

**Le bon
diagnostic
est la seule
issue**



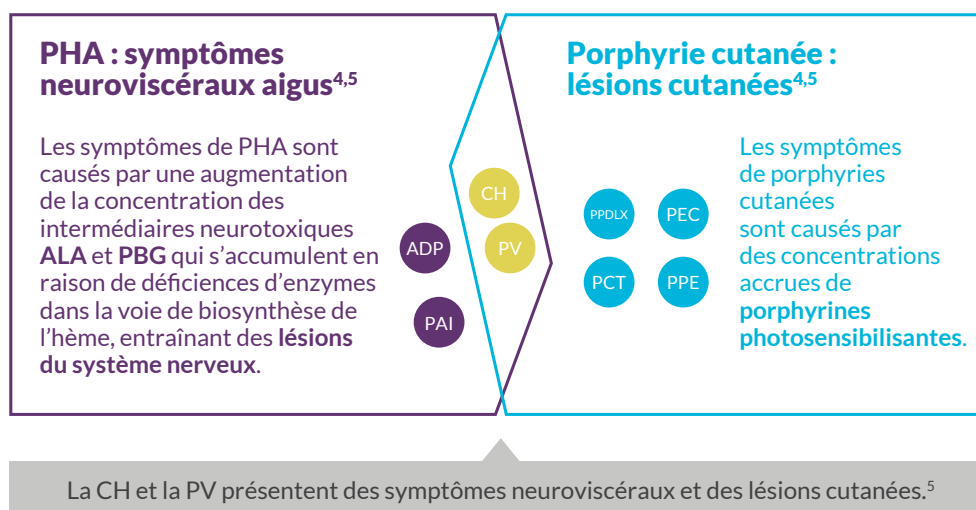
Exploration de l'impact de la Porphyrie Hépatique Aiguë (PHA)

La PHA est un sous-ensemble de porphyries, maladies génétiques rares. Elle est caractérisée par des crises neuroviscérales potentiellement mortelles, des symptômes chroniques invalidants et l'apparition de complications comme l'hypertension artérielle, les maladies rénales chroniques et le cancer primitif du foie.¹⁻⁴

La PHA est une famille de maladies génétiques rares et invalidantes¹

La PHA est un sous-ensemble de porphyries.⁴

- Pour chaque sous-type de porphyrie, une mutation génétique entraîne la déficience d'une des enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème.⁴
- Les différents sous types de porphyries sont classés en deux catégories selon leurs principales manifestations cliniques :
 - Porphyrie Hépatique Aiguë (PHA)
 - Porphyrie cutanée.⁴



La PHA englobe 4 des 8 sous-types de porphyries.^{6,7}

- La PAI, la CH et la PV sont caractérisées par une **transmission autosomique dominante**, tandis que l'ADP est caractérisée par une transmission autosomique récessive.⁸
- La PAI représente environ **80 % des cas de PHA**.¹⁹
- Une **PHA symptomatique** est diagnostiquée chez **1 personne sur 100 000**.⁹
- La PHA se manifeste principalement chez les femmes, mais les mutations génétiques se retrouvent aussi bien chez les hommes que chez les femmes.⁵

ADP = porphyrie par déficit en acide aminolévulinique déshydratase ; PAI = porphyrie aiguë intermittente ; ALA = acide aminolévulinique ; PEC = porphyrie érythropoïétique congénitale ; PPE = protoporphyrine érythropoïétique ; CH = coproporphyrine héréditaire ; PBG = porphobilinogène ; PCT = porphyrie cutanée tardive ; PV = porphyrie variegata ; PPDLX = protoporphyrine dominante liée à l'X.

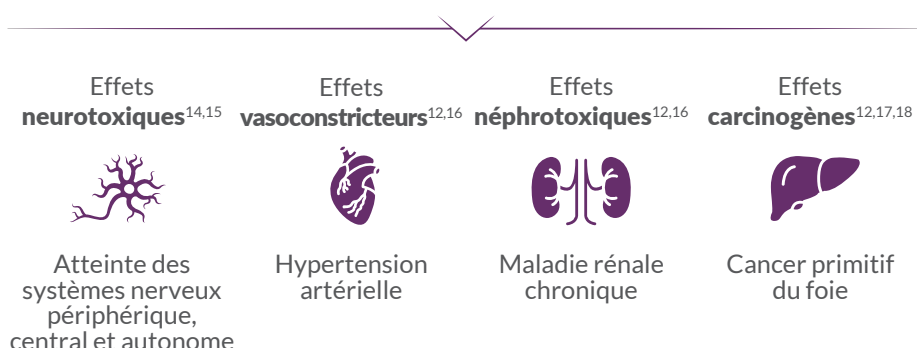
La PHA est une maladie génétique associée à une augmentation d'activité de l'ALAS1^{8,10}

L'augmentation de l'activité de l'ALAS1 dans le cadre de la PHA entraîne l'accumulation d'intermédiaires toxiques qui induisent des effets nocifs sur l'ensemble de l'organisme.^{7,11}

- **L'ALAS1 est le principal régulateur** de la voie de biosynthèse de l'hème.⁸
- Chez les patients atteints de PHA, l'expression de l'ARNm codant pour l'ALAS1 est augmentée de façon chronique et le phénomène s'accroît pendant les crises.¹⁰
- L'augmentation de l'activité de l'ALAS1 entraîne **l'accumulation des précurseurs toxiques ALA et PBG**.⁸
- L'ALA et le PBG induisent des effets nocifs sur les systèmes nerveux périphérique, central et autonome, et entraînent des complications graves à long terme, notamment, hypertension artérielle, maladie rénale chronique et cancer primitif du foie.¹²⁻¹⁵

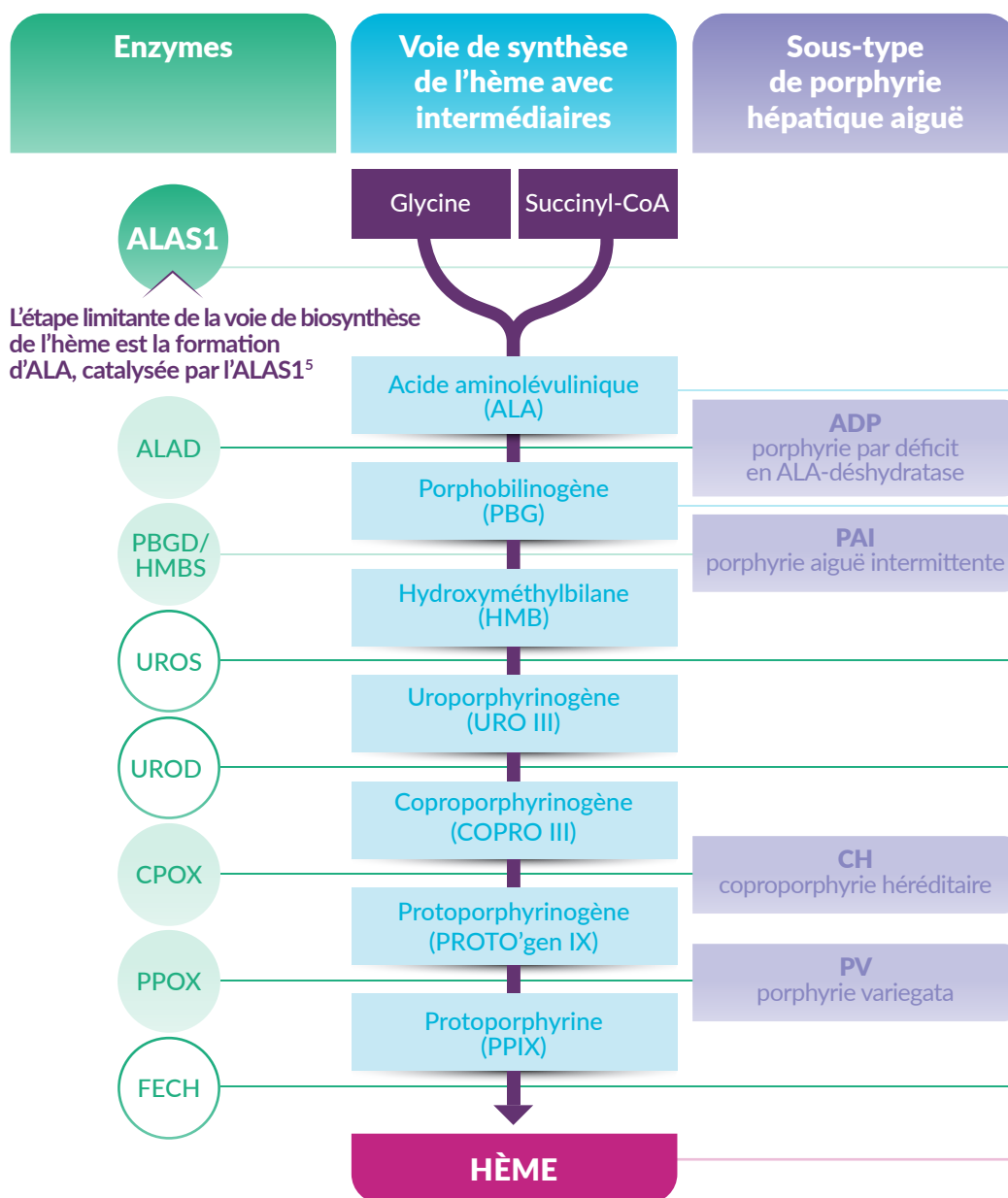


Les intermédiaires toxiques **ALA** et **PBG** s'accumulent.⁸



ALAS1 = acide aminolévulinique synthase 1 ; ARNm = acide ribonucléique messenger ;
ALA = acide aminolévulinique ; PBG = porphobilinogène.

L'augmentation du taux de l'ALA et du PBG est liée à une enzyme de régulation clé, l'ALAS1⁵



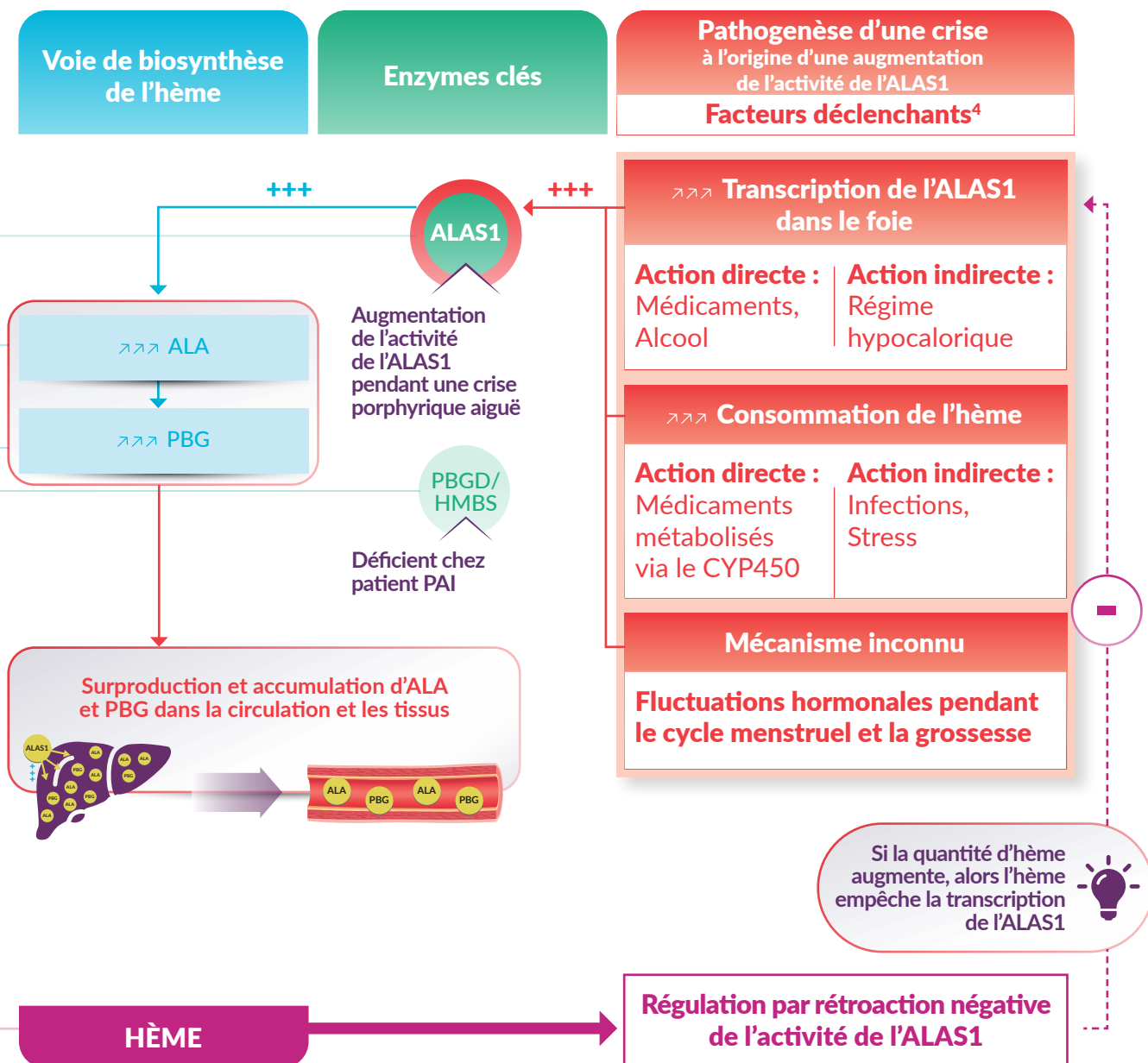
- Chaque type de PHA est lié à une enzyme spécifique déficiente dans la cascade de synthèse de l'hème.⁴

- Une déficience en activité enzymatique entraîne une diminution du métabolisme des intermédiaires toxiques ALA et PBG et donc leur accumulation.⁴

ALAS1 = acide aminolévulinique synthase 1 ; ALAD = acide delta-aminolévulinique déshydratase ; PBGD = Porphobilinogène désaminase ; UROS = l'uroporphyrinogène I synthétase et l'uroporphyrinogène III cosynthétase ; UROD = l'uroporphyrinogène III décarboxylase (commune aux voies I et III) ; CPOX = la coproporphyrinogène oxydase (mitochondriale) ; PPOX = la protoporphyrinogène oxydase (cytoplasmique) ; FECH = la ferrochélatase

L'induction de l'ALAS1 par des facteurs déclenchants est le facteur clé impliqué dans les crises de la PAI¹¹

EXEMPLE DE LA PORPHYRIE AIGÜE INTERMITTENTE OU PAI



- Les facteurs déclenchants de la maladie peuvent augmenter la demande en hème alors que cette dernière régule l'activité de l'ALAS1 par rétroaction négative.⁸

- L'augmentation de l'activité de l'ALAS1 entraîne une surproduction d'ALA et de PBG, qui peuvent s'accumuler dans la circulation et seraient à l'origine des crises de la PHA.^{5,8,11}

Note : Plusieurs facteurs exogènes et endogènes peuvent induire la biosynthèse de l'hème à travers une activation directe ou indirecte de l'ALA synthase (ALAS1). Chez les patients atteints de PAI, la déficience de l'enzyme HMBS entraîne une accumulation des précurseurs neurotoxiques ALA et PBG dans la circulation et les tissus. L'hème, produit final de cette voie de biosynthèse, régule la transcription de l'ALAS1 par un rétrocontrôle négatif et peut donc être utilisé pour traiter les crises aiguës de porphyrie.

↗ : augmentation

La PHA est caractérisée par des crises aiguës affaiblissantes, potentiellement mortelles, et une évolution imprévisible^{1,3,4,9}

Les crises de PHA sont imprévisibles et peuvent être mortelles.^{1,3,4,19}

- Les crises durent généralement **3 à 7 jours**, toutefois la récupération peut être plus longue.¹⁹
- **Les crises sévères peuvent évoluer rapidement** et entraîner paralysie, insuffisance respiratoire, atteinte neurologique permanente ou autres complications potentiellement mortelles.^{1,3}
- Les patients atteints de PHA peuvent également présenter des **symptômes chroniques** et développer des complications à long terme.³

Selon une étude réalisée auprès de 136 patients, 20 % des décès étaient dus à une première crise de PHA.^{20,*}

“Selon moi, c’est principalement par son caractère totalement imprévisible que la porphyrie a le plus d’impact sur votre vie.”

— Patient atteint de PHA.¹⁹

*Les patients de cette étude étaient atteints de porphyrie aiguë intermittente (PAI), forme la plus courante des Porphyries Hépatiques Aiguës.^{9,20}

Signes et symptômes fréquents d'une crise de PHA

Le symptôme dominant lors d'une crise est la douleur abdominale sévère et diffuse.^{2,3}

- La douleur abdominale sévère et diffuse est le symptôme le plus couramment signalé par les patients (95 %).^{1,2,10}
- Pendant les crises, une **neuropathie périphérique progressive et des symptômes psychiatriques**, notamment de l'anxiété et des hallucinations, peuvent également survenir.^{2,3}
- **46 %** des patients présentant des crises de PHA récurrentes ont présenté des **crises convulsives**.^{3,†}

†Parmi les patients présentant des crises récurrentes (> 4/an, n = 11) dans une étude rétrospective cas-témoins réalisée auprès de patients atteints de PAI (N = 88).³

Symptôme dominant^{2,3}

DOULEUR ABDOMINALE DIFFUSE SÉVÈRE



1 ou plusieurs autres symptômes^{1,4,8,10,21}

Système nerveux PÉRIPHÉRIQUE	Système nerveux CENTRAL	Système nerveux AUTONOME	SYSTÈME CUTANÉ [‡]
• Faiblesse ou douleur dans les membres	• Anxiété • Dépression • Insomnie • Confusion	• Nausées • Vomissements	• Lésions cutanées sur les zones exposées au soleil

25 % à 32 % des patients atteints de PHA signalent une hyponatrémie.²²

[‡]Les symptômes cutanés se manifestent uniquement dans la CH et la PV.^{1,8}

Les crises sont imprévisibles^{4,19,22}

Les crises peuvent survenir soudainement, avec ou sans facteurs déclenchants identifiables.^{1,23}

Facteurs déclenchants pouvant être à l'origine d'une crise^{1,4,8} :

- Fluctuations hormonales pendant les menstruations
- Certains médicaments (par ex., antimicrobiens et anticonvulsivants)
- Infections
- Régime hypocalorique
- Consommation d'alcool
- Tabagisme
- Stress

- Bien qu'éviter les facteurs déclenchants constitue une stratégie courante de réduction des symptômes de la PHA, un grand nombre de crises n'ont pas de facteur déclenchant clairement identifiable.¹

Lors de la survenue d'une crise, les patients ont tendance à éviter de recourir aux soins médicaux.²³

- **Pratiquement 1/3 des patients** attendent que les symptômes deviennent sévères pour solliciter des soins d'urgence.²³
- Des patients ont indiqué que leurs symptômes, ou la sévérité de ces derniers, n'avaient pas été considérés à leur juste valeur, voire pas été pris au sérieux par le personnel médical lorsqu'ils ont sollicité une prise en charge.²³

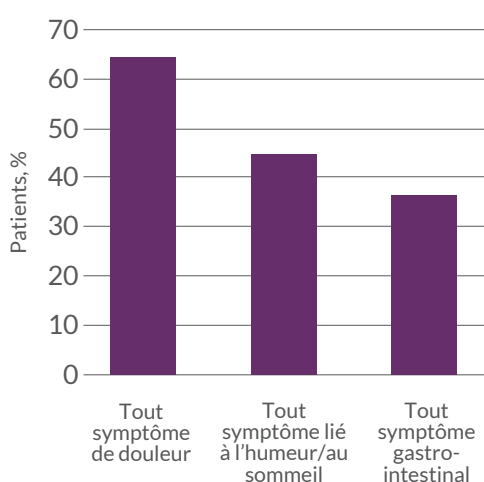
Les patients peuvent présenter des crises même lorsque les facteurs déclenchants sont évités.¹

Les patients souffrent pour la plupart de symptômes chroniques entre les crises^{10,*}

Étude EXPLORE

65 % des patients présentent des symptômes chroniques en dehors des crises.^{10,*}

Symptômes chroniques entre les crises.^{10,*}



Symptômes chroniques les plus fréquents ($\geq 10\%$).^{10,*}

- Douleurs abdominales
- Douleurs neuropathiques au niveau des membres
- Anxiété
- Fatigue
- Nausées

“...mon niveau de douleur est probablement de [6] sur [10]... au quotidien.”

— Patient atteint de PHA.¹⁹

“Je ressentais des nausées tous les jours, à un niveau équivalent à [6] ou [7] sur l'échelle.”

— Patient atteint de PHA.¹⁹

Près de la moitié (46%) de ces patients présentent des **symptômes** qui se manifestent **quotidiennement**.^{10,*}

* Résultats à 12 mois d'EXPLORE, une étude prospective de l'histoire naturelle chez des patients (N = 112) ayant présenté des crises de PHA récurrentes ($\geq 3/\text{an}$) ou ayant reçu un traitement prophylactique.¹⁰

Les symptômes chroniques mettent en évidence l'impact de la maladie en dehors des crises de PHA.¹⁰

Complications à long terme associées à la PHA mettant en évidence l'activité de la maladie en dehors des crises.¹



Cancer primitif du foie ou carcinome hépatocellulaire (CHC)

- Les patients atteints de PHA présentent un risque accru de développer un cancer primitif du foie (CPF)^{25,26}

La PHA a été identifiée comme facteur de risque de CHC.³⁹

- Les patients atteints de PHA sont susceptibles de développer un CHC, **souvent en l'absence de maladie hépatique sous-jacente.**³⁹

Des élévations modérées des taux de PBG constituent un **risque significatif de CPF** dans le contexte d'une Porphyrie Aiguë Intermittente (PAI).^{40,41}

Les patients présentant une PHA asymptomatique sont également exposés à un risque de CHC.^{26,42}

- **Risque de CPF 100 fois supérieur** chez les patients atteints de PHA en comparaison avec une population de référence.^{25,†}
- **Risque de carcinome hépatocellulaire 36 fois supérieur** sur une période de 7 ans, en comparaison avec la population témoin.^{26,‡}

Recommandations :

- Indépendamment de la sévérité des symptômes de PHA, un dépistage du CHC est **recommandé chez tous les patients atteints de PHA.**^{11,42}
 - Les experts recommandent de **commencer ce dépistage à 50 ans.**
 - **Le dépistage comprend une échographie hépatique** qui peut être effectuée tous les 6 à 12 mois.

Des taux élevés d'ALA et de PBG contribuent au développement de CHC, une des complications les plus graves de la PHA qu'il convient de détecter précocement.



Hypertension artérielle

- **>70 %** des patients atteints de PHA présentaient une hypertension artérielle chronique.^{3,*}
- Ce phénomène est dû aux propriétés neurotoxiques et vasoconstrictrices de l'ALA et du PBG.¹⁶

*Parmi 11 patients présentant plus de quatre crises par an ou sous traitement prophylactique de l'hème dans une étude rétrospective cas-témoins réalisée auprès de patients atteints de PAI (N = 88).³

†Résultats d'une étude de registre de cohorte norvégienne.²⁵

‡Étude de cohorte prospective réalisée auprès de porteurs de gènes de PHA (N = 650), en comparaison avec les témoins.²⁶



Maladie Rénale Chronique (MRC)

- Les patients atteints de PHA présentent un risque accru de développer une Maladie Rénale Chronique (MRC)**^{24,27}

L'atteinte rénale dans le contexte d'une MRC est souvent irréversible.¹⁶

- La MRC peut **évoluer vers une insuffisance rénale terminale (IRT)** et imposer une dialyse ou une transplantation rénale.²⁴

Selon une étude française menée sur 10 ans suivant des patients atteints de PAI de la cohorte du Centre Français des Porphyries, près de 60% des patients symptomatiques développent des maladies rénales chroniques liées à la porphyrie.¹

Les patients atteints de PHA asymptomatique ou présentant de faibles taux d'ALA et de PBG peuvent être exposés à un risque **d'hypertension et de néphropathie tubulo-interstitielle**, qui sont des effets à long terme d'une maladie rénale associée à la porphyrie.^{3,16,24}

Recommandations :

- La créatinine sérique et le DFG_e doivent être surveillés au moins une fois par an chez les patients atteints de PHA symptomatique.²⁷
 - L'hypertension artérielle doit être prise en charge pour éviter une dégradation supplémentaire de la fonction rénale.
- Il est recommandé d'adresser le patient à un néphrologue lorsqu'un dysfonctionnement rénal est identifié pour la première fois ou lorsque l'hypertension n'est pas contrôlée par un traitement de première intention.²⁴

Des taux élevés d'ALA et de PBG jouent un rôle majeur dans la pathogénèse de la MRC, une complication grave menant parfois à l'IRT qu'il convient de détecter et prendre en charge précocement.



Atteinte neurologique et troubles psychiatriques

- Les patients atteints de PHA peuvent développer des **douleurs chroniques** associées à une polyneuropathie axonale motrice.²⁷
- L'élévation du taux d'ALA induit une augmentation du stress oxydatif et influence le glutamate et d'autres neurotransmetteurs.²⁸
- La douleur chronique peut entraîner **une dépression et de l'anxiété sévères**, lesquelles peuvent nécessiter des soins psychiatriques.⁸
- **>80 %** des patients atteints de PHA présentant des crises récurrentes ont signalé des symptômes psychiatriques.^{3,*}

** La maladie rénale chronique (MRC), est définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire en dessous de 60 ml/min/1.73 m² et/ou la présence d'une atteinte rénale structurelle pendant plus de 3 mois.
DFG_e : Débit de filtration glomérulaire estimé.

La PHA a un impact néfaste considérable sur la qualité de vie des patients¹⁰

Réduction de la qualité de vie (QdV).^{10,29,30}

- Les patients atteints de PHA ont rapporté des scores de QdV* similaires à des maladies chroniques invalidantes telles que la rectocolite hémorragique (RCH) et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Résumé des scores index European Quality of Life -5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L).^{10,29,30}

PHA* : **0,78**

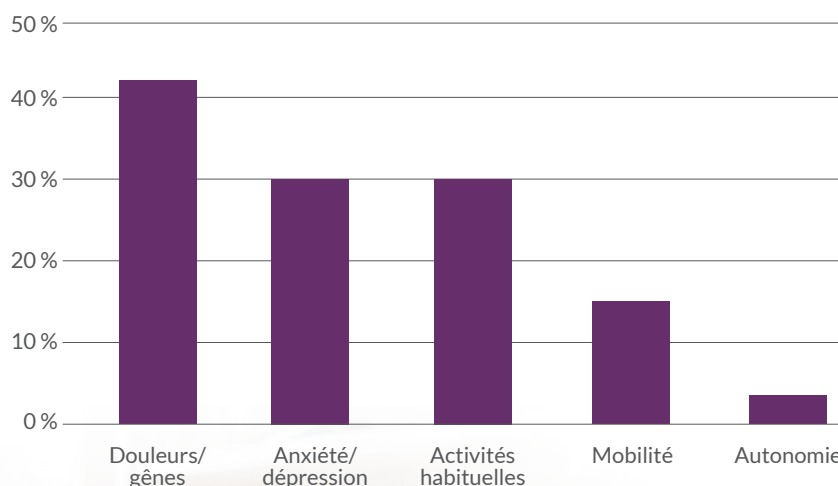
RCH : **0,77**

BPCO : **0,79**

Dans ce score index 5Q-5D-5L, la valeur 0 représente la mort et le score 1 représente un état de santé parfait. La norme de la population européenne entre 35 et 44 ans pour ce score est de 0.92.

- L'EQ-5D-5L comprend 5 dimensions. Chaque dimension comporte 5 niveaux allant d'«aucun problème» (score égal à 1) à «problèmes extrêmes» (score égal à 5).³¹

Pourcentage de patients avec des scores de 3 à 5 pour le questionnaire EQ-5D-5L (problèmes modérés à extrêmes)^{10,*}



*112 patients ayant présenté ≥ 3 crises dans les 12 mois précédents ou ayant reçu un traitement prophylactique.¹⁰

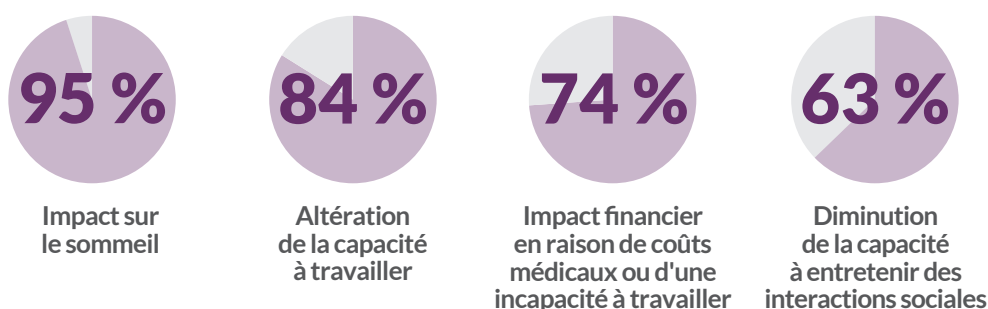


La PHA a un impact négatif sur la vie quotidienne des patients^{2,10}

Effets négatifs sur le travail et la vie sociale.¹⁹

- Les patients ont indiqué que la PHA limitait leur capacité à travailler et à avoir une vie sociale.

Pourcentage de patients faisant état d'effets négatifs sur le travail et la vie sociale.¹⁹

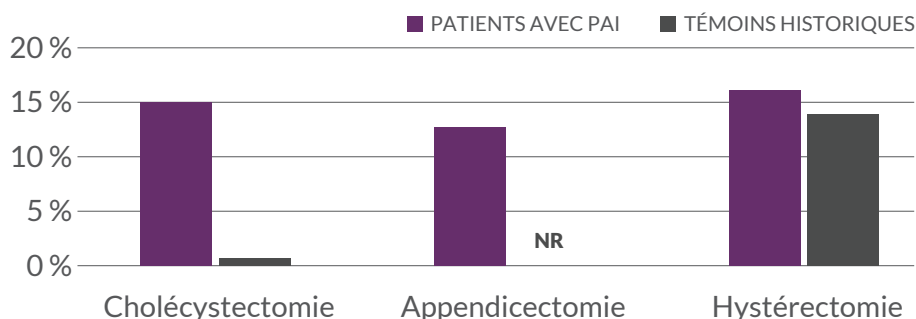


“Je pense que le caractère imprévisible de la porphyrie est frustrant. Il est difficile de faire des projets à cause de la porphyrie. J’ai manqué le mariage de plusieurs amis. J’ai dû annuler des voyages et des rendez-vous.” – Patient atteint de PHA.¹⁹

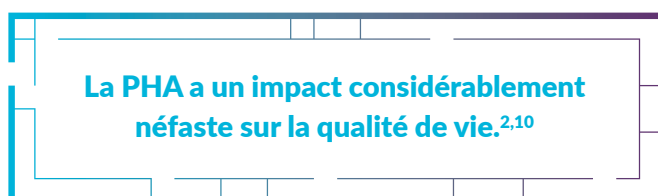
Hospitalisations multiples et interventions chirurgicales inutiles.^{2,5}

- Parmi les patients atteints de PHA avec antécédent d'hospitalisation, plus de la moitié avaient été hospitalisés jusqu'à 5 fois pour une crise de PHA.²

Pourcentage de patients atteints de PAI ayant subi des interventions chirurgicales inutiles vs témoins historiques (N=90).^{2,†}



[†]Basé sur 90 patients atteints de PAI dans une étude observationnelle de 108 patients atteints de PHA par l'US Porphyria Consortium.¹
NR = non rapporté.

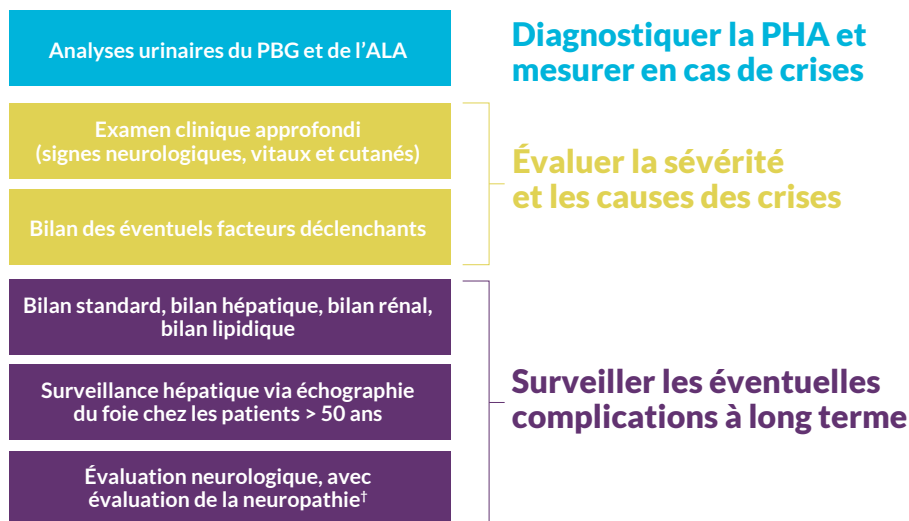


Pour contrôler la PHA, il est nécessaire de procéder à des évaluations cliniques complètes⁸

L'évaluation des symptômes chroniques et des complications à long terme de la maladie contribue à une meilleure prise en charge des patients.⁸

- L'évaluation initiale doit comprendre une anamnèse détaillée, un examen clinique et une évaluation neurologique, de manière à établir un point de référence pour les évaluations ultérieures.⁸
 - De nombreux patients essaient de contrôler leur maladie à domicile et renoncent à solliciter une assistance médicale. Il en résulte une potentielle sous-représentation de leurs symptômes dans la pratique.^{4,23}
- Idéalement, **la surveillance individualisée devrait être continue**, de manière à éviter les crises aiguës, les hospitalisations et les complications à long terme.⁸

Évaluation initiale et suivi continu recommandés par le consortium sur les porphyries (Rare Disease Clinical Research Network, RDCRN).^{8,*}



*Des examens de suivi devraient idéalement être réalisés tous les 6 à 12 mois, en fonction des facteurs individuels du patient, par ex., la fréquence des crises.⁸

[†]Une évaluation par VCN/EMG est suggérée chez les patients avec antécédents ou symptômes de neuropathie.⁸

NFS = numération formule sanguine ; EMG = électromyogramme ; VCN = vitesse de conduction nerveuse.

Une évaluation clinique approfondie peut permettre de déterminer l'impact sur la qualité de vie des patients atteints de PHA et d'optimiser le contrôle de la maladie.⁸

Des erreurs diagnostiques fréquentes²²

La PHA est souvent mal diagnostiquée en raison du caractère non spécifique de ses symptômes.²²

- Il existe une forte errance diagnostic dans cette pathologie avec un retard diagnostic qui peut parfois aller jusqu'à 15 ans.²

Diagnostics différentiels potentiels.^{12,21,22,32-35}



Troubles gastro-intestinaux
Maladie Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)
Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)
Gastroentérite aiguë



Troubles neurologiques
Fibromyalgie
Syndrome de Guillain-Barré
Troubles psychiatriques



Troubles gynécologiques
Endométriose



Affections chirurgicales abdominales aiguës
Appendicite
Cholécystite
Péritonite
Pancréatite
Occlusion intestinale

Signes évocateurs de la PHA :

- Précédentes visites à l'hôpital (notamment aux urgences) avec les mêmes symptômes n'ayant abouti à aucun diagnostic.⁴
- Persistance de la symptomatologie après intervention chirurgicale.^{1,2}
- Suspicion de douleurs psychosomatiques ou d'addiction médicamenteuse.⁴
- Changement de couleur des urines en cas d'exposition à la lumière (urines rouge foncées).⁴
- Douleurs récurrentes au cours de la phase lutéale des menstruations.¹

D'après une étude, 11 % des patients présentant une polyneuropathie ou une encéphalopathie aiguë avaient une porphyrie aiguë non diagnostiquée.^{36,‡}

[‡]Afin d'évaluer le nombre de patients atteints de porphyrie aiguë, les métabolites de la porphyrine ont été analysés chez 108 patients atteints de polyneuropathie ou d'encéphalopathie aiguë associée à des douleurs ou à une dysautonomie et ayant consulté des services de neurologie.³⁶

Diagnostiquer la PHA est simple, pour vous comme pour vos patients

Une analyse des urines aléatoire (ponctuelle) pour le PBG et l'ALA peut exclure ou confirmer une PHA.⁸

- L'ALA et le PBG sont des intermédiaires toxiques qui peuvent être à l'origine des crises de PHA, des symptômes chroniques et des complications à long terme.^{1,5,7}
- Le dosage des porphyrines urinaires est un test non spécifique, qui ne doit pas être utilisé seul pour diagnostiquer la PHA.⁵
- Le moment idéal pour la réalisation d'une analyse aléatoire d'échantillon d'urine (ponctuel) est pendant une crise, car les taux d'ALA et de PBG sont alors particulièrement élevés, ce qui réduit le risque de faux négatifs.^{1,8}
- Les urines doivent être gardées à l'abri de la lumière avant le dosage.

La double vérification de la PHA^{1,8} dans une analyse d'échantillon d'urine (ponctuel) aléatoire



ALA



PBG

- Après un diagnostic biochimique, un **test génétique** peut permettre de confirmer un diagnostic de PHA, d'identifier le type de PHA et d'informer les membres de la famille de leur risque de PHA.⁸

En cas d'urgence,

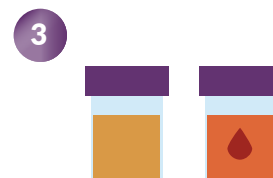
un indicateur simple et rapide peut parfois être utile lors d'une suspicion de PHA :



1
Recueillez les urines de votre patient dans 2 pots distincts.



2
Placez en un sous une lumière intense pendant environ 30 minutes et mettez l'autre à l'abri de la lumière.



3
Comparez les deux pots. Si les urines contenues dans celui exposé à lumière sont devenues rouges "porto" (clair à foncé) par rapport à l'autre, votre patient est probablement atteint d'une PHA.

ATTENTION :

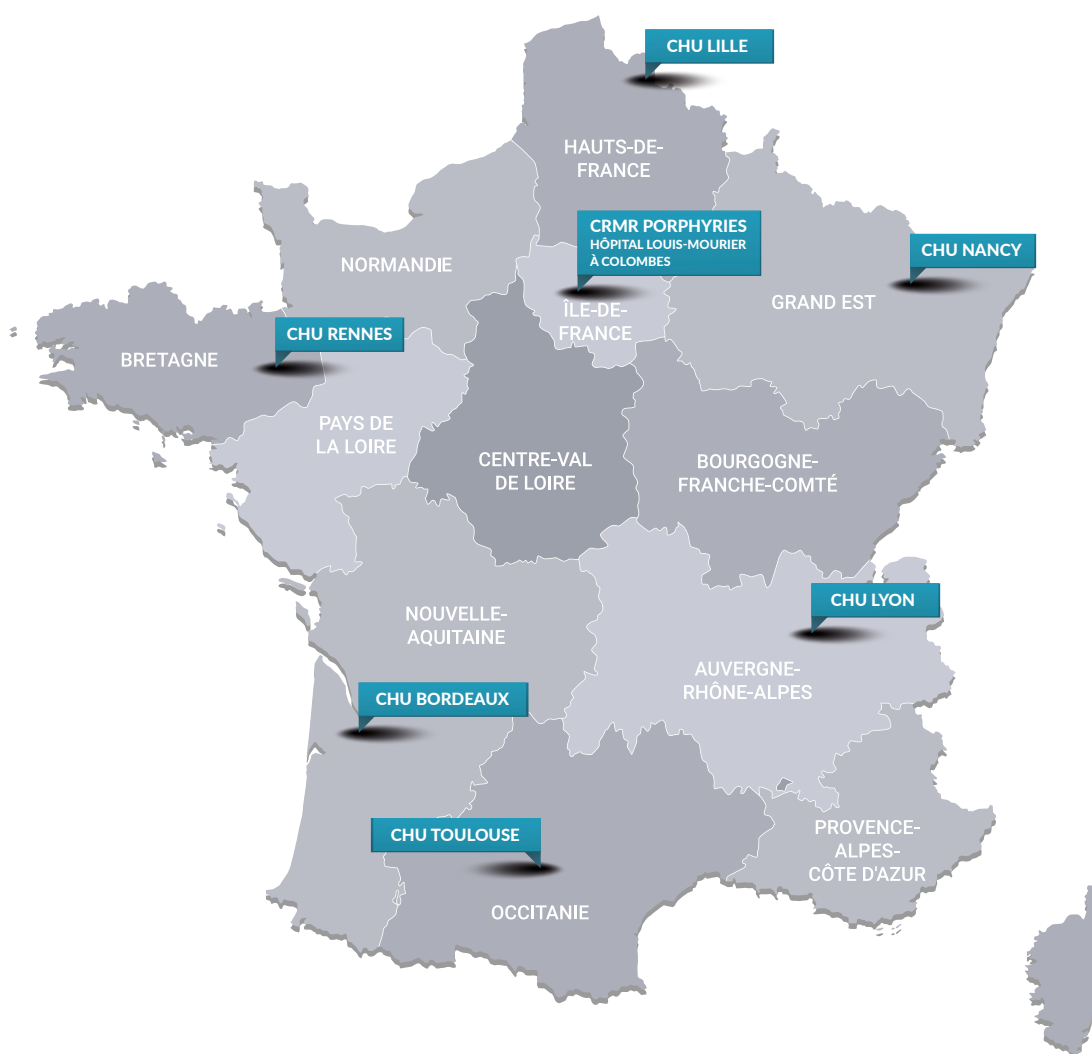
- Le changement de coloration des urines à la lumière est un indicateur. La spécificité et la sensibilité de cette méthode d'observation ne sont pas de 100%.
- Pour confirmer le diagnostic : il faut effectuer un dosage urinaire ALA et PBG

Qui contacter en cas de suspicion de PHA ?

Si vous suspectez une PHA, Alnylam peut vous accompagner dans le diagnostic de cette pathologie.

Si vous souhaitez recevoir un kit de dépistage afin d'effectuer un dosage urinaire d'ALA & PBG, contactez-nous par téléphone au **+33 (0)1 87 65 09 21** ou par mail à l'adresse medinfo@alnylam.com

Pour réaliser le dosage d'ALA et PBG, vous pouvez aussi contacter directement un des centres experts dans la prise en charge des porphyries ci-dessous :



Références

1. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):439-450.
2. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. *Am J Med*. 2014;127(12):1233-1241.
3. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, et al. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):809-817.
4. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. *N Engl J Med*. 2017;377(9):862-872.
5. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):17-26.
6. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26.
7. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. *Lancet*. 2010;375(9718):924-937.
8. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al; for the Porphyrrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322.
9. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach J-C. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):849-857.
10. Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al. [Publié en ligne le 12 septembre 2019]. *Hepatology*. doi: 10.1002/hep.30936.
11. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214.
12. Anderson KE. [Publié en ligne le 5 juillet 2019]. *Mol Genet Metab*. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.07.002.
13. Szlendak U, Bykowska K, Lipniacka A. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(2):361-368.
14. Kuo H-C, Huang C-C, Chu C-C, et al. *Eur Neurol*. 2011;66(5):247-252.
15. Lin CS-Y, Lee M-J, Park SB, Kiernan MC. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(12):2336-2344.
16. Pallet N, Karras A, Thervet E, Gouya L, Karim Z, Puy H. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):191-197.
17. Peoc'h K, Manceau H, Karim Z, et al. [Publié en ligne le 9 octobre 2018]. *Mol Genet Metab*. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.10.001.
18. Menezes PR, González CB, DeSouza AO, Maria DA, Onuki J. *Mol Biol Rep*. 2018;45(6):2801-2809.
19. Simon A, Pompilus F, Querbès W, et al. *Patient*. 2018;11(5):527-537.
20. Jeans JB, Savik K, Gross CR, et al. *Am J Med Genet*. 1996;65(4):269-273.
21. Findley H, Philips A, Cole D, Nair A. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2012;12(3):128-133.
22. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E; and Gruppo Italiano Porfiria (GrIP). *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):497-505.
23. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. *Mol Genet Metab*. 2016;119(3):278-283.
24. Pallet N, Mami I, Schmitt C, et al. *Kidney Int*. 2015;88(2):386-395.
25. Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Nilsen RM, Tollånes MC. *J Intern Med*. 2017;282(3):229-240.
26. Andant C, Puy H, Bogard C, et al. *J Hepatol*. 2000;32(6):933-939.
27. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. *Hepatol Commun*. 2019;3(2):193-206.
28. Bonkovsky HL, Dixon N, Rudnick S. [Publié en ligne le 6 mars 2019]. *Mol Genet Metab*. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.03.002.
29. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, et al. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):592-600.
30. Lin F-J, Pickard AS, Krishnan JA, et al; on behalf of the CONCERT Consortium. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14(78):1-12.
31. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L user guide. https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf. Consulté le 25 novembre 2019.
32. Sieg I, Beckh K, Kersten U, Doss MO. *Gastroenterol*. 1991;29(11):602-605.
33. Ali F, Kumar N, Dyck PJB, Berini S, Klaas J. *J Neurol Sci*. 2019;402:153-155.
34. Alfadhel M, Saleh N, Alenazi H, Baffoe-Bonnie H. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2135-2137.
35. Mathavan B, Ameen N, Durai R. *J Hematol Thrombo Dis*. 2018;6(1):290.
36. Pischik E, Kazakov V, Kauppinen R. *J Neurol*. 2008;255(7):974-979.
37. Bissell DM et coll. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872.
38. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.
39. Deybach J-C, Puy H. *J Intern Med*. 2011;269(5):521-524.
40. Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, et al. Presented at The Digital International Liver Congress™, 29 August 2020.
41. Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, et al., Abstract ILC 2020.
42. Innala E, Andersson C. *J Intern Med*. 2011;269(5):538-545.

Alnylam France SAS, et les autres entités de Alnylam, agissant en tant que responsables de traitement, traiteront de manière indépendante vos données à caractère personnel pour répondre à leurs besoins professionnels légitimes, pour remplir leurs obligations contractuelles ainsi que pour se conformer à leurs obligations légales et réglementaires (par exemple aux fins de divulgation de transparence). À cet égard, Alnylam transférera vos données personnelles à des tiers prestataires de services, agissant en tant que responsables du traitement de données pour le compte d'Alnylam, ainsi qu'à tout organisme réglementaire ou gouvernemental et à toute autorité compétente habilitée à les recevoir. Ces tiers ou destinataires seront situés à l'intérieur ou à l'extérieur de l'Espace Economique Européen. Dans ce cas, Alnylam mettra en place les garanties appropriées pour assurer la pertinence et la sécurité du traitement de vos données à caractère personnel. Vous avez le droit d'accéder, de compléter ou de rectifier les informations qui vous concernent en envoyant une demande par courrier électronique à EUdataprivacy@alnylam.com. Vous pouvez également, sous certaines conditions, vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel - sauf lorsque ces données sont utilisées dans le cadre des obligations d'Alnylam en matière de transparence telles que prévues à l'article L.1453-1 du code de la santé publique -, ou demander l'effacement ou la portabilité de vos données. Pour plus d'informations sur les pratiques d'Alnylam en matière de confidentialité, veuillez lire notre politique de confidentialité figurant sur notre site Internet <https://www.alnylam.com/alnylam-france/>



**Consultez
penserporphyrie.fr
pour plus
d'informations**



Pour les patients atteints de PHA, le bon diagnostic est la seule issue.

En résumé

- La PHA est une maladie génétique associée à une **augmentation d'activité de l'ALAS1**.^{8,10}
- Les taux élevés des intermédiaires toxiques ALA et PBG sont responsables des symptômes de la PHA.^{5,7}
- La PHA est caractérisée par des crises aiguës affaiblissantes, potentiellement mortelles, et une évolution imprévisible^{1,3,4,19}
 - Le symptôme dominant est une **douleur abdominale sévère et diffuse**, qui s'accompagne d'un ou plusieurs autres symptômes.^{2,3}
- La majorité des patients présentent des **symptômes chroniques entre les crises** de PHA, qui ont des conséquences néfastes sur leur qualité de vie.¹⁰
- La PHA entraîne des **complications à long terme**, notamment de l'hypertension artérielle des **maladies rénales chroniques** et le **cancer primitif du foie**.^{2,3}
- Bien que les diagnostics erronés soient fréquents, la PHA peut être **diagnostiquée avec précision** par un **dosage urinaire de l'ALA et du PBG**.^{8,22}

Que rechercher dans le cadre d'une crise de PHA typique ?^{1-4,8,10}

Symptôme dominant

**DOULEUR
ABDOMINALE
DIFFUSE
SÉVÈRE ET
RÉCURRENTÉ**



1 ou plusieurs autres symptômes

Système nerveux
PÉRIPHÉRIQUE

Système nerveux
AUTONOME

Système nerveux
CENTRAL

**SYSTÈME
CUTANÉ***

*Les symptômes cutanés apparaissent uniquement dans la CH et la PV.^{1,8}