Le tableau psychiatrique est plus rare : délire d'interprétation, hallucinations auditives et visuelles, désorientation et confusion mentale.
L'évolution se fait par poussées et les signes sont toujours complètement réversibles.

A ce stade si aucune erreur thérapeutique n'est commise, un traitement adapté est appliqué et les éventuelles causes déclenchantes sont supprimées. L'évolution spontanée de la crise est le plus souvent favorable. Les risques de précipiter la survenue de complications neurologiques redoutables sont alors de trois ordres :

- une intervention chirurgicale exploratrice intempestive,
- une prise en charge psychiatrique abusive,

- un traitement médicamenteux inadapté de la douleur et toutes situations qui peuvent s'accompagner de l'utilisation de drogues inductrices dites « porphyrinogéniques ».

γ) Les troubles neurologiques

Ils font partis des complications sévères de la crise aigue par les risques cardio-vasculaires et respiratoires qu'ils engendrent.

Les atteintes neurologiques sont très hétérogènes et peuvent affecter les systèmes nerveux périphérique et/ou central. Tout commence par une parésie parfois discrète comme celle des extenseurs des doigts centraux de la main. Puis apparaît une paralysie de type périphérique distale, flasque ascendante des membres avec troubles sensitifs subjectifs intenses allant vers l'abolition des réflexes. Les membres supérieurs sont un peu plus souvent atteints que les membres inférieurs. L'extension est variable pouvant réaliser une quadriplégie complète ou partielle en sachant que l'atteinte des muscles respiratoires met en jeu le pronostic vital du malade.

D'autres atteintes sont possibles :

- bulbaire, gravissime par ses conséquences cardio-vasculaires
- atteintes des nerfs crâniens, s'observent surtout au cours des atteintes neurologiques extensives.

Parmi les formes cliniques il faut souligner l'importance des crises convulsives qui peuvent constituer le début de la maladie et exposer le porphyrique à une thérapeutique par les barbituriques, molécules porphyrinogéniques, qui peut lui être fatale.

En effet les atteintes neurologiques sont le plus souvent déclenchées ou aggravées par des thérapeutiques inadaptées, administrées en l'absence de diagnostic.

L'évolution de ces troubles est imprévisible. La rémission est complète lors des atteintes peu étendues ; en cas de quadriplégie avec atteinte respiratoire , la mort peut survenir à la phase aigue ou plus tard liée à des complications de réanimation. En cas d'évolution favorable, la récupération fonctionnelle est le plus souvent complète mais longue.

Il est important de souligner que tous ces signes cliniques rencontrés ainsi que la susceptibilité aux facteurs déclenchants sont d'une grande variabilité intra et inter individuel.

δ) La coloration des urines (25)

Celle-ci oriente le diagnostic devant des signes cliniques aussi polymorphes. La constatation d'une coloration franchement anormale des urines en rouge ou brun rouge « porto » est un signe pathognomonique d'une atteinte des porphyrines. Cette couleur est due à l'élimination de l'hématurie. Cependant la coloration anormale n'apparaît que 30 à 60 minutes après l'émission, il faut donc regarder les urines après quelques heures.

ε) Les signes cutanés

L'ensemble de ces manifestations cliniques peut faire évoluer le diagnostic de porphyrie hépatique aiguë dont le type sera précisé avec les prélèvements biologiques.
En effet, ce n'est qu'exceptionnellement que la présence d'anomalies cutanées permet un début de distinction parmi les trois porphyries aiguës. Toujours inconstantes ces anomalies cutanées apparaissent surtout dans la porphyrie variégata et plus rarement dans le coproporphyrie héréditaire. Au contraire, la porphyrie aiguë intermittente ne s'accompagne jamais de manifestations cutanées.
Quand elles existent ces manifestations sont superposables à celles de la porphyrie cutanée : fragilité mécanique de la peau, photosensibilité, bulles, hyperpigmentation, macules atrophiques.
Ces signes peuvent précéder ou suivre les épisodes aigus. Leur présence sous une forme caractéristique au cours d'une crise aigüe peut permettre d'éliminer la PAI mais pas de distinguer la CH de la PV. Leur absence n'a évidemment aucune valeur diagnostique.

ζ) Les signes d'accompagnements (18)

Ils trouvent leur importance pour certains cas, par leur fréquence lors des crises et surtout par leur association apparemment sans signification chez un même malade. Le plus souvent on notera une hypertension artérielle sans causes évidentes, une tachycardie sinusale, un fébricule, des sueurs profuses et constamment une insomnie. Une hyponatrémie est fréquemment retrouvée, parfois associée à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Anomalies cliniques	Pourcentage
Douleurs abdominales	95 %
Vomissements	90 %
Asthénie	89 %
Constipation	8 %
Myalgies	72 %
Tachycardie	70 %
Hypertension artérielle	36 %
Troubles psychiatriques	25 %
Convulsions	12 %
Parésies	10 %
Paralysies	2 %
Amauroses transitoires	1 %

Tableau 5 : Porphyries hépatiques aigues : principales anomalies cliniques (29)

b) Conduite à tenir en cas de crises aigües (14, 23, 45)

➢ Traitement

La crise aigüe est une urgence médicale à traiter en milieu hospitalier. Dès son arrivée à l'hôpital, un dosage urinaire de ALA et PBG est réalisé sur le patient. En effet le diagnostic d'une crise de PAI est affirmé par les taux très augmentés de ces deux précurseurs urinaires. Il faut débuter rapidement un traitement spécifique. Celui-ci devra associer :

- la chlorpromazine (Largactil®) 50 à 100 mg/24h : administrée en gouttes buvables matin et soir, elle a le mérite de diminuer l'angoisse des patients.
- les perfusions de glucose 400 à 500g/24h : afin de se réhydrater et de se nourrir, à fortiori lorsque les vomissements sont importants. Elles ont longtemps représenté le seul traitement à visée pathogénique des crises aigües de porphyrie et sont utilisées comme un appoint thérapeutique.
- Un dérivé morphinique comme la péthidine (Dolosal®) : pour apaiser les douleurs qui peuvent être très importantes dans certains cas.

- Le traitement par l'hème-arginate (Normosang®) 3 à 4mg/kg/24h pendant quatre jours en perfusions intraveineuses permet d'obtenir des résultats spectaculaires en quarante-huit à soixante-douze heures, tant sur le plan clinique (abdomen indolore) que biologique.

Le but de ce traitement est avant tout de restaurer le pool d'hème intracellulaire. Cette restauration permet de ramener rapidement l'activité de l'ALA synthétase à la normale et de baisser de façon concomitante les précurseurs accumulés.

L'efficacité de l'hème-arginate est d'autant plus importante qu'il est utilisé précocement. En revanche si des anomalies neurologiques sont apparues, le Normosang® perd de son efficacité clinique.

⇒ Protocole de traitement d'une crise aigue de porphyrie (selon le Centre Français des Porphyries) (29)

Hémine "NORMOSANG®" (à conserver entre+ 2°C + 8°C)

(Laboratoire Orphan Europe – Tel. 01.47.73.64.58 – Fax 01.49.06.00.04)

— Matériel

*** Bétadine® dermique à 10 %.**

*** Compresses stériles.**

*** 1 perfuseur tubulure opaque avec filtre de 15 µm.**

*** 1 robinet à 3 voies avec prolongateur.**

*** 2 aiguilles et seringues de 10 ml.**

*** NaCl 0,9% : 1 flacon ou 1 poche de 125 ml.**

*** Albumine humaine à 4 % flacon en verre : 1 flacon de 100 ml.**

— Protocole d'administration

*** Diluer le contenu d'une ampoule de NORMOSANG® (10 ml) dans le flacon de 100 ml d'albumine 4 % préalablement ramenée à température ambiante.**

*** Perfuser la solution par voie intraveineuse en environ 30 minutes, en protégeant le flacon et la tubulure du perfuseur de la lumière. Poser en " Y " une ligne de perfusion de NaCl 0,9%.**

*** A la fin de la perfusion, utiliser le robinet à 3 voies et pratiquer un rinçage actif " en flush " au sérum physiologique à l'aide d'une seringue de 10 ml (4 x 10 ml), puis perfuser normalement le reste du flacon de NaCl 0,9 %.**

*** Cette perfusion doit être effectuée une fois par jour, pendant 3-4 jours, en changeant chaque jour de veine perfusée.**

STOPPER IMMEDIATEMENT LA PERFUSION EN CAS D'EXTRAVASATION, car de sévères accidents cutanés peuvent survenir.

*** Faire vérifier chaque jour le taux des précurseurs urinaires (acide delta aminolévulinique et porphobilinogène) pour suivre l'effet biologique du traitement.**

Remarque : malades porteurs d'une chambre à cathéter implantable de type PORTACATH®

Il est impératif :

1) de respecter les règles d'asepsie (gants stériles, masques pour l'infirmière et le malade),

2) de pratiquer le rinçage actif " en flush " décrit ci-dessus,

3) d'héparíner le cathéter central (héparine sodique 500 UI/ml) après chaque passage d'une ampoule de NORMOSANG® et en entretien mensuel.

- Recherche d'un facteur déclenchant

En parallèle au traitement de la crise, il convient de rechercher s'il y a eu un facteur déclenchant comme par exemple la prise d'un médicament porphyrinogène, ainsi que l'existence ou la persistance d'un foyer infectieux et/ou inflammatoire. Ce sont des facteurs susceptibles de déclencher une crise, et il faut les prendre en compte au plus vite, afin de limiter des récidives.

- Définir le type de porphyrie et dépistage des porteurs asymptomatiques

A distance de la crise, il importera de préciser le type de porphyries dont le patient est atteint, par le dosage des porphyrines dans les selles et le dosage de l'enzyme spécifiquement déficitaire dans la porphyrie en cause. Celui-ci permettra enfin de pratiquer une enquête familiale pour rechercher les porteurs asymptomatiques et assurer ainsi une prévention efficace.
Du fait de la pénétrance des trois porphyries hépatiques aigües, les sujets pré-symptomatiques représentent la majorité des porteurs des gènes mutés correspondants. Ils n'ont pas en général d'anomalies urinaires ou fécales caractéristiques, et leur détection dans le cadre d'une enquête familiale ne peut donc être réalisée de façon satisfaisante, que par le dosage de l'activité enzymatique spécifique ou maintenant par la recherche de la mutation du gène correspondant. Les sujets porteurs présentent en moyenne un déficit d'activité d'environ 50%, en accord avec leur statut d'hétérozygote pour le gène muté.
Ce dépistage est évidemment primordial car il permet d'assurer une prévention efficace des crises aigües en mettant en garde les sujets pré-symptomatiques contre les facteurs déclenchants : jeûne, alcool, infections, stress, mauvaise hygiène de vie et surtout médicaments porphyrinogéniques.

2. Les porphyries cutanées (13, 34)

La porphyrie cutanée est la plus fréquente des porphyries, des milliers de cas ont été décrits sans répartition géographique particulière, mais son incidence est paradoxalement très mal connue. En fait le nom de porphyrie cutanée recouvre un groupe un peu hétérogène de porphyries qui comportent toutes les manifestations cliniques, essentiellement cutanées à type de photo-dermatose bulleuse associées fréquemment à une surcharge hépatique en fer.

Contrairement aux autres porphyries hépatiques, la plupart des manifestations cliniques de cette forme sont cutanées. Il n'y a pas de crise aigüe douloureuse, ni de manifestations neurologiques ou psychiatriques. (13, 24)

a) Classification

Des données récentes permettent d'en distinguer deux types :

- Le type I ou PC sporadique (70% des cas) : survenant la plupart du temps chez un homme d'âge mûr soumis à une surcharge en facteur inducteur (alcool, stéroïdes, hépatites virales...). Dans cette forme le déficit en UROD est secondaire à l'exposition au facteur inducteur, mais il reste limité au foie et le plus souvent sans contexte familial. Cependant, un ou plusieurs facteurs additionnels, possiblement génétiques, notamment les anomalies associées du métabolisme du fer, apparaissent nécessaires pour l'expression de la maladie. On en tiendra pour simple preuve l'incidence relativement faible des PC face à la fréquence élevée de l'intoxication éthylique dans notre pays.

- Le type II ou PC familial (30% des cas) : survenant parfois dès l'enfance, avec la même fréquence dans les deux sexes. Contrairement au type sporadique, il existe souvent d'autres cas dans la famille. Dans ce type de porphyrie le déficit partiel de l'UROD est héréditaire et généralisé à tous les tissus ; il est dû à des mutations d'un des 2 allèles du gène correspondant et son mode de transmission est autosomique et dominant.

- La porphyrie hépatoérytropoietique est une forme très rare (environ 30 cas décrits dans le monde) de porphyrie qui est due à un déficit homozygote de l'activité de l'UROD. Elle est cliniquement très semblable à la porphyrie érythropoiétique congénitale avec une photosensibilité et une fragilité cutanée sévère apparaissant dès l'enfance. Son nom indique la double origine, hépatique et érythropoïétique, des porphyrines accumulées en excès et responsables de la symptomatologie.

b) Les signes cutanés

Ils sont identiques dans les deux types et prédominants sur les régions exposées au soleil (mains, face) où apparaissent des vésicules ou des bulles plus ou moins douloureuses qui vont cicatriser lentement en laissant des cicatrices souvent hyper ou hypo-pigmentées.

Fréquemment sont associées une hyperpigmentation des téguments et une hypertrichose (région malaire, front, avant-bras) ainsi que des microkystes sur les doigts. La fragilité de la peau aux moindres traumatismes est un facteur constant. (48)



Photo 1 : Vésicules et bulles présentes sur la face dorsale des mains dans le cas d'une porphyrie cutanée tardive (19)

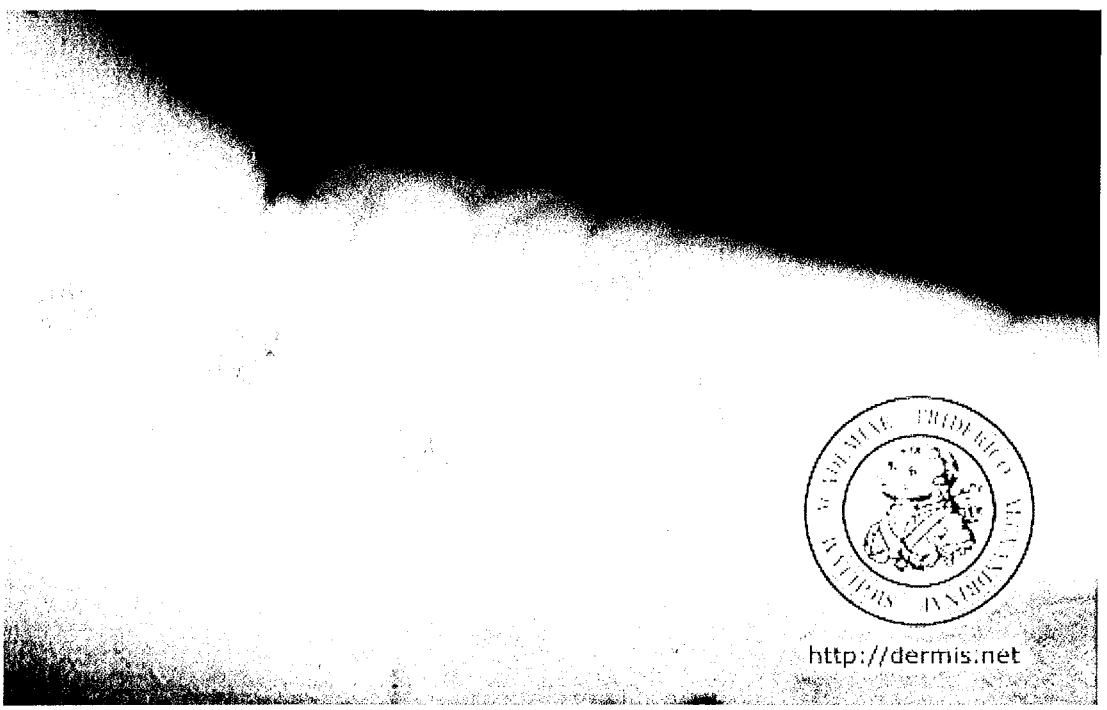


Photo 2 : <u>Cicatrices laissées par les bulles au niveau de la face interne de l'avant bras chez un patient atteint de porphyrie cutanée tardive</u> (19)

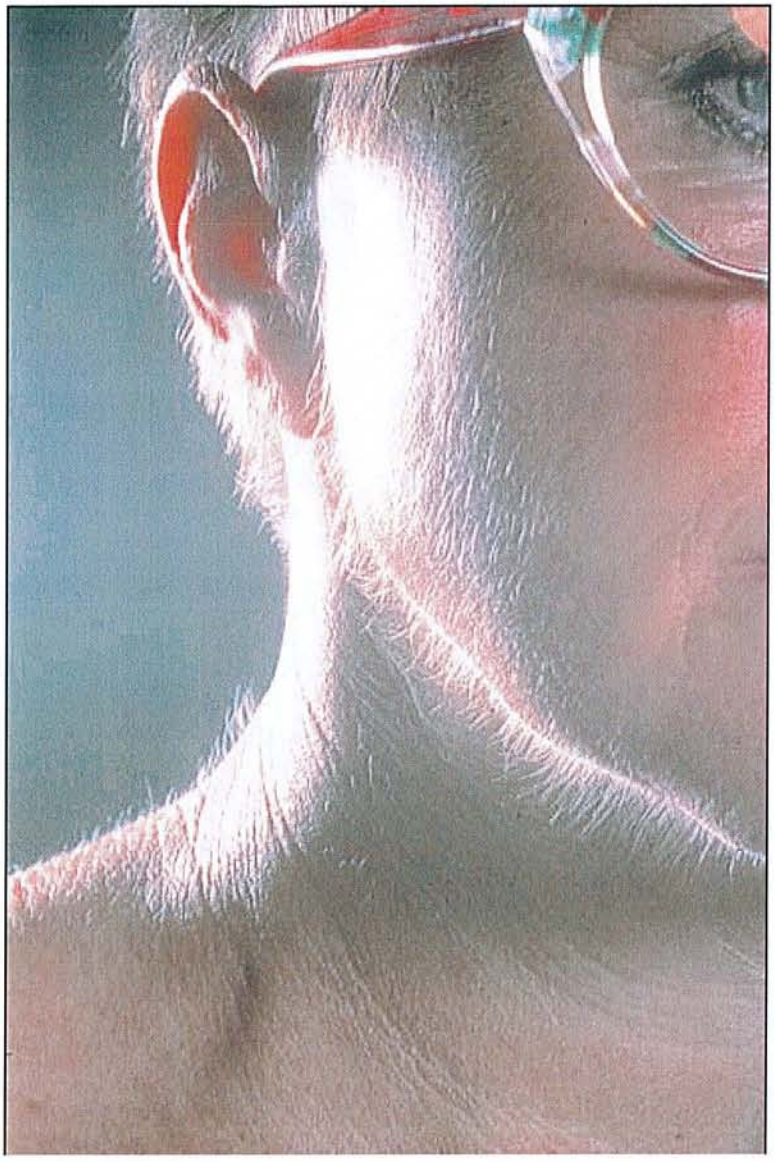


Photo 3 : Hypertrichose symptomatique lors d'une porphyrie cutanée tardive (8)

La coloration rouge foncé ou brune des urines, jointe à ces manifestations cutanées permet pratiquement d'affirmer le diagnostic, surtout dans le type sporadique où s'associent bien souvent de nombreux signes cliniques et /ou biologiques de surcharge éthylique. Ces signes cutanés sont très semblables à ceux que l'on peut rencontrer également dans la coproporphyrie et surtout la porphyrie variégata d'où l'importance des examens biologiques notamment, ceux des selles pour faire le diagnostic.

c) Les facteurs prédisposants (1, 48)

La porphyrie cutanée et plus particulièrement la forme sporadique, est souvent révélée par l'exposition à des facteurs environnementaux. La plupart des patients présentant une P.C.T ont acquis cette maladie secondairement à un autre état pathologique entraînant une fonction anormale du foie, suite à une infection ou une intoxication. Les principaux éléments qui contribuent à l'inactivation ou l'inhibition de l'URO-D sont :

- Une ingestion excessive d'alcool,
- Les maladies hépatiques chroniques comme l'hépatite C,
- L'utilisation de certains produits pharmaceutiques comme les oestrogènes utilisés dans les pilules contraceptives,
- Les hémodialyses,
- Le virus HIV,
- L'exposition à des agents toxiques (comme l'hexachlorobenzène…),
- Le tabac,
- Une surcharge de fer dans le corps.

En résumé, les maladies hématologiques associées à un métabolisme anormal du fer et des globules rouges sont une cause importante de porphyrie cutanée.

d) Traitement (50)

➢ Le traitement comporte l'éviction et la suppression des agents porphyrinogènes, principalement de l'alcool, des oestrogènes et du fer. De nombreux médicaments sont porphyrinogènes. (barbituriques, sulfamides, carbamazépines, oestrogènes et progestérones de synthèse…)

➢ Il nécessite également une photoprotection, l'éviction des traumatismes et le traitement des infections cutanées.

➢ Lorsque les mesures précédentes ne peuvent être effectuées ou sont sans effet, le traitement de première intention repose sur les saignées qui visent à diminuer l'excès de stock ferrique hépatique. On effectue une série de six saignées espacées de 10 à 12 jours, à raison de 250-300ml, sous contrôle du dosage du fer sérique qui doit avoir diminuer de 60% par rapport

à sa valeur initiale. Si ce n'est pas le cas, deux ou trois saignées supplémentaires seront nécessaires. Le contrôle des porphyrines urinaires est effectué tous les deux mois.
La rémission totale clinique et biologique est obtenue en quatre à dix mois. Une fois la maladie apparemment guérie, un contrôle annuel du taux d'uroporphyrine urinaire et du fer sérique est mis en place, avec reprise du traitement selon le schéma initial en cas d'augmentation du taux d'uroporphyrine.
Les contre-indications des saignées sont l'anémie hémolytique ou réfractaire, l'athérome, les affections cardio-vasculaires et un âge avancé.

➢ Les antipaludéens de synthèse sont prescrits dans le traitement de la porphyrie cutanée tardive depuis la fin des années 1960. Leur utilisation repose sur leur pouvoir de liaison aux porphyrines, formant un complexe hydrosoluble qui est excrété dans les urines. Il se peut aussi que les antipaludéens inhibent la synthèse des porphyrines et qu'ils aient un effet chélateur du fer. Deux traitements médicamenteux peuvent être utilisés :

- la chloroquine 125 à 250 mg deux fois par semaine,
- l'hydroxychloroquine 200mg deux fois par semaine.

Les antipaludéens sont prescrits jusqu'à la normalisation de l'excrétion urinaire des uroporphyrines qui survient, en moyenne aux alentours du huitième mois de traitement.
L'efficacité clinique est remarquable car les signes cutanés ont disparu avec, par ordre chronologique, disparition des vésicules et des bulles, puis de la fragilité cutanée et enfin de l'hypertrichose. L'hyperpigmentation peut persister. Cependant les rechutes sont fréquentes et surviennent entre la première et la deuxième année suivant l'arrêt du traitement initial, et répondent volontiers à sa reprise.

➢ La cimétidine a été rapportée comme pouvant décroître l'activité de l'ALA synthétase. Le traitement est de 800mg pendant 2 semaines.

➢ Le thalidomide prescrit à la dose de 300mg/j pendant une semaine, puis 200mg/j pendant trois autres semaines, produit des résultats remarquables et rapides. En effet la guérison clinique et biologique est atteinte à la fin du traitement, sans rechute et après un recul de 28 mois. Cependant ces résultats doivent être confirmés.

II. Les porphyries érythropoïétiques

On peut distinguer la porphyrie érythropoïétique congénitale, également appelée la maladie de Günther, qui est une forme rare et grave de porphyrie, et la protoporphyrie érythropoïétique, qui est couramment étiquetée « urticaire solaire »

1. La porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC)

a) Description clinique (18, 34)

La porphyrie érythropoïétique congénitale est une forme très rare et grave de porphyrie héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle apparaît dès l'enfance et est caractérisée par la diminution de l'activité de l'enzyme uroporphyrinogène III synthétase. La PEC a été décrite la première fois par Günther en 1911. (24)

Elle se caractérise par des lésions cutanées sévères et mutilantes, ainsi que par un syndrome d'anémies hémolytiques chroniques nécessitant des transfusions répétées, et un dépôt de pigments rouge-brun sur les os et les dents. (1, 48)

Le diagnostic repose donc sur :

- une anémie hémolytique et une splénomégalie. L'anémie peut s'avérer très sévère et entraîner la mort in-utéro ou juste après la naissance. La splénomégalie, quant à elle, peut s'accompagner d'une thrombocytopénie et d'une leucopénie.
- la photosensibilité cutanée. Elle commence très tôt pendant la petite enfance et contrairement aux autres porphyries, les manifestations cutanées deviennent de plus en plus sévères avec l'âge des patients, entraînant progressivement des mutilations et des défigurations. La PEC mène à une destruction du bout des doigts, de l'extrémité des oreilles, du nez et des paupières. Une hypertrichose se développe sur les zones exposées à la lumière U.V, des cicatrices au niveau de la cornée entraînent la cécité. L'évitement total de la lumière est essentiel pour prévenir ces futures mutilations.
- des manifestations buccales qui se caractérisent par une pâleur de la muqueuse et une érythrodontie. Ce sont les dents temporaires qui présentent une coloration brun foncé irrégulière. Quant aux dents permanentes, la coloration est moins intense. Les dents des patients présentant la maladie de Gunther, sont caractérisées également par leur fluorescence rouge aux U.V.

- des lésions bulleuses associées à des ulcérations au niveau de la muqueuse palatine, gingivale et jugale. Ces lésions ne sont pas pathognomoniques et un diagnostic différentiel devra être réalisé avec la gingivostomatite herpétique et le pemphigus.(6)
- une cheilite atrophique : l'atrophie des lèvres est caractéristique, avec la présence de cicatrice chéloïde. Cela provoque une inocclusion labiale.



Photo 4 : Manifestation cutanée de la porphyrie érythropoiétique congénitale(20)

b) Traitement (50)

Les traitements conventionnels sont les plus souvent décevants et les espoirs reposent sur la greffe de moelle et la thérapie génique.

➢ En ce qui concerne les mesures préventives, la seule connue consiste en une éviction solaire totale, tout en sachant que les écrans solaires sont le plus souvent mal tolérés à cause des altérations que la peau photo-sensibilisée a déjà subie. Il faut aussi penser à traiter les surinfections bactériennes pour limiter l'apparition des cicatrices.

➢ Le β-carotène oral à une dose assez élevée pour atteindre la concentration plasmatique de 1000µ/100 mL peut, dans certains cas, améliorer la tolérance solaire.

➢ Les chélateurs de porphyrines comme la cholestyramine (Questran®) ou le charbon actif peuvent diminuer les taux plasmatiques, urinaires et fécaux des porphyrines, avec parfois une amélioration de la photosensibilité.

➢ Une corticothérapie par voie orale peut parfois améliorer l'anémie et la thrombopénie.

➢ Des transfusions sanguines peuvent être proposées pour ralentir l'érythropoïèse et donc la synthèse endogène de porphyrines, qui s'accompagnent aussi d'une réduction de l'excrétion urinaire des porphyrines. Il y a cependant des complications à prendre en compte : risque infectieux, surcharge en fer et aggravation de la splénomégalie.

➢ La splénectomie peut permettre de diminuer l'hémolyse et l'emballement de l'érythropoïèse, mais les résultats sont inconstants et son efficacité sur l'excrétion urinaire des porphyrines est de courte durée.

➢ La greffe de moelle osseuse peut corriger le déficit enzymatique en uroporphyrinogène III cosynthétase puisque cette enzyme est située dans la moelle. Il y a normalisation des paramètres biologiques et des manifestations cliniques.

➢ La thérapie génique pourra être, dans l'avenir, une alternative thérapeutique a envisager lorsque la greffe de moelle osseuse est impossible. Il y a une transplantation des cellules hématopoïétiques génétiquement modifiées.

2. La protoporphyrie érythropoïétique

La protoporphyrie érythropoïétique apparaît chez l'enfant. Il s'agit d'une porphyrie héréditaire, à transmission autosomique dominant, qui résulte du déficit de l'activité de la dernière enzyme de la chaîne de la biosynthèse de l'hème appelée la ferrochellatase.

a) Description clinique (25, 26)

La protoporphyrie érythropoiétique apparaît chez l'enfant et se présente sous la forme d'un syndrome de photosensibilisation douloureux, non bulleux et couramment étiqueté « urticaire solaire ». Dans de très rare cas, elle peut se compliquer d'une atteinte hépatique sévère qui peut nécessiter une transplantation.

La forme classique est celle de l'enfant qui consulte pour une photosensibilité importante couramment étiquetée « urticaire solaire » ; l'exposition au soleil entraîne, sur les parties découvertes une sensation de brûlure avec prurit plus ou moins intense souvent suivi d'un érythème avec ou sans œdème. L'éviction de l'exposition solaire entraîne la régression des lésions en quelques jours. Mais la répétition inévitable de ces épisodes entraîne la formation de lésions eczémateuses et de cicatrices légèrement déprimées.

b) Traitement (50)

L'éviction solaire est bien sûr le meilleur traitement cependant cela est difficilement applicable dans le vie quotidienne.

- Le β-carotène dont les doses varient en fonction de l'âge (60 à 300 mg/j) permet une photo-protection induite. Le traitement doit être débuté 2 à 4 semaines avant l'exposition solaire et poursuivi tout au long de celle-ci.

- La photothérapie UVB à bande étroite peut être utilisée en prophylaxie. Cette longueur d'onde a l'avantage de ne pas être absorbée par les porphyrines, de stimuler la mélanisation et d'augmenter l'épaisseur de la couche cornée, d'où l'effet protecteur.

- L'application vespérale de dihydroacétone, qui interagit avec les protéines du stratum corneum en produisant des pigments bruns qui absorbent les longueurs longues des U.V.A, peut être efficace à condition d'associer une application d'écran solaire le matin.

La maladie de Gunther et la protoporphyrie érythropoiétique n'entraînent pas d'accidents dus à l'utilisation de médicaments en odontostomatologie, c'est pour cela que nous n'allons pas les inclure dans les parties suivantes.

III. Les porphyries acquises (18)

Les porphyries secondaires ou acquises regroupent un certain nombre d'affections ayant pour conséquence une accumulation de porphyrines ou de précurseurs, suite à une inhibition toxique de certaines enzymes de la biosynthèse de l'hème :

- Tyrosinémie hépatorénale : s'accompagne souvent d'une élévation importante de l'ALA dans les urines par inhibition de l'ALA déhydrase par le succinyl acétone accumulé du fait du déficit en fumaryl-acéto-acétase.

- Intoxication au plomb (saturnisme) : c'est la plus fréquente des porphyries acquises ; le plomb est un inhibiteur de l'ALA déhydrase, de la coprogène oxydase et de la ferrochélatase. Les symptômes du saturnisme ont un aspect clinique très proche des douleurs abdominales de la PAI.

- L'hexachlorobenzène (fongicide): c'est un inhibiteur très efficace de l'urodécarboxylase hépatique. Cet agent chimique a provoqué dans la population turque plusieurs milliers de cas de porphyrie cutanée « induite »

- D'autres substances peuvent entraîner chez l'homme non porphyrique une élévation des copropophyrines (sulfamides, barbituriques, alcool…)

- Les tumeurs peuvent déclencher des porphyries : néoplasmes et tumeurs hépatocellulaires entraînent un excès de porphyrines. D'autre part le carcinome hépatocellulaire est une complication de la porphyrie cutanée tardive et des porphyries hépatiques aigües.

E. Diagnostic différentiel

I. Des crises aiguës de porphyrie (18)

Le diagnostic différentiel des crises aigües de porphyrie met souvent le praticien en grandes difficultés car les symptômes ne sont pas spécifiques et peuvent imiter ceux d'autres états pathologiques.

o Le syndrome abdominal : peut se retrouver en présence d'une appendicite, d'une pancréatite, de calculs biliaires…

o Le syndrome neurologique peut être observé lors d'une intoxication par des métaux lourds, en particulier le plomb. Le saturnisme peut mimer en tout point une crise aigüe de porphyrie, en présentant des signes abdominaux et neurologiques. (22) D'autre part les crises convulsives sont souvent semblables aux crises d'épilepsie.

o Le syndrome psychiatrique est souvent retenu quand l'examen clinique est normal, le patient est considéré alors comme souffrant d'une pathologie psychiatrique : psychose, névrose. Les symptômes psychiatriques peuvent amener chez le porphyrique un retard de diagnostic et la prescription de certains psychotropes aggravant la crise.

o Les symptômes cutanés peuvent se retrouver dans le lupus érythémateux, le pemphigus, le psoriasis.

II. Etats pathologiques présentant une augmentation des porphyrines dans différents milieux biologiques (18)

- Les Hépatopathies :
  - hépatites, cirrhoses,
  - certaines tumeurs hépatiques,
  - les hyperbilirubinémies constitutionnelles.

- Les Hémopathies :
  - anémie hémolytique : comme l'anémie sidéroblastique,
  - les carences en fer : l'élévation de la PROTO érythrocytaire est un excellent signe des états ferriprives.

- Les Intoxications par les métaux lourds (saturnisme…)

- Les Maladies infectieuses :
  - rhumatisme articulaire aigu,
  - scarlatine,
  - poliomyélite antérieure aiguë.

- Les Maladies dermatologiques :

- lupus érythémateux,
- pemphigus,
- les psoriasis.

- Divers :

- un saignement digestif, un régime riche en viande peut entraîner une augmentation modérée de la PROTO ou de la COPRO dans les selles.
- Tout état de stress peut entraîner une augmentation urinaire de la COPRO et parfois de l'ALA.

2ème PARTIE:
Attitudes de l'odontologiste face aux patients atteints de porphyries hépatiques

Dans la pratique odontostomatologique, les patients atteints de porphyrie hépatique ne présentent aucun risque infectieux ou hémorragique particulier. Le risque majeur encouru est le déclenchement possible d'une crise aigüe consécutive aux soins dentaires.

A. Le mécanisme d'induction d'une crise

Toute molécule entraînant une diminution de l'hème intracellulaire dans les hépatocytes peut déclencher une augmentation de l'activité de la première enzyme de la biosynthèse (ALA-S). Il en résulte, en cas de blocage enzymatique, comme dans les porphyries, une accumulation de porphyrines et de leur précurseur (ALA et PBG), responsable des crises aigües et des manifestations cutanées des porphyries hépatiques. (23)

Le " blocage enzymatique " de la chaîne de biosynthèse de l'hème, caractéristique des porphyries hépatiques aiguës, s'il est associé à l'augmentation des cytochromes P450 par des médicaments inducteurs, provoque une baisse de l'hème intracellulaire suivie d'une " dépression " de l'activité de l'ALA synthétase. Il en résulte une accumulation d'ALA et de PBG, responsable de la crise aiguë.

Les nombreuses drogues médicamenteuses qui induisent dans le foie la production de cytochrome P450 nécessaires à leur dégradation sont des molécules qui augmentent les besoins en hème, et sont donc potentiellement porphyrinogéniques. (40)

La plupart des drogues porphyrinogéniques sont des molécules liposolubles, de structure très variable et dont l'effet est rarement prédictible, puisque des produits de même structure n'ont pas forcément le même effet. Il existe cependant quelques familles de molécules porphyrinogéniques tels que les barbituriques, les sulfamides et les dérivés de la lidocaine, qui sont très toxiques sans exception, chez les patients porphyriques.

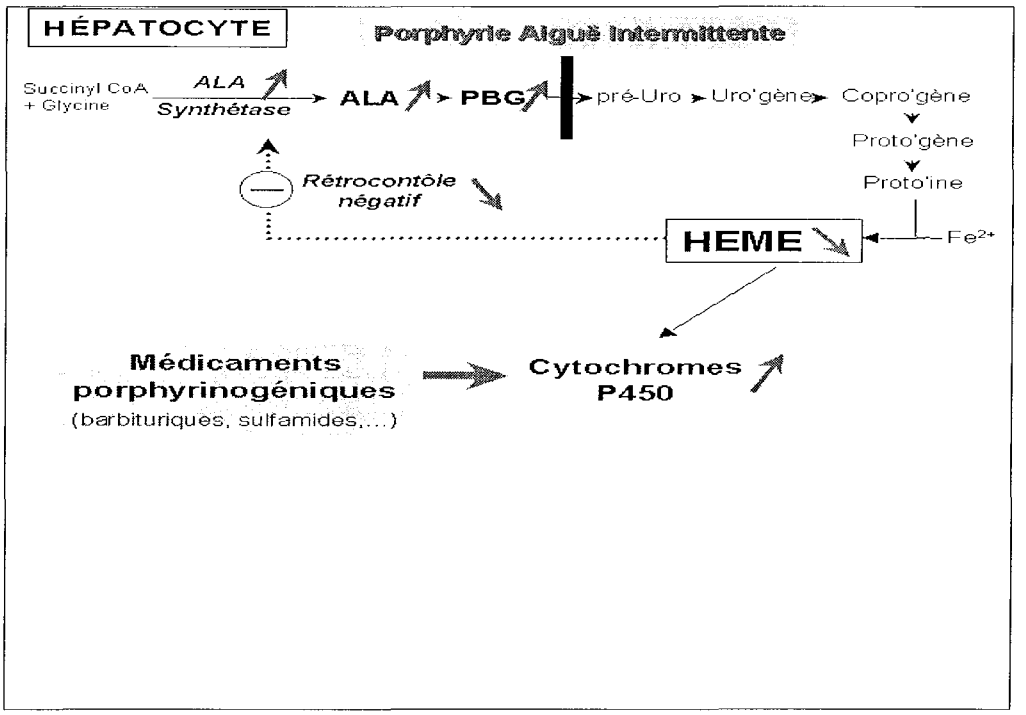


Figure 7 : Schéma d'accumulation des précurseurs ALA et PBG sous l'action de médicaments porphyrinogènes chez un sujet atteint de porphyrie aigue intermittente. (29)

D'autres facteurs exogènes sont bien souvent des éléments favorisants, voire déclenchant, la survenue d'une crise aigüe : l'alcool, le jeûne : une réduction calorique entre 60 et 80% (46), la fatigue, le stress psychique, les épisodes infectieux même discrets. Il a été reconnu que l'alcool, plus précisément les composés poly phénoliques et les chaînes hydrophobes alcooliques de trois à cinq carbones, sont un facteur précipitant dans les crises aigües de porphyrie hépatique. (47, 49)

Le tabac et les composants de la fumée, en complément d'une prise d'alcool et /ou de médicaments induiraient des crises aigües. (37) En effet, plusieurs constituants de la fumée de cigarette peuvent stimuler l'activité du cytochrome P-450 hépatique.

B. Conduite à tenir en odontostomatologie face aux porphyries hépatiques (36, 46)

Les patients porphyriques en France sont estimés à environ 10-20 000. Les patients atteints de porphyrie aigüe intermittente sont les plus nombreux, ils représentent 70 % du recensement des porphyries aigües de l'équipe du professeur Nordmann. Soit le patient connaît son état et

avertit le praticien ; soit le patient est ignorant de sa maladie ou la cache à son praticien et dans ce cas les conséquences peuvent être très graves.

I. Le patient connaît sa pathologie (9)

La prise en charge de patients présentant une porphyrie hépatique est un véritable challenge pour le chirurgien-dentiste, elle débutera par une anamnèse médicale rigoureuse.

La révélation de la maladie au cours de l'interrogatoire médicale va nécessiter un complément d'information, le chirurgien dentiste va approfondir son investigation par une série de questions qui aboutiront à savoir :

- le nom du médecin traitant,
- les éléments symptomatiques d'un épisode aigu,
- la fréquence des crises et quand la dernière crise a eu lieu,
- les facteurs déclenchant ces attaques et les manifestations prodromiques des crises,
- si il y eu une hospitalisation suite à une crise.

Il est nécessaire de connaître toute l'histoire médicale du patient et de se mettre rapidement en contact avec le médecin traitant, pour confirmer et compléter cette anamnèse. Cet échange interdisciplinaire permettra d'attester les informations obtenues dans l'interrogatoire médical et de discuter brièvement du plan de traitement envisagé. Il est également recommandé de discuter du type de traitement médicamenteux et du type d'anesthésie envisagée. Le médecin traitant pourra également apporter des informations sur la conduite à tenir en cas d'urgence, lors de l'apparition d'une crise aigüe.

Dans la plupart des cas le patient se présente chez son chirurgien dentiste avec la lettre de son médecin précisant sa pathologie et une liste des médicaments autorisés. Le patient peut aussi porter sur lui une carte d'alerte médicale en cas d'urgence où il n'est pas en mesure d'expliquer qu'il souffre de porphyrie. L'odontologiste doit cerner les différentes porphyries héréditaires et connaître la conduite à tenir correspondant à chaque cas bien particulier. Nous distinguerons :

- la porphyrie hépatique aigüe,
- la porphyrie hépatique cutanée.

1. Les patients atteints de porphyrie hépatique aigüe

Les porphyries hépatiques aigües sont des maladies métaboliques potentiellement très dangereuses par les complications qui pourraient résulter des crises aigües. Le chirurgien dentiste peut être à l'origine de ces complications par ses actes et/ou ses prescriptions.
Avant de développer la conduite à tenir par le praticien, précisons les effets secondaires du traitement des porphyries hépatiques ayant des répercussions bucco-dentaires et les soins à apporter.

a) Les effets secondaires du traitement des porphyries hépatiques (30, 41)

Deux types de substances entraînent une amélioration biologique chez les malades en crise : les hydrates de carbone et l'hématine.

L'ingestion de grandes quantités d'hydrates de carbone sous forme de solutions buvables, contribue à la potentialisation de maladies buccales des tissus durs et mous.

La majorité des effets indésirables observés ont été décrits pour les solutions d'hématine. Le seul effet secondaire qui mérite d'être mentionné est une coagulopathie temporaire (des thrombophlébites, des troubles de l'hémostase : une prolongation du temps de quick, une faible réduction du taux de plaquettes). Son importance est plus théorique que clinique.
Les nombreux résultats d'intolérance à l'hématine dépendent malheureusement beaucoup de sa méthode de préparation et de son stockage en raison de sa grande instabilité. Avec l'hémine, intrinsèquement plus stable que l'hématine, les effets secondaires sont sensiblement réduits. L'hémine est préparée à partir de sang humain, il faut donc considérer le risque de transmission d'agents infectieux (VIH, HVA et HVB).

b) La conduite à tenir face aux porphyries hépatiques

Quatre points essentiels sont à respecter dans la gestion d'un cas clinique chez le patient porphyrique hépatique : (9, 10)
- l'enseignement à l'hygiène bucco dentaire,
- les infections bucco-dentaires,

- la maintenance d'une fonction masticatrice,
- la prescription médicamenteuse.

- Le chirurgien-dentiste doit tenir compte du risque carieux élevé de ces patients, car les patients porphyriques suivent un régime spécifique à base d'hydrate de carbone. Les excès de sucre accompagnés d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire vont entraîner l'apparition de nombreuses caries. Certains sucres (saccharose, glucose) sont remplacés par d'autres beaucoup moins cariogènes (fructose, lactose). L'enseignement à l'hygiène bucco-dentaire sera alors primordial, il est donc le premier geste obligatoire à assurer de la part du praticien. L'apport de fluor par voie topique grâce à des pâtes dentifrices, des vernis ou en solutions ne peut être que profitable. Les bains de bouche à la chlorhexidine peuvent être utilisés à condition qu'ils soient sans alcool. (34)Un contrôle périodique deux fois par an permettra un suivi régulier des patients.
La prévention est l'un des plus importants services que le chirurgien-dentiste puisse offrir à ces patients.
Le praticien devra aussi tenir compte du type de porphyrie aigüe. S'il s'agit de la porphyrie variegata ou de la coproporphyrie héréditaire, qui présente une photosensibilité et des manifestations cutanées, il faudra prendre les mêmes précautions que pour les porphyries cutanées. Il faut éviter d'exposer les tissus muqueux et cutanés à un éclairage U.V et éviter tout étirement et lésion traumatique des tissus mous.

- Les épisodes infectieux mêmes discrets constituent bien souvent des éléments favorisants, voir déclenchant la survenue d'une crise aigüe. Si le patient se présente pour un contrôle sans symptomatologie douloureuse, une recherche de foyers infectieux sera mise en place. Le rôle du chirurgien-dentiste consistera alors à éradiquer tout foyer infectieux bucco dentaire latent et patent (exemple : lésion périapicale, parodontopathie). L'antibiothérapie va tout d'abord refroidir la lésion et par conséquent soulager la douleur du patient qui reprendra une alimentation normale. Le traitement symptomatologique se poursuivra par un traitement curatif (traitement endodontique, avulsion, surfaçage...) (10, 35, 40). Si le patient se présente en urgence, il faudra intervenir même si le médecin traitant n'a pas pu être contacté, on utilisera alors les drogues autorisées pour cette maladie.

- Le jeûne, la privation involontaire d'aliments occasionnée par la douleur dentaire ou une fonction masticatrice réduite, sont des éléments favorisants, voir déclenchant la survenue

d'une crise (10, 41). L'odontologiste soulagera la douleur qui interfère avec la fonction masticatrice, ou réhabilitera l'appareil manducateur par la prothèse. Son rôle est donc de maintenir cette fonction masticatrice.

- La prescription médicamenteuse est une pratique quotidienne de l'odontostomatologiste. Comme nous le verrons plus loin au cours de notre exposé, il y a de nombreuses substances porphyrinogéniques et donc interdites chez les patients porphyriques hépatiques.

De nouveaux médicaments sont constamment présentés. Le chirurgien dentiste restera très vigilant et prescrira les médicaments qui ont fait leur preuve et surtout attendra les publications des tests de porphyrinogénicité sur le modèle d'embryon de poulets. Il pourra se renseigner auprès du Centre Français des Porphyries

Centre Français des Porphyries
Service de Biochimie-Biologie moléculaire.
Pr. Y.Nordmann
Hôpital Louis-Mourier
178. rue des Renouillers
92701 COLOMBES CEDEX
Tel : +33 01 47 60 63 34
Fax : +33 01 47 60 67 03
Email : cfporphyrie@wanadoo.fr
Minitel : 3617 code AFARP

L'odontologiste a également l'obligation légale de suivre et de respecter les indications et les contre-indications mises à jour dans le Vidal. En effet, un composant porphyrinogénique (exemple l'alcool) peut s'y glisser.

Le praticien devra s'interdire formellement d'utiliser les anesthésiques locaux classiques souvent porphyrinogéniques et se limiter strictement à la procaïne et ses dérivés, malgré les difficultés d'approvisionnement et les risques allergiques, (voir 2éme partie D). Enfin il ne faudra pas oublier les précautions antiallergiques classiques. (Dexaméthasone non porphyrinogénique)

Notre spécialité nous amène à élaborer des pièces prothétiques à base de métaux plus ou moins précieux. Un choix judicieux de ces métaux évitera l'apparition de piles locales

intrabuccales entre des amalgames et des prothèses fixées en alliage OR-Palladium à fort potentiel électrochimique. (40) Celles-ci auraient accéléré la corrosion des amalgames donc l'ingestion des ions métalliques et plus particulièrement de cuivre. Les métaux lourds comme le cuivre ont étés révélés comme jouant un rôle dans les épisodes de crise aigües. Il a aussi été montré que le mercure contenu dans les amalgames aurait un effet sur le métabolisme des porphyrines. Dès lors il est recommandé de ne plus utiliser d'amalgames pour les restaurations sur les patients atteints de porphyries d'après Downey. (34)

Il est important de rassurer ces patients, anxieux, voire névrotiques, d'autant que le stress psychique provoqué par l'acte dentaire en lui-même peut suffire à déclencher une crise. Cette prise en charge psychologique peut être complétée par un traitement à base de tranquillisants, qui repose sur la chlorpromazine ou la lévomépromazine. Il faut se méfier de certaines associations médicamenteuses comportant des barbituriques. (Voir 2ème partie C)(3)

2. Les patients atteints de porphyrie hépatique cutanée (9)

Contrairement aux autres porphyries hépatiques la plupart des manifestations cliniques de cette forme sont cutanées. Il n'y a pas de crises aigües douloureuses, ni de manifestation neurologique et/ou psychiatrique. La maladie ne reconnaît pas de facteurs déclenchants dus aux thérapeutiques utilisées en chirurgie dentaire.
En plus des mesures précédemment décrites, l'odontostomatologiste doit tenir compte de la fragilité de la peau de ces patients. Il évitera alors tout traumatisme, tout étirement prolongé des structures molles de la cavité buccale et toute pression du corps et plus particulièrement de la face lors des points d'appui. Il faut aussi dispenser toute exposition des tissus muqueux et cutanés à un éclairage U.V.

II. La pathologie du patient est méconnue

Afin d'éviter tout accident, le chirurgien dentiste doit interroger le patient. Il peut arriver que celui-ci ignore sa maladie ou la dissimule à son praticien. Si la porphyrie est suspectée au cours des soins, il faut immédiatement interrompre tous les soins de routine ou d'urgence.

Un médicament porphyrinogénique administré à un patient porphyrique hépatique non reconnu n'entraînera que rarement une crise aigüe immédiate. Mais dans le cas contraire les premiers signes apparaîtront après quelques heures. Le plus souvent ils apparaissent sous la forme de douleurs abdominales violentes et diffuses dont le diagnostic différentiel est à faire avec une crise d'appendicite. Quelques fois, s'ajoutent des signes anormaux de dépression ou d'irritabilité. Les signes neurologiques inaugurent rarement la crise. Cependant, nausées, hypertension et tachycardie sont fréquemment notées. Toutes les manifestations cliniques ont été développées précédemment dans la première partie.

Devant une telle situation, la première démarche est d'authentifier la crise par un dosage en urgence de l'ALA et du PBG dans les urines. Si le diagnostic de crise de porphyrie aigüe est confirmé, il faut faire hospitaliser le patient tout de suite. L'odontologiste contactera le Centre Français des Porphyries.

Après suppression de toutes les drogues porphyrinogéniques, le traitement consistera à

- assurer au patient un apport glucosé important (300 à 400 g par 24 heures en perfusion)
- le calmer : chlorpromazine, lévomépromazine
- traiter efficacement la douleur : analgésiques morphiniques (péthidine)
- mettre en route le seul traitement à visée étiologique : l'hématine. (7bis bis bis)

C. Prescription et porphyrie hépatique

I. Evaluation de la porphyrinogénicité des médicaments.

Dans l'analyse de l'innocuité d'un médicament, notamment d'une nouvelle substance, deux éléments doivent être pris en considération :

- les résultats de l'utilisation clinique chez le porphyrique hépatique de ces médicaments, tout en étant prudent sur les conclusions tirées d'une utilisation de ce médicament chez un porphyrique asymptomatique.
- Les résultats de l'expérimentation sur un modèle sensibilisé au dihydrocarbobétoxycollidine (DDC), en les comparant éventuellement avec les conclusions tirées des études sur les autres modèles.

- **Données cliniques**

Du fait de l'expressivité faible du déficit enzymatique et de l'imprécision de certaines données de la littérature, il est difficile d'imputer le déclenchement ou l'aggravation d'une crise de porphyrie aigüe à un médicament donné sur les seules observations cliniques. Les listes des médicaments considérés comme dangereux ou au contraire comme inoffensifs dans les porphyries hépatiques et établies sur des données cliniques par différents auteurs, sont souvent contradictoires. Les listes présentées par les spécialistes ont l'avantage d'être exhaustives et d'être classées avec rigueur. Elles restent discutables pour certains médicaments, comme le reconnaissent leurs auteurs. (3, 10, 32)

Enfin, il est difficile d'innocenter ou d'exclure des médicaments sur la base de similarités avec les substances porphyrinogéniques connues. En effet, leur structure moléculaire, leur liposolubilité ou leur métabolisme ne sont pas des critères de sélection (3). Par conséquent, la nécesssité de méthodes d'investigations expérimentales pour étudier le caractère porphyrinogénique d'une substance, s'est avérée rapidement indispensable. Malheureusement il n'existe pas de modèle expérimental animal parfait, car les anomalies cliniques des porphyries hépatiques sont spécifiquement humaines et, jusqu'à présent, seules les anomalies biologiques ont pu être reproduites chez l'animal. Ce point est important à considérer pour l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus même sur le meilleur modèle animal. (3)

- **Données expérimentales**

Notre système expérimental d'évaluation de la porphyrinogénicité repose sur l'injection de la drogue étudiée dans le foie du poulet fœtal « in ovo » (le $18^{ème}$ jour après la fécondation). Afin de sensibiliser le modèle, la biosynthèse de l'hème dans les hépatocytes est partiellement bloquée (porphyrie expérimentale) par une injection concommitante de DDC (dihydrocarbétoxycollidine), inhibiteur de la ferrochélatase, dernière enzyme de la chaîne. Après vingt-quatre heures d'incubation, le foie du fœtus est prélevé et les porphyrines mesurées. Toute drogue entraînant une concentration des porphyrines supérieures à trois fois la normale est considérée comme porphyrinogénique. (10, 34)

Ce mode d'étude des médicaments s'est révélé sensible et spécifique : pratiquement tous les produits connus comme étant toxiques pour les porphyriques ont été confirmés expérimentalement. Le seul inconvénient de ce système est son extrême sensibilité qui a mené parfois à considérer comme dangereux des produits qui ne l'étaient pas.

L'extrapolation des résultats obtenus du poulet fœtal vers l'homme a été possible, car il existe une excellente corrélation entre les données cliniques humaines et les résultats expérimentaux sur le poulet. Les médicaments ont toujours entraîné une accumulation souvent impressionnante des porphyrines (5 à 50 fois le taux du contrôle). Au contraire, ce phénomène ne se produisait pas avec les drogues non porphyrinogéniques. (4, 22)

Tableau 6 : Effet porphyrinogénique sur le modèle d'embryon de poulet *in vivo* des principaux médicaments utilisés en anesthésie. (3)

Molécules	Effet porphyrinogénique	Molécules	Effets porphyrinogénique
Analgésiques morphiniques		prilocaine (citanest®)	++++
dextromoramide (Palfium®)	++	lidocaine (Xylocaine®)	+++
morphine	-	bupivacaine (Marcaine®)	++
pentazocine (Fortal®)	-	*Aminoesters :*	
péthidine (Dolosal®)	-	tétracaine (Pontocaine®)	+/-
fentanyl	-	procaïne (Novocaine®)	-
phénopéridine	-	Antiémétiques	
Benzodiazépines		métopimazine (Vogalène®)	-
clobazam (Urbbanyl®)	++	métoclopramide (Primpéran®)	-
diazépam (Valium®)	+	Antihistaminiques	
clorazépate (Tranxène®)	+/-	dexchlorphéniramine (Polaramine®)	-
flunitrazépam (Narcozep®, Rohypnol®)	-	Antisécrétoires	
midazolam (Hypnovel®)	-	cimétidine (Tagamet®)	-
chlordiazépoxide (Librium®)	-	Analgésiques	
Hypnotiques non barbituriques		paracétamol (Doliprane®)	-
hydroxyzine (Atarax®)	+++	Anti-inflammatoires	
kétamine (Kétalar®)	+++	phénylbutazone	+++
propofol (Diprivan®)	+++	clométazine (Dupéran®)	+
étomidate (Hypnomidate®)	++	acide mefénanique (Ponstyl®)	+
propanidide (Epontol®)	-	indométacine (Indocid®)	-
hydroxybutyrate de Na (Gamma OH®)	-	acide niflumique (Nifluril®)	
Neuroleptiques		diclofénac (Voltarène®)	-
méprobamate (Equinil®)	++++	piroxicam (Feldène®)	-
dropéridol (Droleptan®)	-	kétoprofène (Profénid®)	-
halopéridol (Haldol®)	-	acide tiaprofénique (Surgam®)	-
alimémazine (Théralène®)	-	Antihypertenseurs	
lévomépromazine (Norzinan®)	-	captopril (Captolan®, Lopril®)	+
sulpiride (Dogmatil®)	-	Antiarythmique	
Antiépileptiques		amiodarçne (Cordarone®)	+++
valproate de Na+ (Depakine®)	++++	Vasodilatateurs	
carbamazépine (Tégrétol®)	+++	nifédipine (Adalate®)	+++
clométiazole (Hémineurine®)	++	trinitrine	-
clonazépam (Rivotril®)	+/-	Diurétiques	
Curares		furosémide (Lasilix®)	-
alcuronium (Alloférine®)	++	triamtérène (Tériam®)	-
pancuronium (Pavalon®)	-	Antidotes	
vécuronium (Norcuron®)	-	naloxone (Narcan®)	-
Anésthésiques locaux		flumazénil (Anexate®)	-
aminoamides :			
étidocaine (Duranest®)	++++		
mépivacaine (Carbocaine®)	++++		

Tableau 7 : Effets porphyrinogénique de certains médicaments : données expérimentales. (22)

Classe	*Molécule*	*Porphyrines nmol/g de foie*	*Effets porphyrinogéniques*
Contrôle	DDC 0..25mg	15+/- 5	
Analgésiques	Dextromoramide	92	++
	Morphine	12	-
	Pentazocine	7	-
	Péthidine	1	-
Analgésique généraux	Paracétamol	15	-
Anésthésiques	Alcuronium	68	++
	Fentanyl	8	-
	Pancuronium	8	-
	Phénopéridine	10	-
	Sodium oxybate	7	-
Anesthésiques locaux	Lidocaine	224	+++
	Bupivacaine	210	+++
	Etidocaine	256	++++
	Mépivacaine	264	++++
	Prilocaine	108	++
	Pyrocaine	216	+++
	Procaïne	18	-
	Butacaine	28	-
	Oxybuprocaine	11	-
	Proxymétacaine	11	-
	Tétracaine	54	+/-
Antiagrégants plaquettaires	Sulfinylpyrrazone	192	+++
Antiangoreux	Nifédine	120	+++
	Trinitrine	15	-
Antiarythmiques	Amiodarone	212	+++
	Procainamide	20	-
Anti-infectieux urinaire	Ac.oxolinique	17	-
	Ac.pipémidique	92	+++
	Fluméquine	160	+++
Anti-inflammatoires	Ac.méfénamique	108	++
	Ac.niflumique	20	-
	Ac.tiaprofénique	6	-
	Clométacine	48	+
	Diclofénac	17	-
	Indométacine	17	-
	Kétoprofène	6	-
	Oxyphenbutazone	19	-
	Phénylbutazone	116	+++
	Pipébuzone	88	++
	Piroxicam	14	-
	Sulindac	15	-
Antipaludéens	Chloroquine	6	-
	Quinine	164	+++
Antiparasitaires	Tinidazole	180	+++
Antisécrétoires	Cimétidine	16	-
Antispasmodique	Parapenzolate	12	-
Curarisants	Alphacaine	280	++++
	Organon	9	-
Décontracturants	Chlormézazone	148	+++
Diurétiques	Furosémide	13	-
	Triamtérène	24	-
Hypnotiques non barbituriques	Clométiazole	92	++

Antibiotiques	Amoxicilline	21	-		Etomidate	92	++
	Gentamycine	21	-		Flunitrazépam	7	-
	Rifampicine	15	-		Héxapropymate	124	+++
	Troléandomycine	6	-	Neuroléptiques	Alimémazine	5	-
Antidépresseurs	Amineptine	88	++		Dropéridol	27	-
	Amitriptyline	5	-		Halopéridol	2	-
	Clomipramine	3	-		Lévomépronazine	7	-
	Dosulépine	152	+++		Loxapine	152	+++
	Imipramine	4	-		Pipotiazine	18	-
	Miansérine	148	+++		Sulpiride	54	+
Antiémétiques	Métoclopramide	2	-		Sultopride	384	++++
	Métopimazine	6	-	Normothymiques	Valpromide	120	+++
Antiépileptiques	Carbamazépine	188	+++	Tranquilisants	Bromazépam	16	-
	Clonazépam	30	+/-		Chlordiazépoxide	10	-
	Valproate de Na	280	++++		Clobazam	72	+++
					Clorazépate	30	+/-
Antifongiques	Amphotéricine B	17	-		Diazépam	50	+
	Flucytosine	15	-		Hydroxyzine	124	+++
	Miconazole	440	++++		Méprobamate	256	++++
Antihypertenseurs	Captopril	89	++	Vasodilatateurs	Buflomédil	26	-
Antigoutteux	Allopurinol	56	+		Naftidofluril	10	-
	Benziodarone	76	++				
Antihistaminiques	Alimémazine	5	-				
	Dexchlorphéniramine	10	-				

II. Les antalgiques

En odontostomatologie, les analgésiques sont utilisés pour lutter contre les douleurs dentaires et les douleurs consécutives à une intervention dentaire.

1. Les antalgiques non morphiniques ou non opioïdes

D'après la classification de L'OMS, ils sont utilisés pour soulager des douleurs de niveau 1. ils regroupent le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antalgiques purs comme la floctafénine.
Les plus utilisés en odontostomatologie sont le paracétamol et les AINS à dose antalgique. Ces antalgiques sont utilisés pour soulager une douleur de faible intensité.

a) Le paracétamol

Il est très souvent prescrit pour des douleurs dentaires et des douleurs consécutives à une intervention chirurgicale. En effet, le paracétamol ne trouble pas l'hémostase et donc ne perturbe en rien la cicatrisation. Son effet porphyrinogénique est négatif d'après les données expérimentales faites sur l'embryon de poulet « in vivo » (voir les tableaux n°1 et n°2), cependant Nordmann (43) et Blanloeil l'interdisent pour son hépatotoxicité. D'après le CFP, le paracétamol par voie orale peut être utilisé à dose modérée (moins de 3 grammes par jour) et pour une durée limitée (maximum 8 jours), chez un porteur ou un patient en rémission, mais la forme injectable (hôpital seulement) est à proscrire.
En plus de son action antalgique, le paracétamol a une forte action antipyrétique.

b) Les AINS

Ils sont utilisés pour leur action antalgique à des dosages faibles et une action anti-inflammatoire pour des dosages plus élevés.

- L'acide acétylsalicylique (Aspirine®) est à proscrire après une intervention chirurgicale pour calmer les douleurs post-opératoires. En effet, elle a une action anti-agrégante

plaquettaire et une action antalgique faible. On peut cependant prescrire l'aspirine pour des douleurs dentaires de faible intensité, cette molécule n'est pas porphyrinogénique.

- Le diflunisal (Dolobis®) est un dérivé salicylé tout comme l'acide acétylsalicylique. Il est uniquement réservé à l'adulte, et c'est une molécule non porphyrinogénique.

- L'éthenzamide : autre dérivé salicylé, est interdit car il est considéré comme une molécule porphyrinogénique.

- L'ibuprofène : il est très souvent prescrit en odontostomatologie mais il est contre indiqué chez le patient atteint de porphyrie hépatique d'après le CFP. Cependant Moore et McColl (41) autorisent l'ibuprofène.

- Le fénoprofène (Nalgésic®) est interdit d'après le Centre Français des porphyries. Par contre il est autorisé par Moore et McColl (41), il précise que cette substance a surtout réagi négativement aux tests expérimentaux de porphyrinogénicité, Nordmann l'interdit catégoriquement (43)

- Le kétoprofène (Profénid®) est considéré comme une molécule non porphyrinogénique par tous les auteurs.

c) Les antalgiques purs

Ils ont un effet antipyrétique et anti-inflammatoire très faible. Ils sont relativement bien tolérés, mais ils ont cependant une activité variable selon les sujets. Une des principales molécule est la floctafénine (Idarac®), elle ne pourra pas être utilisée chez les patients porphyriques car elle est considérée comme porphyrinogène par le Centre Français des porphyries.

En résumé, dans la pratique dentaire au cabinet on pourra utiliser le paracétamol ainsi que l'acide acétylsalicylique et le kétoprofène pour les AINS. Comme nous le verrons dans la suite de notre exposé des associations peuvent être faites pour augmenter l'efficacité de ces molécules en cas d'échec contre la douleur.

2. Les antalgiques morphiniques ou opioïdes

De manière générale, les opiacés sont des substances dérivées de l'opium (fleur du pavot). Ces produits sont donc d'origine naturelle et on préfère le terme d'opioïde pour définir toute substance se liant à un récepteur des opiacés. Un opioïde pourra donc être un agoniste entier, partiel ou un antagoniste des récepteurs des opiacés, naturel ou de synthèse.
Un narcotique est par définition une drogue qui, comme la morphine (vient de Morphée, Dieu grec du sommeil), induit le sommeil. Les analgésiques opioïdes sont tous des analgésiques d'action centrale.
Quelques rappels :
- L'effet antalgique d'un agoniste plein (full-agonist, ex : la codéïne) augmente en proportion de la dose, avec pour seule limite l'occupation de tous les récepteurs.
- L'effet antalgique d'un agoniste partiel, appelé aussi « agoniste-antagoniste » est moindre ; c'est dire que l'occupation de tous les récepteurs induit un effet réel, mais moins important que celui des précédents.
Si de tels produits sont rajoutés à un traitement par des agonistes pleins, et s'ils prennent leur place sur les récepteurs, ils diminuent l'effet antalgique, au lieu de l'augmenter, se comportant comme des antagonistes en termes d'effet.
- L'effet d'un antagoniste sur les récepteurs est nul ; cependant, s'il supprime une stimulation permanente par un agoniste physiologique, il supprime les effets de ce dernier.
- Enfin, un médicament peut être agoniste sur un récepteur, et antagoniste sur un autre.

a) Les opioides faibles dits agonistes purs

Ce type d'antalgique est utilisé pour des douleurs d'intensité moyenne ou lorsque il y a eu un échec avec les antalgiques non morphiniques. Dans la classification de l'OMS, ils répondent aux douleurs modérées : c'est le palier 2a. Ils sont dits agonistes purs car chaque produit possède sa sélectivité propre vis-à-vis des trois récepteurs des opiacés.

- Le dextropropoxyphène : c'est un dérivé morphinique apparenté à la méthadone. Il a une action antalgique prolongée, et est indiqué dans les douleurs chroniques insomniantes. Il est utilisé le plus souvent en association avec le paracétamol. Le dextropropoxyphène est considéré comme une molécule porphyrinogénique par tous les auteurs.

- La codeïne : c'est un antalgique puissant, peu utilisé seul, mais en association avec le paracétamol ou l'aspirine. Il est indiqué dans les douleurs aigües de la journée car il a une libération immédiate et une demi-vie courte. La codeïne est autorisée par tous les auteurs, on peut donc la prescrire en association avec du paracétamol (Codoliprane®) ou de l'aspirine (Compralgyl®)

- Le tramadol (Topalgic®) : c'est un analgésique central ayant une activité proche de celle de la codeïne. Il a aussi un effet monoaminergique (inhibition de la recapture de la noradrénaline et augmentation de la libération de la sérotonine). Cette molécule est considérée comme porphyrinogénique par le CFP.

- Le néfopam (Acupan®) : c'est un antalgique uniquement central, son activité antalgique est proche de celle du paracétamol mais il n'a pas d'action antipyrétique. Il existe que sous forme injectable, il ne sera donc pas utilisé dans la pratique dentaire au cabinet mais uniquement en milieu hospitalier. Cette molécule est autorisée chez un patient porphyrique d'après le CFP.
Remarque : le néfopam est un des prototypes des analgésiques centraux non opioïdes, il n'a aucun effet sur les récepteurs des opiacés. Nous l'avons classé dans cette catégorie des opioïdes faibles car son action est semblable à ces derniers c'est-à-dire centrale.

En ce qui concerne les opioïdes on peut prescrire de la codeïne en association avec le paracétamol (Codoliprane® ou Efferalgan Codeïné®), avec de l'acide acétylsalicylique (Compralgyl®) ou avec du paracétamol et de l'acide acétylsalicylique (Novacétol®)

b) Les opioides mixtes dit agonistes- antagonistes de la morphine ou agonistes partiels

Selon la classification de l'OMS, ce sont des antalgiques de niveau 2b.
Lorsqu'elles sont utilisées seules ces substances exercent des effets agonistes antalgiques dont l'intensité présente un plafond à partir d'une certaine dose. Utilisées en même temps que la morphine elles réduisent l'activité de cette dernière. Elles sont dites agonistes-antagonistes car ce sont des produits qui peuvent être agonistes d'un type de récepteur des opiacés et antagonistes sur un autre. Dans la pratique dentaire ces molécules ne sont pas prescrites, elles

sont prescrites en milieu hospitalier pour la plupart. Ce type d'antalgique est utilisé pour des douleurs importantes ou lorsqu'il y a eu un échec des opioïdes faibles.

- La nalbuphine (Nubain®) : elle a une activité analgésique équivalente à celle de la morphine. Cette molécule est considérée comme non porphyrinogène et est donc autorisée par le CFP. Elle est administrée par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous cutanée, elle sera donc réservée à un usage en milieu hospitalier.

- La buprénorphine (Subutex®) : elle est utilisée comme antalgique à faible dose (Temgesic®) mais aussi pour le traitement substitutif des dépendances aux opiacés lorsqu'elle est délivrée à des doses plus fortes (Subutex®). Cette molécule est autorisée par tous les auteurs.

Pour conclure sur les opioïdes mixtes, on peut dire qu'ils ne font pas partie de nos prescriptions classiques car ils sont soit réservés au milieu hospitalier, soit utilisés pour traiter une dépendance aux opioïdes.

c) Les opioïdes forts agonistes purs

D'après la classification de l'OMS, ils sont utilisés pour des douleurs intenses et ils appartiennent au niveau 3.

- La morphine : est une molécule utilisée comme médicament contre la douleur, elle est considérée comme la référence à laquelle sont comparés tous les autres antalgiques en terme d'efficacité. C'est un alcaloïde extrait de l'opium du pavot, elle est le plus souvent utilisée sous la forme d'un sel, sulfate ou chlorhydrate, d'efficacités identiques. La morphine existe sous différentes formes selon l'usage ciblé : la voie parentérale (injection sous cutanée, intraveineuse, péridurale...), la voie orale (comprimé ou gélules, comprimé à libération prolongée, sirop, solution buvable...) et d'autres voies (patch...). Cette molécule est considérée comme non porphyrinogénique par tous les auteurs.

- Le fentanyl : est un analgésique morphinomimétique, ses principaux effets thérapeutiques sont des effets analgésiques et sédatifs. Il est utilisé le plus souvent lors des soins palliatifs

sous forme transdermique ou patch. (Durogésic®). La forme injectable étant réservée à l'utilisation opératoire ou post-opératoire. Cette molécule est autorisée par le CFP.

- La méthadone : est un opiacé analgésique de synthèse. Elle est utilisé comme substitut des opiacés chez les consommateurs d'héroïne. En tant qu'analgésique narcotique, la méthadone est utilisée pour soulager des douleurs sévères. Cette molécule est considérée comme non porphyrinogénique.

- La péthidine est un dérivé synthétique de la morphine préparé totalement par synthèse chimique. Elle est considérée comme non porphyrinogénique par tous les auteurs.

- L'oxycodone est un analgésique stupéfiant très puissant. Cette molécule est synthétisée à partir de la thébaïne. Elle est similaire à la codéine mais plus puissante et avec un potentiel de dépendance plus élevé.

Il existe d'autres substances qui sont dérivées de la morphine et donc considérées comme stupéfiants : l'hydromorphone (dérivé semi synthétique), sufentanyl (dérive de synthèse liposoluble), rémifentanyl (dérivé synthétique)...
Toutes les molécules appartenant aux opioïdes forts ne font pas parti de nos prescriptions dentaires pour les mêmes raisons que les opioïdes mixtes précédemment.

Conclusion sur les antalgiques :
La prescription des antalgiques dans la pratique odontologique est un acte qui peut avoir de nombreuses conséquences pour un patient atteint de porphyrie hépatique. Les molécules que l'ont peut prescrire et qui sont considérées comme non porphyrinogènes par le Centre Français des Porphyries sont le paracétamol (moins de 3g par jour et maximum 8 jours), l'acide acétylsalicylique, le kétoprofène, la codeïne en association avec le paracétamol et/ou l'acide acétylsalicylique, et la buprénorphine à faible dose (Temgesic®).

III. Les antibiotiques

Les principaux antibiotiques utilisés en pathologie bucco-dentaire sont : les pénicillines, les macrolides vrais et apparentés, les 5-nitro-imidazolés et les tétracyclines (groupe des cyclines).

1. les β-lactamines

Ce sont des antibiotiques bactéricides c'est-à-dire qu'ils détruisent les bactéries lorsqu'il y a contact, ils ne font pas que les inhiber. L'efficacité est donc maximale. Il existe trois sous groupes :

- La pénicilline naturelle : pénicilline G, détruite par voie orale donc utilisable que par injection. La forme orale de la pénicilline G est la pénicilline V. Le spectre d'action de cette pénicilline est trop étroit pour l'odontologiste car elle agit sur Gram+ et très peu sur Gram-.

- Les pénicilline semi-synthétique : elles sont élaborées à partir de la pénicilline de base (péni G) pour lutter contre les défauts de celle-ci.

  - Les pénicillines résistantes à la pénicillinase : spectre M. Les staphylocoques restent des bactéries résistantes car elles fabriquent la pénicillinase qui détruit la pénicilline. Le Spectre M détruit donc les Staphylocoques. Une trop grande utilisation de cet antibiotique a rendu les staphylocoques résistants. La Méthicilline® est un antibiotique de la famille du spectre M. On parle actuellement de staphylocoques méti-R lorsqu'ils sont résistants à la Méthicilline®.

  - Les pénicillines avec un spectre élargi : spectre A (Aminopénicilline). Elles conviennent à ce que l'on cherche comme spectre d'action, elles sont actives sur Gram+ ainsi que sur les bacilles et cocci Gram-.

    ❖ Ampicilline (Totapen®): première molécule synthétisée en 1970. Elle possède beaucoup d'inconvénients dont celui d'avoir une absorption diminuée au moment de la prise alimentaire.

    ❖ Esters de l'ampicilline : Bacampicilline (Penglobe®). Cette molécule devient active qu'après la barrière intestinale, et seulement au niveau sanguin. Les résultats sont tout de même mitigés. Elle n'est que très peu utilisée.

    ❖ L'Amoxicilline (Clamoxyl®). Cette molécule donne la lyse bactérienne beaucoup plus rapidement que l'ampicilline, la disponibilté est quasi totale, et il n'y a pas de contre indication à la prendre au cours des repas. L'amoxicilline est considérée comme non porphyrinogène. (4 37 43 S)

- Les inhibiteurs des β-lactamases : acide clavulanique. Ils ont aucune activité antimicrobienne. Leur seul objet est d'empêcher l'inactivation des β-lactamines par les β-lactamases, et ils sont donc administrés simultanément à des antibiotiques β-lactamines. L'acide clavulanique est considéré comme non porphyrinogène. Un exemple : Amoxicilline + Acide clavulanique (Augmentin®)

- Les céphalosporines : antibiotique puissant mais qui doit être réservé à des infections sévères résistantes à beaucoup d'autres molécules. Il existe quatre générations de céphalosporines :
    - 1ère génération : Céfazoline,
    - 2ème génération : Céfuroxime,
    - 3ème génération : Céfixime (Oroken®),
    - 4ème génération : Céfépime.

Ils sont considérés comme non porphyrinogéniques par le centre Français des Porphyries.

Dans la pratique dentaire la prescription des β-lactamines autorise l' amoxicilline. On peut aussi l'associer à l'acide clavulanique pour augmenter son potentiel d'action.

2. Les 5-nitro-imidazolés

Une des molécules est connue sous le nom de métronidazole (Flagyl®). Ce sont des antibiotiques bactéricides, actifs sélectivement sur les anaérobies stricts avec en plus une action antiparasitaires et une action antimycosique. Ils sont très efficaces sur des infections sévères (septicémie, infection du cerveau), en prévention d'infection post chirurgicale importante quand il y a un risque d'intervention de germes anaérobies, et en ce qui concerne le traitement de germes anaérobies responsables des lésions parodontales. Le seul inconvénient est son inefficacité sur les germes aérobies, d'où son association avec :
- un macrolide vrai : métronidazole spiramycine (Birodogyl®, Rodogyl®, Bimissilor®)
- une β-lactamine : sous forme pénicilline naturelle + Flagyl® ou Amoxicilline + Flagyl®

On ne peut en aucun cas utiliser le métronidazole chez un patient atteint de porphyrie hépatique car il est considéré par tous les auteurs comme une substance porphyrinogénique.

3. Les macrolides vrais

Ils ont une action intermédiaire entre l'effet bactériostatique et l'effet bactéricide car ils ont le pouvoir de s'accumuler dans les bactéries et de diminuer le pouvoir pathogène. Ils s'accumulent sans les Polynucléaires et donc augmentent leur action contre les bactéries. Ils ont aussi la capacité de se concentrer dans certains tissus d'où une action bactéricide par leur concentration. Le spectre d'activité est un peu plus important que celui des pénicillines naturelles, la molécule est efficace au niveau de la gencive et de l'os.
Il existe différents groupes de macrolides vrais en fonction du nombre d'atomes de carbone dans leur structure chimique :

- C14 : Erythromycine, Roxithromycine (Rulid®), et Clarithromycine (Zeclar®). Cette dernière est une molécule considérée comme non porphyrinogène. Les tests expérimentaux portant sur des produits tels que l'érythromycine (3, 41, 43) expriment leur porphyrinogénicité. Ils sont interdits dans les cas de porphyrie hépatique.

- C15: Azithromycine (Zithromax®). Elle est surtout indiquée dans le cas dans angines et des bronchites. Elle est néanmoins non porphyrinogénique et peut être utilisée en odontologie puisqu'elle possède L'Autorisation de Mise sur le Marché.

- C16 : Josamycine (Josacine®), Midécamycine (Midecacine®), Spiramycine (Rovamycine®). Ils sont les moins nocifs et les plus adaptés à nos prescriptions. La Josacyne peut être prescrite à un patient atteint de porphyrie hépatique aigüe car elle est considérée par tous les auteurs comme non porphyrinogénique. (3,43) La Rovamycine est considérée comme porphyrinogène d'après les tests expérimentaux.

On pourra donc utilisé la Josamycine comme macrolide vrai pour nos prescriptions en odontologie.

4. Les macrolides apparentés

Ce sont des molécules voisines des macrolides vrais du point de vue chimique, mais pharmacologiquement elles sont éloignées. Il existe de nombreuses familles avec deux sous groupes :

- Les synergistines : Pristinamycine (Pyostacine®). Elle a une action bactéricide globale au niveau sanguin ou au niveau des tissus et un spectre plus étendu : streptocoque, staphylocoque résistant anaérobies. Cet antibiotique est utilisé en cas d'allergie aux β-lactamines dans le cas de la prévention de l'endocardite infectieuse ou d'une infection sévère. La pristinamycine est considérée comme une molécule non porphyrinogène.

- Les lincosamides : Clindamycine (Dalacine®), Lincomycine (Lincocine®). Ces molécules possèdent les mêmes indications que synergistines. Elles sont cependant considérées comme porphyrinogéniques par le centre Français des Porphyries.

On pourra donc prescrire la pristinamycine en deuxième intention quand il y a allergie à la pénicilline afin de prévenir les risques d'endocardites infectieuses et dans le cas d'infection sévère.

5. Les autres classes d'antibiotiques

- Les tétracyclines : (Doxycycline, Minocycline). Elles ont comme avantages d'avoir un spectre d'activité antibactérien large, un bon coefficient de résorption digestive, une excellente diffusion tissulaire et notamment osseuse et une élimination mixte rénale et biliaire. Un des inconvénients au niveau de la sphère bucco dentaire est la présence d'une coloration des dents en cas d'absorption pendant leur période de développement. Autre inconvénients majeurs : elles sont bactériostatiques et elles possèdent actuellement beaucoup de germes résistants à leur action. Elles ont donc été abandonnées dans les prescriptions classiques mais sont utilisées dans certaines pathologies en parodontologie sous forme de cure longue par voie orale ou en application locale. Selon les recommandations de l'Agence Française de Sécurité sanitaire des produits de santé, les cyclines doivent être réservées au seul traitement de la parodontopathie juvénile localisée. Les tétracyclines sont autorisées par le centre Français des Porphyries car elles sont non porphyrinogéniques.

- Les antibiotiques aminosidiques : ils ont l'avantage d'être bactéricides et d'avoir une action au niveau du spectre qui est complémentaire aux pénicillines naturelles. Cependant il ne peut y avoir de prise par voie orale, et ils possèdent une toxicité cochléo-vestibulaire

importante. Pour information certains sont non porphyrinogéniques : amikacin, dikacine, gentamicine, netilmicine et streptomycine.

- Les quinolones : utilisées principalement pour les infections urinaires. Ne couvrent pas nos spectres bactériens. Certaines sont autorisées : acide oxolinique, ciprofloxacine, enoxacine, norfloxacine, ofloxacine et pefloxacine.

IV. Les anti-inflammatoires

En pathologie bucco dentaire les anti-inflammatoires non stéroidiens sont les plus souvent prescrits. Leur effet symptomatique ne dispense pas du traitement étiologique. L'odontostomatologiste prescrit également des anti-inflammatoires stéroïdiens lors d'accidents allergiques, ou pour des traitements à visée locale.

1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ce sont des médicaments aux propriétés analgésique, anti-pyrétique et anti-inflammatoire. Ils réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation.

a) Les salicylés

- L'acide acétylsalicylique (Aspirine®) : c'est une molécule non porphyrinogénique. Elle a un effet anti-inflammatoire à partir d'une dose de 3g/24h avec une dose limite à 6g/24h.

- Le diflunisal (Dolobis®) : c'est une molécule non porphyrinogénique.

Les salicylés sont peu utilisés dans la pratique dentaire en tant qu'anti-inflammatoire.

b) Les acides propioniques

- L'ibuprofène : action anti-inflammatoire à partir de 1200mg/24h avec un maximum de 2400mg/24h. Cette molécule est considérée comme porphyrinogénique.

- L'acide tiaprofénique (Surgam®) : molécule non porphyrinogénique.

- Le naproxène sodique (Apranax®) : molécule autorisée car non porphyrinogénique.

- Le kétoprofène (Profenid®) : molécule autorisée comme nous l'avons vu précèdemment dans la partie sur les antalgiques.

Les propioniques sont les plus utilisés en odontostomatologie. On pourra donc prescrire du kétoprofène et de l'acide tiaprofénique comme anti-inflammatoire.

c) Les fénamates

L'acide niflumique (Nifluril®) et l'acide méfénamique (Ponstil®). Ils ont une efficacité comparable aux acides propioniques. On pourra prescrire de l'acide niflumique car cette molécule est autorisée par le Centre Français des Porphyries, contrairement à l'acide méfénamique qui est interdit.

2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Ce sont des dérivés synthétiques du cortisol, hormone sécrété par la glande surrénale. Ils appartiennent à la famille des glucocorticoïdes. Ils sont utilisés en chirurgie buccale et en maxillo-faciale pour limiter l'oedème et en dermatologie buccale par voie locale et régionale pour des problèmes d'aphtoses invalidentes, de lupus érythèmateux ou de lichen plan.
Quelques exemples : prednisone (Cortancyl®), prednisolone (Solupred®), méthyl prednisolone (Solumedrol®), bethaméthasone (Celestene®) et dexaméthasone (Soludecadron®).
Toutes ces molécules sont autorisées par tous les auteurs, elles sont considérées comme non porphyrinogéniques.

3. Les autres anti-inflammatoires

a) Les pyrazolés

Comme nous l'avons vu précédemment dans la partie concernant les antalgiques, il y a deux groupes. Les molécules qui ont une action anti-inflammatoire sont les phénylbutazones (Butazolidine®). Leur efficacité n'est pas dirigée contre l'oedème, ils ne sont donc pas prescrits dans la pratique dentaire mais sont réservés à la rhumatologie.

b) les oxicams

Piroxicam (Feldene®), Tenoxicam (Tilcotil®). Ils sont utilisés en rhumatologie pour des pathologies chroniques. Ces deux molécules ne sont pas porphyrinogéniques.

c) Les dérivés indoliques

Indométacine (Indocid®). Cette molécule est utilisée en rhumatologie, elle est considérée comme non porphyrinogénique.

Pour conclure sur les anti-inflammatoires, dans nos prescriptions on pourra utilisé les salicylés et le kétoprofène à des doses plus élevées que pour un effet antalgique, l'acide tiaprofénique, le naproxène, l'acide niflumique et les glucocorticoides..

V. Les antifongiques

En odontostomatologie, les antifongiques sont utilisés pour traiter les mycoses buccales. On distingue les antibiotiques antifongiques des composés synthétiques tels que les dérivés imidazolés.

1. Le groupe des polyéniques

Ce sont les antifongiques les plus utilisés. Ils ont une action par contact direct sur le champignon.

- La nystatine (Mycostatine®) : elle existe sous forme de suspension buvable, de comprimés et d'ovules gynécologiques. Cette molécule est non porphyrinogénique donc autorisée.

- L'amphotéricine B (Fungizone®) : elle existe en suspension buvable et en gélules. Cette molécule est aussi autorisée car elle est non porphyrinogénique.

2. Le groupe des imidazolés

Ce sont des antifongiques à large spectre avec une action antibiotique sur un certains nombre de germes gram +.

- Le miconazol (Daktarin®) : elle est utilisée pour des prescriptions locales. Elle est fortement porpyrinogénique sur le modèle d'embryon de poulet (tableau numero 2) et donc déconseillée aux sujets porphyriques par tous les auteurs. (3, 41, 43).

- L'éconazole (Pevaryl®) : est aussi porphyrinogénique. (43)

- Le fluconazole (Triflucan®) : cette molécule n'est pas autorisée car elle est considérée comme porphyrinogénique.

- Le kétaconazole (Nizoral®) est contre indiquée chez les patients atteints de porphyrie car cette molécule est considérée comme porphyrinogènique.

- La flucytosine (Ancotil®) : utilisée dans les formes graves de candidoses buccales. Elle est autorisée par tous les auteurs.

On pourra donc utiliser L'amphotéricine B et la nystatine dans nos prescriptions pour traiter une mycose buccale. En cas de candidose plus importante on utilisera la flucytosine.

VI. Les antiviraux

En odontostomatologie, l'anitviral est un médicament à usage local retrouvé dans les crèmes dermiques pour les lésions cutanéo-muqueuses (Exemple : l'herpès labial)

- L'aciclovir (Activir®) : n'est pas porphyrinogénique sur lemodèle d'embryon de poulet et est autorisé chez les sujets atteints de porphyrie hépatique.

- Le valaciclovir (Zelitrex®) : est non porphyrinogénique. Cependant cette molécule n'est pas utilisée dans les prescriptions du chirurgien dentiste, elle est utilisée pour traiter un herpès génital et en prévention d'un zona.

Le chirurgien dentiste peut donc prescrire de l'aciclovir pour traiter un herpés labial chez un sujet porphyrique.

VII. La prémédication sédative.

L'anesthésie locale lutte contre la douleur objective en interrompant le trajet nerveux, mais n'agit ni sur la composante psychologique de la douleur ni sur le stress. Une préméditation sédative permet de pallier à cela et de travailler dans des conditions satisfaisantes surtout pour la chirurgie.

1. Les hypnotiques barbituriques.

Les barbituriques appartiennent à une famille médicamenteuse agissant comme dépresseurs du système nerveux central, et dont le spectre d'activité s'étend de l'effet sédatif à l'anesthésie. Certains sont aussi utilisés pour leurs vertus anti-convulsivantes. Tous sont dérivés de l'acide barbiturique. Ils sont de nos jours beaucoup moins prescrits en raison de leurs effets secondaires, du risque d'abus, et de l'arrivée sur le marché de molécules aux effets similaires mais sans les effets délétères des barbituriques.

Sédatifs à petites doses, hypnotiques à forte dose, les barbituriques sont à proscrire chez le sujet porphyrique hépatique. Tous les auteurs ont prouvé leur porphyrinogénicité aussi bien expérimentalement que cliniquement.

2. Les anxiolytiques ou tranquillisants mineurs.

Les anxiolitiques ont une action sédative sur le psychisme. En effet, ils diminuent l'hyperémotivité, l'instabilité et l'anxiété.

- Les antihistaminiques : tous les auteurs interdisent l'hydroxysine (Atarax®). L'alimémazine (Théralène®) et le dexchlorphéniramine (Polaramine®) sont autorisés par tous les auteurs, l'avis est partagé concernant la prométazine (Rhinathiol®). En effet Nordmann, Blanloeil et Deybach autorisent la prométhazine contrairement à Moore et McColl qui considèrent celle-ci comme dangereuse d'après leurs résultats expérimentaux.

- Les benzodiazépines : elles pourraient être choisies comme agents de prémédication, d'induction, et de sédation. Mais leur utilisation clinique et le résultat des études expérimentales sont sources de controverse. Le chlordiazépoxide a été incriminé dans la genèse de crise aigües. Pourtant d'autres auteurs praticiens l'ont prescrit sans qu'aucun problème apparent ne se manifeste. (3) La même ambiguïté se retrouve quant à l'utilisation du diazépam. Le clonazépam a été utilisé comme anticonvulsivant au cours de crises aigües et comme traitement antiépileptique de fond à fable dose chez des patients atteints de porphyrie aigüe intermittente. (3, 49) Cependant, administré à de fortes doses (20mg/kg) à un patient en crise, il aurait provoqué une aggravation de la symptomatologie. (3) Cette relation dose-effet est confirmée par les études expérimentales.
Concernant le zopiclone, il est autorisé par Nordmann et Deybach ; Le zolpideme quant à lui est interdit par les deux auteurs.
Des règles d'utilisation des benzodiazépines peuvent être déduites de ces faits : d'une part éviter celles qui sont impliquées dans le déclenchement de crises aigües et celles qui sont porphyrinogéniques sur les modèles expérimentaux sensibilisés, d'autre part limiter les posologies. (3)
D'après le Centre Français des Porphyries, on peut prescrire les molécules suivantes : bromazépam, chlordiazepxide, clonazepam, estazolam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam et zopiclone.

- Les autres médicaments sédatifs : le méprobamate est unanimement proscrit sur toutes les listes compte tenu de sa forte porphyrinogénicité et de l'induction de crise aigües. (41)

3. Les neuroleptiques ou tranquillisants majeurs.

En odontostomatologie, les neuroleptiques sont surtout utilisés à faible dose comme médicaments antiémétiques.
La chlorpromazine, la lévomépromazine, la métopimazine appartenant au groupe des phénothiazines aliphatiques, la métoclopramide sont non porphyrinogéniques sur le modèle d'embryon de poulet in ovo. (3, 22) Ils peuvent donc être utilisés pour les sujets porphyriques.
Remarque : les phénothiazines colorent les urines en rouge. (44) Cela risque de tromper un sujet atteint de porphyrie aigüe intermittente qui, comme nous l'avons vu, a les urines rouge-brun (« porto ») à la miction.

VIII. Les antiseptiques

Les antiseptiques à base de chlorhexidine, d'hexetidine, de chlorhydrate prescrits en bain de bouche ne présentent pas de contre-indication. Seulement, il convient de ne pas mélanger le produit à une solution alcoolique (éthanol) (10). Néanmoins, il existe des bains de bouche non alcoolisés. (Paroex®)

IX. Les médicaments de la trousse d'urgence

Une trousse d'urgence comprenant plusieurs médicaments est utile pour pallier à d'éventuels accidents pathologiques survenant lors de nos actes thérapeutiques.

1. Les accidents anaphylactiques graves

L'adrénaline ou épinéphrine en injection sous cutanée lors d'allergies n'est pas porphyrinogénique. (3. 41, 43)
Les corticoïdes solubles telle que la dexaméthasone sont classés comme non porphyrinogéniques.

2. La crise d'angor

La trinitrine non porphyrinogénique (voir tableau n°2) est autorisée comme vasodilatateur coronarien en cas de crise d'angor. (3, 43)

3. La crise d'asthme

Lors d'une crise asthmatique survenant au fauteuil, l'utilisation de salbutamol (Ventoline®) (3) ou de la terbutaline (43) est sans danger chez le patient porphyrique.

4. La lipothymie

En cas de lipothymie (ou malaise vaso-vagal), l'odontostomatologiste allonge le patient et soulève les jambes de celui-ci en position haute. Si l'évolution est défavorable une injection d'atropine (0.25 à 0.50mg) en intra-veineuse ou en sub-lingual est sans danger chez le patient porphyrique hépatique.

5. Le malaise hypoglycémique

Lorsque le patient est conscient, l'hypoglycémie est contrôlée par l'ingestion d'une boisson sucrée. Le glucose n'est pas porphyrinogénique et fait d'ailleurs partie du traitement curatif des porphyries hépatiques. Si le patient reste inconscient lors de son malaise hypoglycémique, l'injection sous-cutanée de glucagon, non porphyrinogénique, est nécessaire. (3, 41, 43) Dans le cas où le glucagon est inefficace, le patient est mis sous perfusion de sérum hypertonique glucosé à 5%. (milieu hospitalier)

6. Les crises convulsives

Lorsqu'une crise survient il faut d'abord allonger le patient en position latérale de sécurité afin que celui-ci évite les traumatismes. Il faut aussi protéger la langue avec une canule de

Guedel et assurer la liberté des voies aériennes supérieures. Un traitement anticonvulsivant pourra être administré si les crises se répètent ou si elles se prolongent, dans ce cas on pourra donner du clonazépam 1mg mais surtout pas du diazépam. En effet comme nous l'avons vu précédemment dans le chapitre sur la prémédication sédative, le diazépam est porphyrinogénique alors que le clonazépam ne l'est pas.

7. Les hémostatiques

En traitement général la prémédication par l'étamsylate est interdite car porphyrinogénique. (3, 41, 43) L'acide tranéxamique est autorisé en cas de saignement prolongé chez le patient porphyrique.

Au contraire, la vitamine K n'est pas porphyrinogénique. (3, 41, 43)

En pratique quotidienne lors d'hémorragies dentaires, on utilise des moyens locaux mécaniques en première intention (compression avec des compresses stériles, sutures, gouttière occlusale) et chimiques.

Les moyens chimiques locaux, diffusant dans le sang, risquent d'être dangereux si les substances sont porphyrinogéniques. Le tamponnement du site chirurgical par l'acide aminocaproïde est autorisé selon Moore et le Centre Français des Porphyries. (41)

L'utilisation de colles hémostatoiques, de collagène (Pangen®) ou de Surgicell® n'a pas été étudiée sur les patients porphyriques, par précaution nous éviterons de les utiliser.

X. Autres substances

Sont à proscrire les dérivés de l'ergot de seigle comme la dihydroergotamine, la vitamine B12, le menthol.

XI. Conclusion : Tableau récapitulatif des médicaments utilisés en odonto-stomatologie.

MEDICAMENTS	AUTORISES	INTERDITS
ANESTHESIQUES LOCAUX	APTOCAINE (PRADICAINE®)*	ARTICAINE
	PROCAINE (SEPTICAINE®)	BUPIVACAINE
	OXYBUPROCAINE (NOVESINE®)	LIDOCAINE (XYLOCAINE®)
	PROXYMETACINE (KERACAINE®)	MEPIVACAINE
	TETRACAINE (OROMEDINE®)	PRILOCAINE
	BUTACAINE	
ANTALGIQUES	ASPIRINE	NORAMIDOPYRINE (PYRAMYDON®)*
	PETHIDINE (DOLOSAL®) PARACETAMOL	DEXTROMORAMIDE (PALFIUM®)
	DIFLUNISAL (DOLOBIS®) CODEINE	CLOMETACINE (DUPERAN®)
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS	KETOPROFENE (PROFENID®)	IBUPROFENE
	AC TIAPROFENIQUE (SURGAM®)	FLURBIPROFENE (CEBUTID®)
	DICLOFENAC (VOLTARENE®)	
	INDOMETACINE (INDOCID®)	
	PIROXICAM (FELDENE®)	
	AC NIFLUMIQUE (NIFLURIL®)	
ANTIBIOTIQUES LARGE SPECTRE	PENICILLINE (ORACILINE®)	ERYTHROMYCINE (ERYTHROCINE®)
	AMOXICILLINE (CLAMOXYL®)	SPIRAMYCINE (RODOGYL®)
	+ AC CLAVULANIQUE (AUGMENTIN®)	+ METRONIDAZOLE (FLAGYL®)
	CEFIXIME (OROKEN®)	CEFUROXIME (ZINNAT®)
	DOXYCYCLINE (VIBRAMYCINE®)	
	MINOCYCLINE (MYNOCINE®)	SULFAMIDES
	GENTAMICINE (GENTALLINE®)	
	JOSAMYCINE (JOSACINE®)	
	PEFLOXACINE (PEFLACINE®)	

Tableau 8 : Liste de quelques médicaments utilisés en odonto-stomatologie. (34)

* : médicaments dont la commercialisation a été arrêtée.

D. Anesthésie et Porphyrie hépatique

En odontostomatologie, les techniques anesthésiques les plus couramment utilisées dans la pratique quotidienne sont les anesthésies locales et régionales. Quant aux anesthésies générales et à la sédation consciente, elles sont pratiquées dans un milieu hospitalier.

I. L'anesthésie locale et locorégionale

- **Rappel de biochimie (27)**

Les molécules d'analgésie locale présentent dans leur chaîne aliphatique des types de liaison caractéristiques. On retrouve ainsi :

- une liaison de type amino-amide,
- une liaison de type amino-ester,
- une liaison de type amino-éther.

Donc, même si les molécules d'analgésie locale utilisées en odontostomatologie appartiennent principalement à la famille des amino- amides, on rappellera qu'il existe d'autres familles d'analgésiques locaux, notamment les amino-esters et les amino-ethers. On notera également que certaines molécules d'analgésie locale ne possèdent pas une chaîne aliphatique, mais un hétérocycle avec l'un des trois types de liaison énoncés et sont par conséquent considérées comme apparentées. L'articaine en est un exemple, puisque son hétérocycle de cinq atomes contient un atome de soufre (cycle thiophène) et une liaison amino-amide, ce qui l'apparente à cette famille. De plus, le devenir de cette molécule dans l'organisme apporte d'autres éléments en renfort de cette affirmation.

- **L'anesthésique de choix en odontostomatologie : la Procaïne**

Le problème de l'anesthésie locale nous concerne tout particulièrement car il faut savoir que lors de nos interventions, un stress provoqué par l'appréhension de l'anesthésie peut déclencher une crise aigüe chez un sujet porteur de la maladie n'ayant même jamais fait une crise aigüe.

Les anesthésiques locaux couramment utilisés en odontostomatologie représentent la plus grande classe de substances porphyrinogéniques. Il est en effet formellement interdit de les utiliser chez les patients présentant une porphyrie hépatique aigüe auparavant.

Les anesthésiques locaux de type amino-amides, testés selon deux modèles expérimentaux (le rat « in vivo » et l'embryon de poulet « in vivo ») ont montré un fort pouvoir porphyrinogénique Alors que si les études menées sur le rat « normal » montrent que seule la lidocaïne est inductrice de l'ALA synthétase, tous les anesthésiques locaux amino-amides testés sur l'embryon de poulet sont fortement porphyrinogéniques. (3, 22, 31, 44)

Seuls certains anesthésiques locaux de type amino-ester seront utilisés, malgré les difficultés d'approvisionnement et les risques allergiques. En effet, les amino-esters sont métabolisés dans le sérum et le foie par des pseudo-cholinestérases et non par le système du cytochrome P450. (42)

L'anesthésique local de choix en odontostomatologie, préconisé par le Centre Français des Porphyries, est la procaïne.

Une technique d'anesthésie locale utilisant la procaïne est présentée par celui-ci, avec la liste des anesthésiques locaux autorisés et interdits. (14)

MATERIEL

1. PROCAÏNE LAVOISIER à 2 %, ou PROCAÏNE BIOSTABILEX à 2 %
2. ADRENALINE AGUETTANT à 0,025 %,)
3. Seringue BD Plastipak 1 ml 26 G 3/8,
4. Seringue BD Plastipak 2 ml U40 à insuline.

TECHNIQUE

- Prélever de l'ADRENALINE avec la seringue 1 ml.
- En réinjecter 0,2 ml (graduation 0,2) dans l'ampoule de PROCAÏNE.
- Agiter.
- Aspirer le mélange avec la seringue à insuline, qui servira à l'injection.

→ Une ampoule suffit en général ; il faut attendre un peu plus longtemps qu'après une injection d'ARTICAÏNE par exemple.

ANESTHÉSIQUES AUTORISÉS		ANESTHÉSIQUES INTERDITS	
DENOMINATION COMMUNE	**NOM COMMERCIAL**	**DENOMINATION COMMUNE**	**NOM COMMERCIAL**
APTOCAïNE (DENTISTE)	Pradicaïne*(+ CORBADRINE)	**ARTICAÏNE**	Alphacaïne, Ultracaïne, Ubisctésine, Primacaïne, Septanest Deltazine, Bucanest, Prédesic.
PROCAÏNE (DENTISTE) (voir technique au verso)	- Procaïne Lavoisier** 2% (ampoules de 2%) - Procaïne Biostabilex*** 2%	**BUPIVACAÏNE** (sauf péridurale)	- Marcaïne - Carbotésine
OXYBUPROCAÏNE (OPHTALOMOLOGIE)	- Cébésine - Novésine	**LIDOCAÏNE**	- Mésocaïne - Xylocaïne
PROXYMETACINE (pas en France)	- Kéracaïne	**MEPIVACAÏNE**	- Scandicaïne
TETRACAÏNE (O.R.L.)	- Oromédine	**PRILOCAÏNE**	-Citanest
BUTACAÏNE (ORL et OPHTALMO)	- Butacaïne opocalcium	**ROPIVACAINE**	-Naropeïne

* Laboratoire Pierre ROLLAND - Z.I. du Phare - 33, avenue Gustave Eiffel - 33700 MERIGNAC
Tél : 05 56 34 06 07
Cette molécule n'est plus commercialisée depuis 1996.
** Laboratoires CHAIX et du MARAIS - 10, rue de la Croix Faubin - 75011 PARIS
Tél : 01 43 79 49 56
*** Laboratoires BIOSTABILEX-URAP - 89, rue Lauriston - 75116 PARIS
Tél. : 01 45 53 27 00

Tableau 9 : Tableau résumant les anesthésiques autorisés et interdits chez les porphyriques.(15)

D'autre part le seul anesthésique qui ne soit pas contre-indiqué chez le porphyrique dans le VIDAL est la procaïne. Utiliser tout autre anesthésique serait alors une faute professionnelle.

- **Discordance entre différents pays**

Il existe malgré tout des désaccords entre les différents pays sur la contre indication de certains anesthésiques locaux de la famille des amino-amides. La discordance demeure entre les recommandations de plusieurs spécialistes, en effet la bupivacaïne semble lieu à controverse

AUTORISES		DANGEREUX
France CFP DEYBACH	Procaïne Oxybuprocaïne Butacaïne Tétracaïne	Articaïne Bupivacaïne Lidocaïne Mepivacaïne Prilocaïne Ropivacaïne
Allemagne KUNITZ et FRANK	Procaïne Bupivacaïne *Discuté : ropivacaïne*	Lidocaïne Prilocaïne
U.S.A MOORE et Coll. JENSEN et Coll.	Bupivacaïne Procaïne Tetracaïne	Lidocaïne Etidocaïne Mépivacaïne
Afrique du Sud HARRISON et Coll.	Procaïne Tétracaïne Contentieux : Lidocaïne Bupivacaïne Bupivacaïne	Bupivacaïne
Grande –Bretagne MC NEILL et BENNET BROWN et WELBURY	Tetracaïne Procaïne Bupivacaïne	Lidocaïne
Australie MOORE M	Bupivacaïne Procaïne Tétracaïne	Etidocaïne Lidocaïne Bupivacaïne Bupivacaïne

Tableau 10 : Résumé des anesthésiques locaux porphyrinogéniques selon plusieurs spécialistes (18)

- **Données des tests cliniques et expérimentaux**

Il est important de noter que malgré les évidences des tests expérimentaux sur le modèle animal ou lors de cultures cellulaires, la pratique clinique a montré que la plupart des anesthésiques locaux couramment utilisés en odonstomatologie n'ont jamais provoqué de crises aigües chez le patient porphyrique. (32). En effet certains cas cliniques rapportés dans la presse scientifique spécialisée viennent contredire les résultats expérimentaux. Dans un cas clinique rapporté à l'Université du Texas, une femme de 40 ans a subi une injection de trois cartouches à 4% de prilocaïne pour un traitement orthodontique. L'intervention s'est bien déroulée et aucun événement porphyrinogénique n'est apparu à long terme. (10)

Un autre cas clinique rapporte l'absence d'événements après l'anesthésie régionale à la bupivacaïne d'une patiente atteint de porphyrie aigüe intermittente pour une césarienne. (39)

On ne peut pas se fier à quelques cas cliniques, pour considérer l'utilisation des anesthésiques locaux de type amino-amides comme sûre. Leur utilisation face à un patient porphyrique aigu mettra toujours en balance le bénéfice de l'anesthésie contre le risque de déclenchement d'une crise aigüe ou contre les conséquences de sa non utilisation. Ce principe se retrouvera en présence de toutes prescriptions chez le patient porphyrique aigu.

Il existe aussi une relation dose-effet qui joue un rôle très important. Les anesthésiques locaux doivent être utilisés à faible dose, chez le patient porphyrique.

- **Problèmes posés par l'utilisation des anesthésiques amino-esters**

Il persiste cependant des difficultés posées par l'usage des anesthésiques locaux de la famille des amino-esters chez le patient porphyrique. Outre les réactions allergiques qui font des amino-esters des anesthésiques abandonnés dans la pratique courante, l'approvisionnement et le conditionnement de ces anesthésiques sont des problèmes majeurs.

Les seules molécules anesthésiques utilisables chez le porphyriques dans la pratique dentaire sont :

- la procaïne

- l'aptocaïne (Pradicaïne®)

En effet, depuis juin 1996, l'aptocaïne qui appartient à la famille des anesthésiques à liaison amide, a été déclarée non porphyrinogène (16).

Cependant, le laboratoire qui commercialisait l'aptocaïne, dont le nom commercial était la Pradicaïne®, a cessé la fabrication faute de rentabilité. Il était le seul à commercialiser la Pradicaïne® en France pour le domaine dentaire. Il s'agissait de la seule anesthésie dentaire en carpules qui était autorisée. L'aptocaine possède aussi tous les avantages des amides par rapport aux esters : faible réaction allergique et une durée d'action plus longue car la liaison est plus stable.

L'autre possibilité est d'utiliser la procaïne en effectuant un mélange à partir de produits achetés en pharmacie. Cette technique a été décrite précédemment : c'est la technique présentée par le Centre français des Porphyries.

L'usage en odontostomatologie de la procaïne pose des problèmes car il y a des effets indésirables de type allergique engendrés par cette molécule. Des précautions anti-allergiques classiques seront alors mises en place, avec la prescription d'antihistaminiques (prométhazine, cétirizine). Autre difficulté concernant la procaïne, elle a une durée d'action courte et une faible puissance, de plus elle doit être préservée de la lumière car elle est moins stable chimiquement que le dérivés amino-amides.

- **Protocole d'anesthésie dentaire instauré par le Centre Français des Porphyries.**

  Articaine adrénalinée (Alphacaine®, Articadent®, Bucanest®, Bupiforan®, Bupivacaine®, Deltazine®, Marcaine®, Primacaine®, Septanest®, Ubistésin®)

  ⇒ Porphyrie cutanée

Contrôle urinaire dans les 8 jours suivants (envoi au CFP)

⇒ Porphyrie hépatiques aigües :

1. porteur sain ou patient en rémission lonque

Contrôle urinaire le lendemain (échantillons des urines du matin, envoi au CFP).

2. patient chronique (crises aigües récurrentes)

A réaliser après discussion avec un médecin du CFP. (porphyrie.net)

- **Les anesthésiques de contact**

Les anesthésiques de contact utilisés par le chirurgien dentiste sont tous à base de lidocaïne, qui est porphyrinogénique. Ils ne sont donc pas utilisés chez les patients porphyriques.

II. L'anesthésie générale (4, 17, 33)

L'indication en première intention d'une anesthésie locale ou loco-régionale est préférable. Cependant des soins sous anesthésie générale peuvent s'avérer nécessaires.

Si le sommeil est un état physiologique d'inconscience où l'individu réagit aux stimuli externes, l'anesthésie générale est un état pathologique d'inconscience : soit l'anesthésie est légère et l'individu bien qu'inconscient réagit aux stimuli, soit l'anesthésie est à un stade plus profond et l'individu ne réagit pas.

L'action des drogues menant à cet état est réversible, contrôlable, prévisible dans des limites raisonnables et leurs effets secondaires doivent être les plus minimes possibles.

L'anesthésie générale est induite et entretenue de façon : soit intraveineuse (le plus souvent), soit respiratoire (anesthésiques volatiles halogénés), soit intramusculaire, soit rectale.

L'anesthésie intraveineuse associe :

- un hypnotique (le penthotal, le propofol, l'étomidate étant les plus utilisés)
- un morphinique
- un curare lorsque c'est indispensable
- une benzodiazépine (Midazolam)

- Le propofol (2.5 mg /kg) par voie IV (7)

C'est le plus récent des agents hypnotiques. L'endormissement est rapide et la durée d'action courte. C'est un hypnotique de choix pour la chirurgie ambulatoire à cause de sa rapidité d'élimination. Il n'est pas contre indiqué dans le cas de patients porphyriques.

Le propofol est utilisable sans restrictions dans toutes les porphyries hépatiques asymptomatiques. Il peut être injecté en bolus pour l'induction et l'entretien d'anesthésies et perfusé en continu pour des anesthésies de courte et moyenne durées.

Dans le doute sur l'innocuité totale du propofol dans les porphyries hépatiques symptomatiques la préférence doit être donnée à une neuroleptanalgésie, aux benzodiazépines et aux curares, chaque fois qu'il existe une suspicion fondée de crise porphyrique. Si le propofol doit être utilisé, les moyens de traitement d'une crise par l'hématine doivent être rapidement disponibles. Dans tous les cas, il est indispensable de doser les porphyrines et leurs précurseurs avant et après l'intervention. Les conditions de recueil des urines sont à respecter strictement : prélèvement stérile, pas d'exposition à une température élevée et à la lumière.

- L'étomidate (0.2 mg /kg) par voie IV

L'étomidate potentialise les effets inhibiteurs de l'acide gammaaminobutyrique sur le système nerveux central mais est moins puissant que les benzodiazépines ou les barbituriques. L'induction est rapide et brève. Il n'y a pas d'effet analgésique.

Il doit être contre indiqué chez tous les patients porphyriques.

- La kétamine (1-2 mg/kg) par voie IV.

La kétamine devrait toujours être contre-indiquée de principe chez le patient porphirique. Eventuellement, la kétamine peut constituer un médicament d'appoint dans les seules situations où d'autres hypnotiques ne peuvent être utilisés, et uniquement dans les porphyries asymptomatiques. (3, 32)

- Les anesthésiques volatiles halogénés

Ils regroupent les gaz tels que l'halothane, l'enflurane. Ils sont contre indiqués chez le porphyrique.

Il n'existe qu'un travail expérimental fondé sur le rat sensibilisé au DDC. D'après les résultats, l'enflurane est porphyrinogénique et l'halothane ne l'est pas. En effet ce dernier a

été utilisé sans problème particulier dans de nombreux cas de porphyrie aigüe intermittente en rémission et est aussi largement employé dans les porphyries variegata par Moore et Disler. En revanche, l'halotane a été mis en cause deux fois en clinique humaine. Cette contradiction incite à éviter si possible son administration, bien qu'il soit sûrement peu dangereux chez les porphyriques asymptomatiques. L'enflurane est classiquement déconseillé sans données cliniques et aucune information n'est encore disponible sur l'isoflurane.

Avant toute intervention sous anesthésie générale chez les patients atteints de porphyrie hépatique, il faudra prévoir :

- des examens préopératoires aussi complets que possible, ils devront comprendre un dosage de l'excrétion des porphyrines urinaires afin de pouvoir éliminer une poussée aigüe qui amènerait à reculer la date de l'intervention, sauf urgence.
- L'administration de sérum glucosé avant, pendant et après l'intervention (il permet de réduire l'excrétion des porphyrines et de leurs précurseurs).
- La préparation du malade devra être soigneusement entreprise et sera placée sous la responsabilité de l'anesthésiste-réanimateur.
- Il convient également d'insister sur la préparation psychologique de ces malades au psychisme particulier. (5)

PRODUITS AUTORISES	PRODUITS INTERDITS
Alfentanil	Articaïne
Aptocaïne	Bupivacaïne *(autres indications)*
Atracurium	Clométhiazole
Bupivacaïne (*péridurale exclusivement*)	Dextromoramide
Chlorpromazine	Diazépam
Dropéridol	Enflurane
Fentanyl	Etidocaïne
Flunitrazépam	Etomidate
Lévomépromazine	Halothane
Midazolam	Kétamine
Morphine	Lidocaïne
Norcuron	Pentazocine
Pancuronium	Bupivacaïne
Péthidine	Ropivacaïne
Phénopéridine	Tétracaïne
Procaïne	Penthotal
Propofol	
Rocuronium (bromure)	
Butacaïne	

Tableau 11 : Liste des produits interdits et autorisés en anesthésie générale (15)

III. La sédation consciente

Par définition la sédation consciente permet au patient de tolérer les procédures douloureuses mais tout en étant conscient de son entourage.

Il n'a pas une puissance suffisante pour entraîner une anesthésie à lui seul, mais il potentialise tous les analgésiques centraux et les hypnotiques.

Le protoxyde d'azote possède une bonne propriété analgésique, une action hypnotique faible et aucune propriété myorelaxante. Ses inconvénients sont représentés par l'augmentation du débit cardiaque, un effet inotrope négatif et une augmentation des résistances vasculaires

périphériques. Il a de plus des propriétés émétiques. En pratique clinique, le protoxyde d'azote est associé à un autre anesthésique par inhalation. Les effets analgésiques du protoxyde d'azote et les effets hypnotiques des anesthésiques halogénés se complètent bien.
Le protoxyde d'azote est commercialisé sous le nom de KALINOX® (mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène). Il est indiqué dans la potentialisation des agents anesthésiques et analgésiques, ainsi qu'en complément des anesthésies locales ou loco-régionales
Le protoxyde d'azote sera utilisé pour réduire l'anxiété du patient porphyrique. Il est en effet considéré comme une substance non porphyrinogénique. (11, 35).
D'après Harrison (32) et Moore (41) le protoxyde d'azote (en supplément d'un autre gaz) est sans conséquence.

E. Soins dentaires et porphyries hépatiques

Dans la pratique odontologique, le patient atteint de porphyrie hépatique ne présente pas de risque lors des soins chirurgicaux, conservateurs et prothétiques. Il n'est donc pas nécessaire de prendre des précautions particulières mais de considérer ce patient avec les mêmes risques qu'un patient sain.

I. Les soins chirurgicaux

Des troubles de la coagulation (agrégation plaquettaire...) peuvent se retrouver chez les patients porphyriques sous traitement avec du Normosang®, qui est un traitement spécifique des crises de porphyrie aigüe. (29, 30)

II. Les soins conservateurs

Il faudra éviter d'utiliser des substances porphyrinogéniques comme l'eucalyptol, utilisé pour les soins endodontiques car cette substance est porphyrinogénique.

Il faut aussi noter que l'on retrouve de la procaïne dans des préparations d'usage local en odontostomatologie comme le Pulpéryl® (4.10 g pour 100 mL de solution), utilisé pour faciliter le traitement canalaire par la suite. (27)

III.Les soins prothétiques

Un cas clinique rare a été rapporté par Downey (1993), où le cuivre serait responsable de l'induction d'une crise de porphyrie. En effet des courants galvaniques endobuccaux se seraient développés entre des amalgames de cuivre et des prothèses fixées en alliage Or-Palladium. Les piles locales auraient accéléré la corrosion des amalgames, donc l'ingestion des sels métalliques et plus particulièrement de cuivre. Il est donc recommandé au patient d'éviter les métaux lourds et les alliages contenant de l'aluminium, du cuivre et du mercure (40)

La privation involontaire d'aliments occasionnée par une fonction masticatrice réduite est un des éléments favorisant voir déclenchant la survenue d'une crise. L'odonto-stomatologiste soulagera la douleur qui interfère avec la fonction masticatrice ou réhabilitera l'appareil manducateur par de la prothèse fixée ou amovible. Son rôle est donc de maintenir une mastication correcte.

CONCLUSION

La symptomatologie des porphyries se réduit, donc, sur le plan clinique à deux symptômes :

- Le premier constitué par l'association, plus ou moins complète selon les poussées, d'épisodes aigus, abdominaux, neurologiques et psychiques. C'est le cas de la porphyrie aigüe intermittente, de la coproporphyrie et de la porphyrie variegata.
- Le second constitué par des manifestations d'une photosensibilité cutanée. C'est le cas de la porphyrie cutanée, de la porphyrie érythropoiétique et de la protoporphyrie érythropoiétique.

Même si les porphyries sont des maladies rares, tout odonto-stomatologiste peut-être amené à prendre en charge un sujet atteint de cette affection. Le type et la sévérité de la porphyrie doivent être précisés. En dehors de la porphyrie hépatique aigüe, cette prise en charge ne pose pas de problème majeur. Il faut cependant préciser que pour les patients atteints de porphyries cutanées, il est important d'éviter tout traumatismes au niveau des tissus muqueux et de les protéger de l'exposition à la lumière U.V.
Ainsi, il est important de reconnaître le profil du patient porphyrique hépatique, d'adopter les précautions nécessaires, au cabinet ou au bloc opératoire, pour éviter la survenue d'une crise.

Notre but, à travers ce travail, est de sensibiliser les lecteurs à une maladie rare, mais dont les crises peuvent nous placer dans une situation délicate si elles apparaissent au cabinet dentaire. Nous nous sommes concentrés sur ce qui, nous intéresse le plus, à savoir ce qu'il faut faire pour prendre en charge un patient porphyrique que ce soit au niveau de l'anesthésie (locale et générale), des prescriptions, de l'utilisation de certains matériaux, des soins dentaires urgents ou non, afin d'éviter le plus possible le déclenchement d'une crise.
Mais aussi, notre travail a voulu donner la conduite à tenir en cas de survenue de celle-ci menaçant le pronostic vital, afin d'adopter les bons gestes face à une telle situation.

Pour conclure, nous pourrions dire simplement que la connaissance de ces affections et la vigilance des thérapeutes doivent permettre d'éviter l'apparition des troubles cliniques.
« **Primum non nocere** » (d'abord ne pas nuire) prend donc ici toute sa valeur.

Annexe 1

MEDICAMENTS ET PORPHYRIES HEPATIQUES
(Liste alphabétique – Edition 2007)
Centre Français des Porphyries

DROGUES AUTORISÉES		DROGUES INTERDITES	
AC.	LAMOTRIGINE	AC. MEFENAMIQUE	MOCLOBEMIDE
ACETYLSALICYLIQUE	LANSOPRAZOLE	AC. NALIDIXIQUE	NIFEDIPINE
AC. CLAVULANIQUE	LATAMOXEF	AC. PIPEMIDIQUE	NITRAZEPAM
AC. FUSIDIQUE	LEVODOPA	AC. PIROMIDIQUE	NITRENDIPINE
AC. NIFLUMIQUE	LEVOMEPROMAZINE	ACITRETINE	NIZATIDINE
AC. OXOLINIQUE	LEVOTHYROXINE	ADRAFINIL	NORAMIDOPYRINE
AC. TIAPROFENIQUE	LISINOPRIL	ALCOOL	NORDAZEPAM
AC. TIENILIQUE	LISURIDE	ALIZAPRIDE	***OESTROGENES***
AC. TRANEXAMIQUE	LOPERAMIDE	ALLOPURINOL	***OESTRO-***
ACAMPROSATE	LORATADINE	ALMINOPROFENE	***PROGESTATIFS***
ACEBUTOLOL	LORAZEPAM	ALPRAZOLAM	ORNIDAZOLE
ACETAZOLAMIDE	LOSARTAN	ALVERINE	OXETORONE
ACICLOVIR	MAPROTILINE	AMBROXOL	OYYBUTYNIME
ACTH	MECLOFENOXATE	AMIDOPYRINE	PARACETAMOL*
ADRENALINE	MELATONINE	AMINEPTINE	PENTAMIDINE
ALFENTANIL	MEQUITAZINE	AMINOGLUTHETIMIDE	PENTAZOCINE
ALFUZOSINE	METFORMINE	AMIODARONE	PENTOXIFYLLINE
ALIMEMAZINE	METHOTREXATE	AMISULPRIDE	PHENACETINE
AMFEPRAMONE	METOCLOPRAMIDE	AMOBARBITAL	PHENAZONE
AMILORIDE	METOPIMAZINE	***ANDROGENES***	PHENOBARBITAL.
AMITRIPTYLINE	METOPROLOL	ARTICAINE	PHENYLBUTAZONE
AMLODIPINE	MIDAZOLAM	ASTEMIZOLE	PHENYTOINE
AMOXAPINE	MINAPRINE	BACLOFENE	PIPAMPERONE
AMOXICILLINE	MINOCYCLINE	BARBITURIQUES	PIRIBEDIL
AMPHOTERICINE B	MINOXIOIL	BENFLUOREX	PRAVASTATINE
APTOCAINE	MISOPROSTOL	BENZBROMARONE	PRAZEPAM
ATENOLOL	MITOMYCINE	BENZYLTHIOURACILE	PRILOCAINE
ATRACURIUM	MOLSIDOMINE	BEPRIDIL	PRIMIDONE
ATROPINE	MORPHINE	BETAHISTINE	PROBENECIDE
AZATHIOPRINE	MOXISYLYTE	BIPERIDENE	PROGABIDE
BENAZEPRIL	NAFTAZONE	BISOPROLOL	***PROGESTATIFS***
BENSERAZIDE	NAFTIDROFURYL	BROMOCRIPTINE	PROGUANIL
BETA-ALANINE	NALBUPHINE	BUPIVACAINE	PROPAFENONE
BETAXOLOL	NALOXONE	BUSPIRONE	PROPANTHELINE
BEZAFIBRATE	NAPROXENE	CAPTOPRIL	PYRAZINAMIDE
BLEOMYCINE	NEFOPAM	CARBAMAZEPINE	PYRROCAINE
BROMAZEPAM	NETILMICINE	CEFACLOR	QUINAPRIL
BROMURE	NIAPRAZINE	CEFPODOXIME	***QUININE + dérivés***
BUFLOMEDIL	NICARDIPINE	CEFUROXIME	RAMIPRIL
BUPRENORPHINE	NICERGOLINE	CHLORAMPHENICOL	RANITIDINE
BUTACAINE	NICORANDIL	CHLORMEZANONE	RILMENIDINE
BUTYLHYOSCINE	NIFUROXAZIDE	CHLOROQUINE	ROXITHROMYCINE
CARBIMAZOLE	NILUTAMIDE	CIBENZOLINE	SERTRALINE
CARPIPRAMINE	NITROPRUSSIATE	CICLETANINE	SIMVASTATINE
CEFIXIME	NORADRENALINE	CIPROFIBRATE	SOTALOL
CEFOTAXIME	NORFLOXACINE	CLINDAMYCINE	SPIRONOLACTONE
CEFTAZIDIME	NYSTATINE	CLOBAZAM	***SUCCINIMIDES***
CEFTRIAXONE	OFLOXACINE	CLOFIBRATE	***SULFAMIDES***
CELIPROLOL	OMEPRAZOLE	CLOMETHIAZOLE	SULPIRIDE

CETIRIZINE
CHLORAL HYDRATE
CHLORDIAZEPOXIDE
CHLORPROMAZINE
CICLOSPORINE
CILAZAPRIL
CIMETIDINE
CIPROFLOXACINE
CISAPRIDE
CITALOPRAM
CLARITHROMYCINE
CLIDINIUM
CLOBENZOREX
CLOMIPRAMINE
CLONAZEPAM
CLOZAPINE
CODEINE
COLISTINE
CORTICOIDES
CORTIVAZOL
CYAMEMAZINE
CYPROHEPTADINE
DESLANOSIDE
DEXCHLORPHENIRAMINE
DIACERHEINE
DIAZOXIDE
DIBEKACINE
DICLOFENAC
DIFLUNISAL
DIGITOXINE
DIGOXINE
DILTIAZEM
DIPHENHYDRAMINE
DIPHENOXYLATE
DIPYRIDAMOLE
DOBUTAMINE
DOMPERIDONE
DOXORUBICINE
DOXYCYCLINE
DOXYLAMINE
DROPERIDOL
EDTA
ENOXACINE
ESTAZOLAM
ETHAMBUTOL
ETHER
ETIDRONATE
FELODIPINE
FENTANYL
FER (*)
FINASTERIDE
FLECAINIDE
FLUCYTOSINE
FLUMAZENIL
FLUNITRAZEPAM
FLUOROURACILE
FLUOXETINE
FLUPHENAZINE
FLUTAMIDE
FOSFOMYCINE
ONDANSETRON
OXATOMIDE
OXAZEPAM
OXYBATE DE SODIUM
OXYBUPROCAINE
OXYTOCINE
PANCURONIUM
PAROXETINE
PEFLOXACINE
PENICILLAMINE
PENICILLINE
PERHEXILINE
PERINDOPRIL
PERPHENAZINE
PETHIDINE
PHENOPERIDINE
PHLOROGLUCINOL
PINAVERIUM
PIPOTIAZINE
PIRACETAM
PIRETANIDE
PIROXICAM
PIVAMPICILLINE
PIZOTIFENE
PRAZOSINE
PRIFINIUM
PRISTINAMYCINE
PROBUCOL
PROCAINE
PRODUITS DE CONTRASTE
PROMETHAZINE
PROPERICIAZINE
PROPOFOL
PROPRANOLOL
PROXYMETACAINE
PYGEUM AFRICANUM
PYRIMETHAMINE
RESERPINE
RIFAMPICINE
ROCURONIUM (BROMURE)
SALBUTAMOL
SELEGILINE
SENNOSIDE
SERENOA REPENS
SUFENTANIL
SULBUTIAMINE
SULINDAC
TEICOPLANINE
TENOXICAM
TERBUTALINE
TERFENADINE
TETRACAINE
THIOCOLCHICOSIDE
THIOPROPERAZINE
TIANEPTINE
TIMOLOL
CLOMIFENE
CLONIDINE
CLORAZEPATE
CLOTIAZEPAM
CYCLOPHOSPHAMIDE
CYPROTERONE
DANAZOL
DAPSONE
DENORAL®
DEXFENFLURAMINE
DEXTROMORAMIDE
DEXTROPROPOXYPHENE
DIAZEPAM
DIHYDRALAZINE
DIMENHYDRINATE
DISOPYRAMIDE
DOSULEPINE
DOXEPINE
ECONAZOLE
ENALAPRIL
ENFLURANE
***ERGOTAMINE** + dérivés*
ERYTHROMYCINE
ETAMSYLATE
ETHENZAMIDE
ETHOSUXIMIDE
ETIDOCAINE
ETIFOXINE
ETOMIDATE
FAMOTIDINE
FENFLURAMINE
FENOFIBRATE
FENOPROFENE
FENOVERINE
FENSPIRIDE
FLAVOXATE
FLOCTAFENINE
FLUCONAZOLE
FLUMEQUINE
FLUNARIZINE
FLURBIPROFENE
FLUVOXAMINE
GABAPENTINE
GEMFIBROZJL
GLIBENCLAMIDE
GRISEOFULVINE
HALOFANTRINE
HALOTHANE
HYDANTOINES
HYDRALAZINE
HYDROXYZINE
IBUPROFENE
IFOSFAMIDE
IMAO
ISONIAZIDE
ISRADIPINE
KETAMINE
KETOCONAZOLE
LIDOCAINE
LINCOMYCINE
SULTOPRIDE
SUMATRIPTAN
TAMOXIFENE
TEMAZEPAM
TERSINAFINE
TETRAZEPAM
THEOPHYLLINE
THIORIDAZINE
TIADENOL
TIAPRIDE
TIOLOPIDINE
TILBROQUINOL
TILIQUINOL
TINIDAZOLE
TOLBUTAMIDE
TOLOXATONE
TRAMADOL
TRAZODONE
TRIAZOLAM
TRIMETHADIONE
TRIMIPRAMINE
TRITOQUALINE
URAPIDIL
VALPROATE DE SODIUM
VALPROMIDE
VERALIPRIDE
VIGABATRIN
VILOXAZINE
VINBURNINE
ZOLPIDE

FOSINOPRIL	TOCOPHEROL	LOFLAZEPATE	
FUROSEMIDE	(ALPHA)	LOPRAZOLAM	
GALLAMINE	TRIAMTERENE	LOXAPINE	
GANCICLOVIR	TRIHEXYPHENIDYLE	MEBEVERINE	
GENTAMICINE	TRIMEBUTINE	MEDIFOXAFAINE	
GLUCAGON	TRIMETAZIDINE	MEFLOQUINE	
GRANISETRON	TRINITRINE	MEPHENESINE	
GUANETHIDINE	TROPATEPINE	MEPIVACAINE	
GUANFACINE	***VACCINS***	MEPROBAMATE	
HALOPERIDOL	VANCOMYCINE	MESNA	
HEPARINE	VECURONIUM	METHOCARBAMOL	
HEPTAMINOL	(BROMURE)	METHYLDOPA	
HYDROCHLOROTHIAZIDE	VERAPAMIL	METHYLERGOMEIrRINE	
IMIPRAMINE	VINBLASTINE	METRONIDAZOLE	
INDOMETACINE	***VITAMINES***	MEXILETINE	
INDORAMINE	YOHIMBINE	MIANSERINE	
INSULINE	ZOPICLONE	MICONAZOLE	
ISOSORBIDE			
JOSAMYCINE			
KETOPROFENE			
KETOTIFENE			
LABETALOL			

En *italique* : classe médicamenteuse.

En bleu : médicaments autorisés utilisés en odonto-stomatologie.

En rouge : médicaments interdits utilisés en odonto-stomatologie.

* Le paracétamol par voie orale peut être utilisé à dose modérée (moins de 3 grammes par jour) et pour une durée limitée (maximum 8 jours), chez un porteur ou un patient en rémission, mais la forme injectable (hôpital seulement) est à proscrire formellement.

Annexe 2

D'après Moore et Mc Coll

A. Drugs Unsafe For Use in Acute Porphyria

A:
Alcuronium
Allyloxy-3-Methyl Benzamide
Alphaxalone:Alphadolone
Alprazolam
Aluminium Preparations
Aminoglutethimide
Amidopyrine
Amiodarone
Amitriptyline
Amphetamines
Amylobarbitone
Antipyrine
Apronalide
Auranofin
Azapropazone
B:
Barbiturates
Bemegride
Bendrofluazide
Benoxaprofen
Bromocriptine
Busulphan
C:
Captopril
Carbamazepine
Carbromal
Carisoprodol
Cefuroxime
Dihydroergotamine
Diltiazem
Dimenhydrinate
Diphenhydramine
Dipyrone
Dixyeazine
Doxycycline
Drotaverine
Dydrogesterone
E:
Enflurane
Ergot compounds
Ergotamine maleate
Erytrhromycin
Ethamsylate
Ethanol
Ethclhorvynol
Ethinamate
Ethionamide
Ethosuximide
Ethotoin
Etidocaine
Etomidate
F:
Flucloxacillin
Flufenamic Acid
Flunitrazepam
Flurazepam
Fluroxene
M:
Mefenamic Acid
Megestrol Acetate
Mephenezin
Mepivacaine
Meprobamate
Mercaptopurine
Mercury Compounds
Mestranol
Methamphetamine
Methohexitone
Methotrexate
Methoxyflurane
Methsuximide
Methyl Dopa
Methyl Sulphonal
Methylprylone
Metoclopramide
Metronidazole
Metyrapone
Miconazole
Minoxidil
N:
Nalidixic Acid
Nifedipine
Nikethamide
Nitrazepam
Nitrofurantoin
Norethynodrel
Pivampicillin
Prazepam
Prenylamine
Prilocaine
Primidone
Probenecid
Progesterone
Promethazine
Propanidid
Pyrazinamide
Pyrrrocaine
Q:
Quinalbarbitone
R:
Rifampicin
S:
Sodium Aurothiomalate
Sodium Oxybate
Sodium Valproate
Spiranolactone
Stanozolol
Succinimides
Sulphadimidine
Sulphasalazine
Sulphinpyrazone
Sulthiame
T:
Tamoxifen
Terfenadine

Cephalexin
Cephalosporins
Cephradine
Chlorambucil
Chlaramphenicol
Chlodiazepoxide
Chrmezanone
Chloroform
Chlorpropamide
Chlozoxazone
Cimetidine
Cinnarizine
Clemastine
Clobazam
Clomipramine
Clonazepam
Clonidine HCL
Clorazepate
D:
Danazol
Dapsone
Dextropropoxyphene
Diazepam
Dichloralphenazone
Diclofenac Na
Diethylpropion
Frusemide
G:
Glutethimide
Glymidine
Gramicidin
Griseofulvin
Guaiphenesin
H:
Halothane
Hydantoins
Hydralazine
Hydrochlorothiazide
Hydroxyzine
Hyoscine Butylbromide
I:
Imipramine
Iproniazid
Isometheptene Mucate
Isoniazid
Isopropyl Antipyrine
L:
Lignocaine
Lofepramine
Loprazolam
Lysuride Maleate
Nortriptyline
Novobiocin
O:
Oral Contraceptives
Orphenadrine
Oxanamide
Oxazepam
Oxycodone
Oxxymetazoline
Oxyphenbutazone
Oxytetracycline
P:
Paramethadione
Pargyline
Pentazocine
Pentylenetetrazol
Phenacetin
Phenelzine
Phenobarbitone
Phenoxybenzamide
Phensuximide
Phenylbutazone
Phenylhydrazine
Phenytoin
Piritramide
Piroxicam
Tetracyclines
Theophylline
Thiopentone Sodium
Thioridazine
Tilidate
Tolazamide
Tolbutamide
Tranylcypromine
Trazodone HCl
Triethoprim
Trimipramine
Troxidone
V:
Verapamil
Viloxazine HCl

Those in which there is conflicting experimental evidence of porphyrinogenicity-some positive-some negative.
Those have been associated with acute attacks of porphyria.

B. Drugs Thought to be Safe For Use in Acute Porphyria

A:
Acetaminophen
Acetazolamide
Acetylcholine
Acetylsalicylic Acid
Acyclovir
Adenosine Monophosphate
Adrenaline
Alclofenac
Allopurinol
Alpha Tocopheryl Acetate
Amethocaine
Amiloride
Aminocaproic Acid
Amoxycillin
Amphoteicin
Ampicillin
Ascorbic Acid
Aspirin
Atenolol
Atropine
Azathioprine
B:
Beclomethasone
Beta-carotene
Biguanides
Bromazepam
Bumetanide
Bupivacaine
Buprenorphine

D:
Danthron
Demerol
Desferrioxamie
Dexamethasone
Dextromoramide
Diamorphine
Diazoxide
Dicyclomine HCl
Diflunisal
Digoxin
Dihydrocodeine
Dimercaprol
Dimethicone
Diphenoxylate HCl
Disopyramide
Domperidone
Dothiepin HCl
Doxorubicin HCl
Droperidol
E:
Ethacrynic Acid
Ethambutol
Ethinyl Oestradiol
Ethoheptazine Citrate
F:
Fenbrufen
Fenoprofen
Fentanyl
Flucytosine

L:
Labetalol
L.H.R.H
Liquorice
Lithium Salts
Loperamide
Lorazepam
M:
Magnesium Sulphate
Mebendazole
Meclozine
Melphalan
Mequitazine
Metformin
Methadone
Methotrimeprazine
Methylphenidate
Methyluracil
Metipropranolol
Metoprolol
Mianserin
Midazolam
Minaxolone
Morphine
N:
Nadolol
Naftidrofuryl Oxalate
Naproxen Sodium
Natamycin
Nefopam HCl

Prochlorperazine
Proguanil Hcl
Promazine
Propantheline Br
Propofol
Propanolol
Propylthiouracil
Proxymetacaine
Pseudoephedrine HCl
Pyridoxine
Pyrimethamine
Q:
Quinine
R:
Ranitidine
Reserpine
Resorcinol
S:
Salbutamol
Senna
Sodium Bromide
Sodium Ca Edta
Sodium Fusidate
Streptomycin
Sulindac
Sulfadoxine
Suxamethinium
T:
Talampicillin
Temazepam

Buserelin
Butacaine
C:
Canthaxanthin
Carbimazole
Chloral Hydrate
Chlormethiazole
Chlooquine
Chlorothiazide
Chlorpheniramine
Chlorpromazine
Cisplatin
Clofibrate
Clomiphene Citrate
Cloxacillin
Cocaine
Co-Codamol
Codeine Phosphate
Colchicine
Corticosteroids
Corticotrophin *Acth*
Co-Trimoxazole
Coumarins
Cyclizine
Cyclopropane
Cyproterone Acetate
Flurbiprofen
Folic Acid
F.S.H
G:
Gentamicin
Glafenine
Glipizide
Glucagon
Glyceryl Trinitrate
Guanethidine
H:
Haem Arginate
Heparin
Hexamine
Hydrocortisone
I:
Ibuprofen
Indomethacin
Insulin
Iron
K:
Ketamine
Ketoprofen
Ketotifen
Neostigmine
Nitrous Oxide
O:
Oxybuprocaine
Oxyphenbutazone
Oxytocin
P:
Pancuronium Bromide
Paracetamol
Paraldehyde
Penicillamine
Penicillin
Pentolinium
Pethidine
Phenformin
Phenoperidine
Phentolamine Mesylate
Pipothiazine Palmitate
Pirbuterol
Pirenzepine
Prazosin
Prednisolone
Primaquine
Probucol
Procaine
Tetracaine
Tetracyclines
Thiouracils
Thyroxine
Tiaprofenic Acid
Timolol Maleate
Tolazoline
Tranexamic Acid
Triamterene
Triazolam
Trichlomethiazide
Trifluoperazine
Tripelennamine
Tubocurarine
V:
Vincristine
W:
Warfarin sodium
Z:
Zinc Preparations (Topical)

Drugs has had conflicting evidence of experimental porphyrinogenicity. Occasionally positive, but mainly negative-noneof the drugs in this entire have been associated with human porphyric attcks.

Annexe 3

D'après Nordmann

Médicaments et porphyries hépatiques (liste alphabétique)

Drogues autorisées

Acébutolol	Dexclhorphéniramine	Lévomépromazine	Péthidine
Acétazolamide			
Aciclovir	Diazoxide	Lisinopril	Phénopéridine
Ac. Acétylsalicylique	Dibékacine	Lopéramide	Phloroglucinol
Ac. Clavulanique	Diclofénac	Loratadine	Pinavérium
Ac. Fusidique	Dicoumarol	Lorazépam	Pipotiazine
Ac. Niflumique	Digitoxine	Maprotiline	Piracétam
Ac. Oxolinique	Digoxine	Méclofénoxate	Piroxicam
Ac. Tiaprofénique	Diltiazem	Méfloquine	Pivampicilline
Ac. Tiénilique	Diphénhydramine	Méquitazine	Pizotifène
Ac. Tranéxamique	Diphénoxylate	Metformine	Prazosine
ACTH	Dipyridamole	Méthotréxate	Prifinium
Adrénaline	Dompéridone	Métoclopramide	Probucol
Alfentanyl	Doxorubicine	Métopimazine	Procainamide
Alfuzosine	Doxycycline	Métoprolol	Procaine
Alimemazine	Doxylamine	Midazolam	Prométhazine
Amfepramone	Dropéridol	Minaprine	Propanidide
Amiloride	EDTA	Minocycline	Propériciazine
Amitriptyline	Estazolam	Minoxidil	Propofol
Amoxapine	Ethambutol	Misoprostol	Propoxyphène
Amoxicilline	Ether	Molsidomine	Propanolol
Amphotéricine B	Etidronate	Morphine	Proxymétacaine
Aténolol	Etybenzatropine	Moxisylute	Réserpine
Atracurium	Fentanyl	Naftazone	Rifampicine
Atropine	Fer	Naftidrofuryl	Salbutamol
Azathioprine	Flécainide	Naloxone	Sennoside
Béta-alanine	Flucytosine	Naproxène	Succinylcholine
Betaxolol	Flumazénil	Néfopam	Sulbutiamine
Bleomycine	Flunitrazépam	Nétilmicine	Sulindac
Bromazépam	Fluorouracile	Nicardipine	Teicoplanine

Drogues interdites

Ac. méfénamique	Danazol	Kétoconazole	Pravastatine
Ac. nalidixique	Dapsone	Lidocaine	Prazépam
Ac. pipémidique	Dexfenfluramine	Loflazépate	Prenylamine
Ac. piromidique	Dextromoramide	Loprazolam	Prilocaine
Alcool	Dextropropoxyphène	Loxapine	Primidone
Alcuronimum	Diazépam	Mébévérine	Probénécide
Alfadolone	Dihydralazine	Mébubarbital	Progabide
Alfaxolone	Dimenhydrinate	Médifoxamine	*Progestatifs*
Allopurinol	Disopyramide	Méphénésine	Propafénone
Alpidem	Dosulépine	Mépivacaine	Propanthéline
Alprazolam	Econazole	Méprobamate	Pyrazinamide
Alvérine	Enalapril	Métapramine	Pyrrocaine
Amidopyrine	Enflurane	Méthyldopa	Quinapril
Amineptine	*Ergotamine + dérivés*	Méthylergométrine	*Quinine + dérivés*
Amiodarone	Erythromycine	Méthyprylone	Ranitidine
Amobarbital	Etamsylate	Métronidazole	Rilménidine
Androgènes	Ethenzamide	Mexilétine	Roxithromycine
Articaine	Ethosuximide	Miansérine	Sécobarbital
Astémizole	Etidocaine	Miconazole	Simvastatine
Baclofène	Etomidate	Nifédipine	Spironolactone
Barbituriques	Famotidine	Nitrazépam	*Succinimides*
Benzbromarone	Fénofibrate	Nizatidine	*Sulfamides*
Benzylthiouracile	Fénoprofène	Noramydopyrine	Sulfinpyrazone
Bépridil	Fénovérine	Nordazépam	Sulpiride
Bétahistine	Fipexide	*Estroprogestatifs*	Sultopride
Bromocriptine	Floctafénine	Estrogènes	Tamoxifène
Bupivacaine	Fluconazole	Ondansetron	Tétrazépam
Buspirone	Fluméquine	Ornidazole	Théophylline
Busulfan	Flunarizine	Oxybutyrine	Tiapride

Bromure	Fluoxétine	Nicergoline	Terbutaline	Captopril	Flurbiprofène	Paracétamol	Ticlopidine
Buflomédil	Fluphénazine	Nifuroxazide	Terfénadine	Carbamazépine	Fluvoxamine	Pargyline	Tilbroquinol
Buprenorphine	Furosémide	Nilutamide	Tétracaine	Carisoprodol	Gemfibrozil	Pentamidine	Tiliquinol
Butacaine	Gallamine	Nitroprussiate	Thiocolchicoside	Chloramphénicol	Glutéthimide	Pentazocine	Tinidazole
Butylhyoscine	Gentamicine	Noradrénaline	Thiopropérazine	Chlormézanome	Griséofulvine	Pentoxifylline	Tolbutamide
Carpipramine	Glafénine	Norfloxacine	Thyroxine	Chloroquine	Halofantrine	Phénacétine	Trazodone
Cetirizine	Glucagon	Nystatine	Tianeptine	Cibenzoline	Halothane	Phénazone	Triazolam
Chloral hydrate	Guanéthidine	Ofloxacine	Timolol	Ciprofibrate	Hexapropymate	Phénobarbital	Triméthadione
Chlordiazépoxide	Guanfacine	Oméprazole	Triamtèréne	Clobazam	Hydroxyzine	Phénoxybenzamine	Trimipramine
Chlorprocaine	Halopéridol	Organon	Trihexyphénidyle	Clofibrate	*Hydantoines*	Phénylbutazone	Valproate de sodium
Chlorpromazine	Héparine	Oxazépam	Trimébutine	Clométacine	Hydralazine	Phénytoine	Valpromide
Cimétidine	Heptaminol	Oxybate de sodium	Trimétazidine	Clométhiazole	Ibuprofène	Pipampérone	Véralipride
Coprofloxacine	Hydrochlorothiazide	Oxybuprocaine	Trinitrine	Clomifène	*IMAO*	Pipébuzone	Vigabatrin
Clobenzorex	Imipramine	Oxyphenbutazone	Troléandomycine	Clonidine	Isoniazide	Piribedil	Viloxazine
Clomipramine	Indométacine	Oxytocine	Tubcuraruine	Clorazépate	Kétamine	Pirprofène	Zolpidem
Clonazépam	Insuline	Pancuronium	*Vaccins*	Clotiazépam			
Codeine	Isosorbide	Parapenzolate	Vécuronium (bromure)	Cyclophosphamide			
Corticoides	Josamycine	Péfloxacine	Vérapamil				
Cyamémazine	Kétoprofène	Pé nicilline	*Vitamine*				
Cyproheptadine	Kétotifène	Perhexiline	Zopiclone				
	Labétalol	Périndopril					

Classe médicamenteuse

BIBLIOGRAPHIE

1. AHMED I.

Chilhood Porphyrias.

Mayo. Clin. Proc., 2002, 77 (8), 825-836

2. ANDERSON K.E., SASSA S., BISHOP D.F.,

The metabolic basis of inherited disease,- 8th edn

New York: Mc Grawhill, 2001.- 1, 2991-3062

3. BLANLOEIL Y., DEYBACH J.CH., PORTIER D.

Anesthésie et porphyries hépatiques.

Ann. Fr. Anesh. Reanim., 1989, 8, 109-125

4. BLANLOEIL Y., DEYBACH J.C.

Propofol (Diprivan®) et hepatic porphyria.

Ann.. Fr. Aneasth. Reanim., 1989, 8 (5), 525

5. BORIOS BENETAH N.

Attitudes du chirurgien dentiste face aux porphyries.

Th : Chir. Dent. : Toulouse : 1986

6. BOULANGER.P, POLONOVSKI.J, BISERTE.G

Abrégés de Biochimie Médicale.- 3éme édition

Paris : Masson, 1997.-3 tome, 339p.

7. BOUISSOU M.

L'anesthésie réanimation en chirurgie plastique.

Page consultée le 22 janvier 2008. http://hopitalsaintlouis.org

8. BRAND B., BRAND C.U.

Hypertrichose.

Forum Med Suisse, 2001, 37, 908-911

9. BROWN G.J., WELBURY R.R.

The management of porphyria in dental practice.

British Dental Journal, 2002, 193 (3), 145-146

10. BROWN R.S., HAYS G.L., JEANSONNE M.J., LUSK S.S.

The management of a dental abscess in a patient with acute intermittent porphyria. A case report.

Oral Surg. Oral Med. Ora Pathol. , 1992, 73, 575-578

11. Centre Français des Porphyries

Les porphyries : définition et classification.

Page consultée le 18 octobre 2006. http://www.porphyrie.net

12 bis. Centre Français des Porphyries

Porphyries hépatiques aiguës : signes, diagnostic, traitement et prévention.

Page consultée le 18 octobre 2006. http://www.porphyrie.net

13. Centre Français des Porphyries

La porphyrie cutanée symptomatique.

Page consultée le 20 octobre 2006. http://www.porphyrie.net

14. Centre Français des Porphyries

La crise aiguë : conduite à tenir.

Page consultée le 25 octobre 2006. http://www.porphyrie.net

15. Centre Français des Porphyries

Anesthésie et porphyries hépatiques.

Pages consultée le 15 décembre 2007. http://www.porphyrie.net

16. CHRETIEN M.H.

Porphyriques et anesthésiques locaux.

Th : Chir. Dent. : Rennes : 1998

17. CONSOLO D., OUARDIRHI Y., WESSELS C.

Anesthésies obstétricales et porphyries.

Ann. Fr. Anaest. Reanim., 2005, 24 (4), 428-431

18. DENIS, Laetitia

Les porphyries : données actuelles et prise en charge en odonto-stomatologie.

Th : Chir Dent : Strasbourg 1 :2004

19. Dermatology Information System

Porphyria Cutanea tarda.

Page consultée le 03 décembre 2006. http://dermis.net

20. DEYBACH J.C.

Biosynthèse de l'hème et Porphyries Héréditaires.

Page consultée le 20 septembre 2008.

http://anpmcb.unice.fr/src/2005/87/ajaccio%2005/Deybach%202005.pdf

21. DEYBACH J.C

Porphyries hépatiques et Médicaments. (édition 2006-2007)

Centre Français des Porphyries- Hôpital louis Mourier 92701 Colombes Cedex

22. DEYBACH J.CH., DA SILVA V., PHUNG L.N

Le risque médicamenteux des porphyries hépatiques. Mise en place d'un modèle animal expérimental.

Le Presse Méd., 1987, 16, 68-71

23. DEYBACH J.C., PUY H., NORDMANN Y.

Porphyries hépatiques et Odonto-stomatologie.

Rev. Odontostomatol., 1998, 27, 155-163

24. FAYLE S.A., ROLLARD M.A

Congenital erythropoietic porphyria – Oral manifestations and dental treatment in chilhood: a case report.

Quintessence Int., 1994, 25 (8), 551-554

25. FOGIEL, Jean Michel

La prescription odonto-stomatologique et les porphyries hépatiques aiguës.- 30f

Th : Dentaire : Paris :1984

26. FRAOLINI-ROBREAU A.M.

Contribution à l'étude des bases moléculaires des porphyries hépatiques aiguës et de la protoporphyrie érythropoïétique.

Th : Biol. Cellulaire et Moléculaire : Paris : 2002

27. GAUDY J.F., ARRETO C.D.

Manuel d'analgésie en odontostomatologie.

Paris: Masson, 2005

28. GERARD J., SCHEEN A.J.

Les porphyries, une cause rare de crise douloureuse abdominale.

Rev. Med. Liège, 2004, 59, 5, 270-273

29. GIRAUD C., DEYBAC J.C., PUY H.

Hémine humaine dans le traitement des crises aiguës de porphyries hépatiques.

Dossier du CNHIM, 2002, 23, 1, 45-73

30. GIRAUD C., DEYBACH J.C, CALLANQUIN M.

Traitement des crises aiguës de porphyries hépatiques par l'hémine humaine.

J. Pharmacol. Clin., 1991, 10, 55-60

31. GOGLY B.

L'anesthésie dans les pathologies hépatiques.

Réal. Clin., 1991, 2 (1), 145-147

32. HARRISON G.G., MEISSNER P.N., HIFT R.J.

Anaesthesia for the porphyric patient.

Anaesthesia., 1993, 48, 417-421

33. JAMES M.F.P., HIFT R.J.

Porphyrias.

British Journal og Anaesthesia, 2000, 85, 146-153

34. KOOIJMAN M.M.D., BRAND H.S.

Oral aspects of porphyria.

Int. Dental. Journal, 2005, 55, 61-68

35. KUNITZ O., FRANK J.

Anaesthesiologic management of patients with acute porphyria.

Anaesthesist., 2001, 50, 957-969

36. LAMARCHE, François

Synthèse et Evaluation Biologique de Porphyrines-Polyamines en vue de leur application en Photothérapie Dynamique des Cancers.-212f

Th : Science : Limoges : 2004

37. LIP G.Y.H., McCOLL E.L.K., GOLDBERG A., MOORE M.R.

Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria.

BMJ., 1991, 302, 507

38. MAMAN L., LESCLOUS P., SMADJA L.

Les pathologies digestives et hépatiques. Incidence sur la pratique odonto-stomatologique.

Chir. Dent. Fr., 1992, 62, 29-39

39. McNEILL M.J, BENNET A.

Use of regional anaesthesia in patient with acute porphyria.

Br. J. Anaesth., 1990, 64 (3), 371-373

40. MOORE A.W 3rd, COKE J.M

Acute porphyric disorders.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod, 2000, 90 (3), 257-262

41. MOORE M.R., McCOLL K.E.L.

Therapy of the Acute Porphyrias.

Clin.biochem., 1989, 22, 181-188

42. NOEL L., FURON V., LEFEVRE B.

Porphyries hépatiques et chirurgie buccale. A propos d'un cas.

Médecine buccale Chirurgie buccale, 2005, 11 (2), 103-110

43. NORDMANN Y.

Porphyries et porphyrinuries.

Paris : techniques, Encycl. Med. Chir., Endocrinologie-Nutrition, 10-360-E-10, 1994.-14p

44. NORDMANN Y., FOGIEL J.M., DEYBACH J.C.

Porphyries hépatiques en odonto-stomatologie.

Actual Odontostomatol., 1988, 161, 183-190

45. NORDMANN Y., PUY H., DEYBACH JC.

Traitement des porphyries hépatiques aiguës en crise par l'hème arginate (Normosang®).

Med Chir Dig, 1995, 24, 167-169

46. PELLAT B., CORNEBISE C., DEYBACH J.CH.

Dangers thérapeutiques chez le patient porphyrique.

Inf. Dent., 1989, 33, 2967-2975

47. SAKSENA H.C., PANWAR R.B., RAJVANSHI P.

Alcohol and Indian porphyrics.

Postgrad. Med. J., 1991, 67 (791), 823-824

48. STYLIOS Vassili

Les porphyries : incidences et conduite à tenir en odontostomatologie.

Th : Chir. Dent. : Paris 5ème : 1996

49. SUZUKI A., ASOK., ARIYOSHI C.

Acute intermittent porphyria and epilepsy: safety of clonezepam.

Epilepsia., 1992, 33, 108

50. VIGUIER M.

Porphyries cutanées.

Pages consultées le 04 janvier 2007. http://therapeutique-dermatologique.org

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE 1

INTRODUCTION 4

1ERE PARTIE : GENERALITES 6

A. DEFINITION 7

B. BIOSYNTHESE DE L'HEME ET REGULATION (RAPPEL BIOCHIMIQUE) 8

I. Structure des porphyrines 8

II. Propriétés des porphyrines 9

III. Biosynthèse des porphyrines 9

1 Voie de la biosynthèse 10

2. Régulation quantitative de la biosynthèse 12

3. Lieu d'élimination des porphyrines 12

C. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES PORPHYRIES 13

I. Physiopathologie de l'excrétion des porphyrines 13

II. Les différentes méthodes de dosage dans les milieux biologiques 13

III. Principales anomalies biologiques dans les porphyries 14

1. La porphyrie aigüe intermittente 15

2. La coproporphyrie 16

3. La porphyrie variégata 16

4. La porphyrie cutanée 17

5. La porphyrie érythropoïétique congénitale 17

6. La protoporphyrie érythropoïétique 18

IV. Anomalies enzymatiques 18

V. Examens de biologie moléculaire 19

D. ASPECTS CLINIQUES DES PORPHYRIES 19

I. Les porphyries hépatiques 20

1. Les porphyries hépatiques aiguës 20

a) Description clinique 21

α) Le syndrome abdominal 22

β) Les troubles psychiatriques et/ou psychologiques 22

γ) Les troubles neurologiques 23

δ) La coloration des urines 24

ε) Les signes cutanés 24

ζ) Les signes d'accompagnements 24

b) Conduite à tenir en cas de crises aigües 25
2. Les porphyries cutanées 28
a) Classification 29
b) Les signes cutanés 30
c) Les facteurs prédisposants 33
d) Traitement 33
II. Les porphyries érythropoïétiques *35*
1. La porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC) 35
a) Description clinique 35
b) Traitement 36
2. La protoporphyrie érythropoïétique 37
a) Description clinique 38
b) Traitement 38
III. Les porphyries acquises *39*
E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 39
I. Des crises aiguës de porphyrie *39*
II. Etats pathologiques présentant une augmentation des porphyrines dans différents milieux biologiques *40*
2EME PARTIE : ATTITUDES DE L'ODONTOLOGISTE FACE AUX PATIENTS ATTEINTS DE PORPHYRIES HEPATIQUES 42
A. LE MECANISME D'INDUCTION D'UNE CRISE 43
B. CONDUITE A TENIR EN ODONTOSTOMATOLOGIE FACE AUX PORPHYRIES HEPATIQUES 44
I. Le patient connaît sa pathologie *45*
1.Les patients atteints de porphyrie hépatique aigüe 46
a) Les effets secondaires du traitement des porphyries hépatiques 46
b) La conduite à tenir face aux porphyries hépatiques 46
2. Les patients atteints de porphyrie hépatique cutanée 49
II. La pathologie du patient est méconnue *49*
C. PRESCRIPTION ET PORPHYRIE HEPATIQUE 50
I. Evaluation de la porphyrinogénicité des médicaments *50*
II. Les antalgiques *56*
1. Les antalgiques non morphiniques ou non opioïdes 56
a) Le paracétamol 56

b) Les AINS 56
2. Les antalgiques morphiniques ou opioïdes 58
a) Les opioides faibles dits agonistes purs 58
b) Les opioides mixtes dit agonistes- antagonistes de la morphine ou agonistes partiels 59
c) Les opioïdes forts agonistes purs 60
III. Les antibiotiques *61*
1. les β-lactamines 62
2. Les 5-nitro-imidazolés 63
3. Les macrolides vrais 64
4. Les macrolides apparentés 64
5. Les autres classes d'antibiotiques 65
IV. Les anti-inflammatoires *66*
1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens 66
a) Les salicylés 66
b) Les acides propioniques 66
c) Les fénamates 67
2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens 67
3. Les autres anti-inflammatoires 68
a) Les pyrazolés 68
b) les oxicams 68
c) Les dérivés indoliques 68
V. Les antifongiques *68*
1. Le groupe des polyéniques 69
2. Le groupe des imidazolés 69
VI. Les antiviraux *70*
VII. La prémédication sédative *70*
1. Les hypnotiques barbituriques 70
2. Les anxiolytiques ou tranquilisants mineurs. 71
3. Les neuroleptiques ou tranquilisants majeurs 72
VIII. Les antiseptiques *72*
IX. Les médicaments de la trousse d'urgence *72*
1. Les accidents anaphylactiques graves 72
2. La crise d'angor 73

3. La crise d'asthme....73
4. La lipothymie....73
5. Le malaise hypoglycémique....73
6. Les crises convulsives....73
7. Les hémostatiques....74
X. Autres substances....74
XI. Conclusion : Tableau récapitulatif des médicaments utilisés en odonto-stomatologie....75.

D. ANESTHESIE ET PORPHYRIE HEPATIQUE....76
I. L'anesthésie locale et locorégionale....76
II. L'anesthésie générale....82
III. La sédation consciente....85
E. SOINS DENTAIRES ET PORPHYRIES HEPATIQUES....86
I. Les soins chirurgicaux....86
II. Les soins conservateurs....86
III.Les soins prothétiques....87

CONCLUSION....88

ANNEXE 1....90

ANNEXE 2....93

ANNEXE 3....97

BIBLIOGRAPHIE....99

TABLE DES MATIERES....107

BIBLIOTHÈQUE

AUGEN Virginie – **Porphyries Hépatiques et Odontologie**
Nancy 2008 : 111 f. : 15 ill.

Th. : Chir.-Dent. : Nancy-I : 2008

MOTS CLES: - Porphyries
- Prescription
- Anesthésie
- Précautions
- Odontologie

AUGEN Virginie – Porphyries hépatiques et Odontologie

Th. : Chir.-Dent. : NANCY I : 2008

Les porphyries sont des anomalies, héréditaires ou acquises, touchant certaines enzymes spécifiques de la voie de la biosynthèse de l'hème. Ces pathologies sont classées en deux groupes, hépatiques ou érythropoïétiques, en fonction du tissu dans lequel prédomine le trouble métabolique.
Tout praticien odonto-stomatologiste peut être amené à donner des soins à des sujets atteints d'une des porphyries hépatiques. Un rappel de quelques éléments de connaissance indispensables sur ces maladies rares mais non exceptionnelles permettra au praticien d'éviter la survenue de complications graves, notamment lors de l'utilisation de médicaments courants : antalgiques, antibiotiques et des anesthésiques locaux.
Si malgré ces recommandations, une crise apparaît, menaçant le pronostic vital, chaque praticien doit être capable de connaître la conduite à tenir devant une telle situation.

JURY :		
Monsieur JP. LOUIS	Professeur des Universités	Président
Monsieur D. VIENNET	Maître de Conférences	Juge
Monsieur P. AMBROSINI	Maître de Conférences	Juge
Mademoiselle A. LE	Assistant hospitalier universitaire	Juge

Adresse de l'auteur : Virginie AUGEN
15, rue de Lorraine
57330 HETTANGE-GRANDE

Nancy-Université

Faculté d'Odontologie

Jury : Président : JP LOUIS – Professeur des Universités
Juges : D. VIENNET – Maître de Conférences des Universités
P. AMBROSINI – Maître de Conférences des Universités
A LÊ – Assistant Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

BIBLIOTHÈQUE

Présentée par: **Mademoiselle AUGEN Virginie, Jeannine**

né(e) à: **Thionville (Moselle)** le **11 mai 1982**

et ayant pour titre : **«Porphyries hépatiques et odontologie.»**

Le Président du jury,

JP LOUIS

Le Doyen
de la Faculté d'Odontologie

P. BRAVETTI

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 2390

NANCY, le 18 3 2008

Le Président de l'Université Henri Poincaré, Nancy-1

J-P. FINANCE

AUGEN Virginie – **Porphyries Hépatiques et Odontologie**
Nancy 2008 : 111 f. : 15 ill.

Th. : Chir.-Dent. : Nancy-I : 2008

MOTS CLES: - Porphyries
- Prescription
- Anesthésie
- Précautions
- Odontologie

AUGEN Virginie – Porphyries hépatiques et Odontologie

Th. : Chir.-Dent. : NANCY I : 2008

Les porphyries sont des anomalies, héréditaires ou acquises, touchant certaines enzymes spécifiques de la voie de la biosynthèse de l'hème. Ces pathologies sont classées en deux groupes, hépatiques ou érythropoïétiques, en fonction du tissu dans lequel prédomine le trouble métabolique.
Tout praticien odonto-stomatologiste peut être amené à donner des soins à des sujets atteints d'une des porphyries hépatiques. Un rappel de quelques éléments de connaissance indispensables sur ces maladies rares mais non exceptionnelles permettra au praticien d'éviter la survenue de complications graves, notamment lors de l'utilisation de médicaments courants : antalgiques, antibiotiques et des anesthésiques locaux.
Si malgré ces recommandations, une crise apparaît, menaçant le pronostic vital, chaque praticien doit être capable de connaître la conduite à tenir devant une telle situation.

JURY :		
Monsieur JP. LOUIS	Professeur des Universités	Président
Monsieur D. VIENNET	Maître de Conférences	Juge
Monsieur P. AMBROSINI	Maître de Conférences	Juge
Mademoiselle A. LE	Assistant hospitalier universitaire	Juge

Adresse de l'auteur : Virginie AUGEN
15, rue de Lorraine
57330 HETTANGE-GRANDE