

# La Porphyrie Hépatique Aiguë (PHA)



# La porphyrie hépatique aiguë (PHA) est une famille de maladies génétiques rares et invalidantes<sup>1</sup>

- La PHA est un sous-ensemble de porphyries, maladies dues à des déficiences des enzymes de la **voie de biosynthèse de l'hème**<sup>2</sup>
- Les types de porphyries sont classés selon leurs principales manifestations cliniques, qu'elles soient neuroviscérales ou cutanées<sup>3,4</sup>

La PHA englobe 4 des 8 types de porphyries<sup>5,6</sup>

## PHA: Symptômes neuroviscéraux aigus<sup>2,7</sup>

Les symptômes de PHA sont causés par une augmentation de la concentration des intermédiaires neurotoxiques **ALA et PBG** qui s'accumulent en raison de déficiences d'enzymes dans la voie de biosynthèse de l'hème, entraînant des **lésions du système nerveux**

ADP

PAI

CH

PV

## Porphyries cutanées : Lésions cutanées<sup>2,7</sup>

Les symptômes de porphyries cutanées sont causés par une augmentation des concentrations de **porphyrines photosensibilisantes**

PPDLX

PEC

PCT

PPE

**La CH et la PV présentent des symptômes neuroviscéraux et des lésions cutanées.<sup>7</sup>**

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

1. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et coll. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):439-450. 2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. *N Engl J Med.* 2017;377(9):862-872. 3. Bonkovsky HL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:24-30. 4. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 5. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 6. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. *Lancet.* 2010;375(9718):924-937. 7. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):17-26.

# La PHA se manifeste principalement chez les femmes en âge de procréer <sup>1</sup>



- La PHA se manifeste **principalement chez les femmes**, mais les mutations génétiques se retrouvent aussi bien chez les hommes que chez les femmes<sup>1</sup>

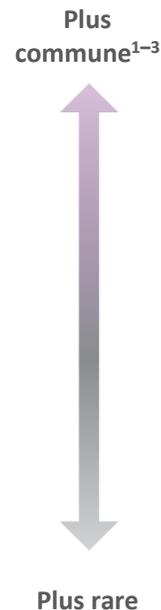


- **PAI, CH, et PV** sont caractérisées par une transmission **autosomale dominante** tandis que l'ADP est caractérisée par une transmission autosomale récessive<sup>1,4</sup>

- La PAI représente environ **80 % des cas de PHA**<sup>4</sup>

- Il est possible que la prévalence de la PAI soit sous-évaluée en raison d'estimations basées sur les patients avec une maladie symptomatique uniquement plutôt qu'une mutation enzymatique<sup>5</sup>
- Il existe encore moins d'informations sur les autres sous-types de PHA

## Prévalence des quatre sous-types différents de PHA :



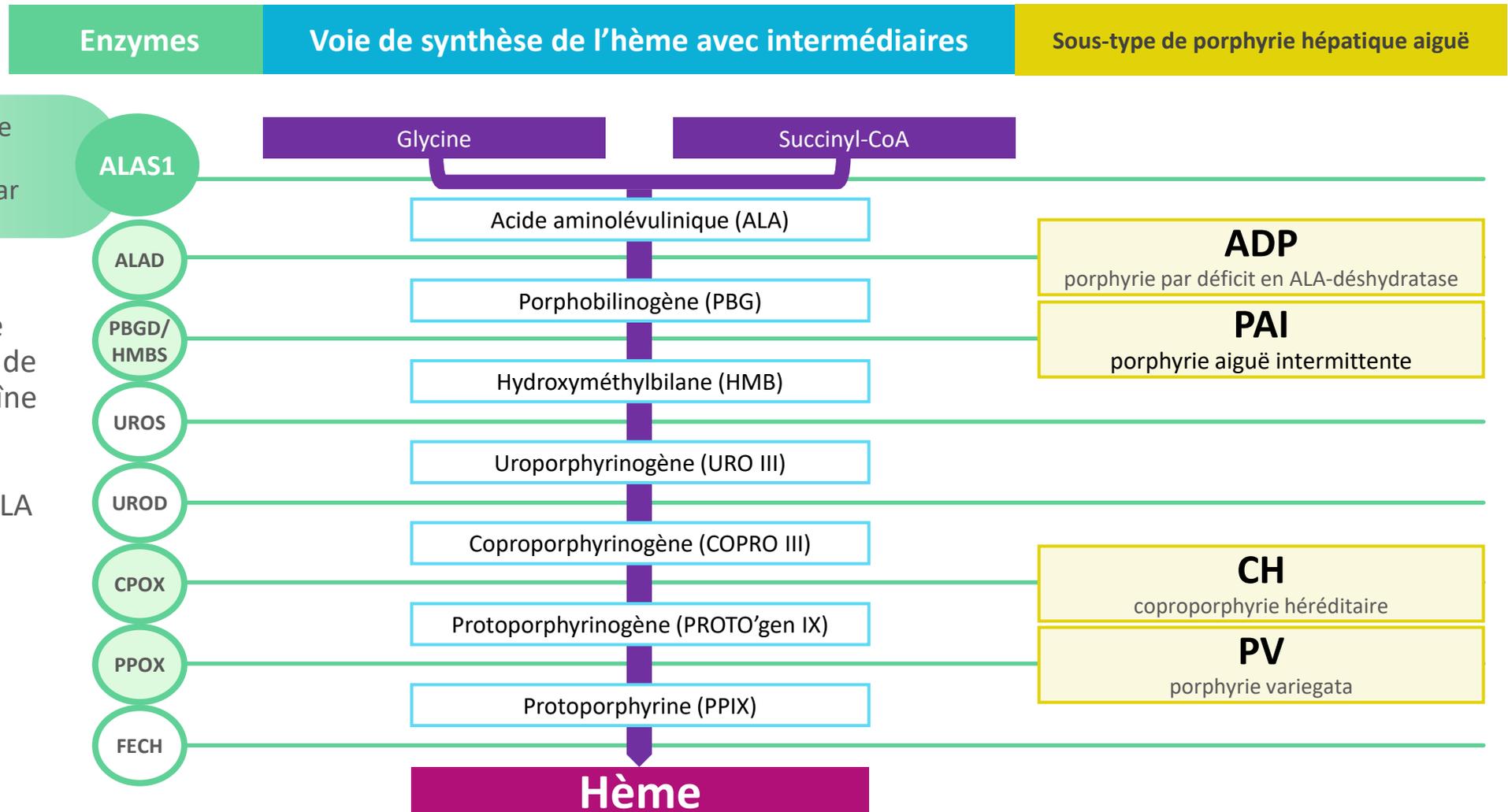
Sous-type de PHA <sup>1</sup>	Prévalence
<b>PAI</b> (porphyrie aiguë intermittente)	~ 3 027 à 25 650 cas dans l'UE*, <sup>6-8</sup>
<b>PV</b> (porphyrie variegata)	~ 1 642 cas dans l'UE*, <sup>6,8</sup>
<b>CH</b> (coproporphyrine héréditaire)	~ 12 cas au Danemark*, <sup>7,9</sup>
<b>ADP</b> (porphyrie par déficit en ALA-déshydratase)	6 cas de ADP signalés dans le monde entier au moment de la publication <sup>7</sup>

\* Les données de prévalence provenant de ces pays ont été citées en raison des recherches en cours et de prévalence relativement élevée.

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. *N Engl J Med*. 2017;377(9):862-872. 2. Bylesjö I et coll. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:612-618. 3. Besur S et coll. *Metabolites*. 2014;4:977-1006. 4. Simon A, Pompilus F, Querbes W, et coll. *Patient*. 2018;11(5):527-537. 5. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 6. Elder G et al. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:848-857. 7. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26.

8. [https://europea.eu/european-union/about-eu/figures/living\\_en](https://europea.eu/european-union/about-eu/figures/living_en). Consulté le 26 novembre 2019. 9. <https://www.dst.dk/en/Statistik/emner/befolkning-og-valg/befolkning-og-befolkningsfremskrivning/folketal>. Consulté le 26 novembre 2019.

# Une enzyme déficiente par type de PHA ; l'ALAS1 en amont de la cascade <sup>1,2,4</sup>

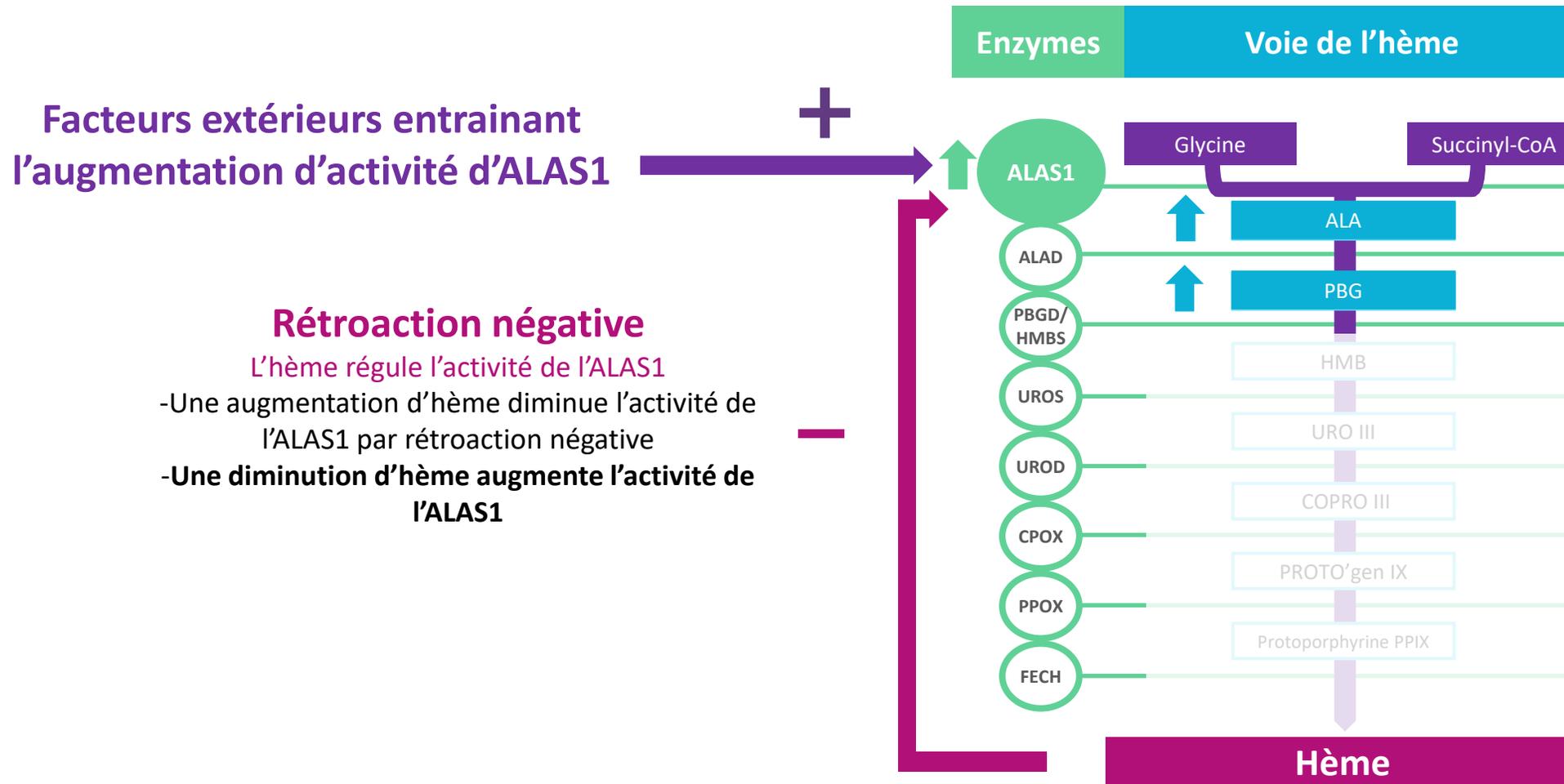


L'étape limitante de la voie de biosynthèse de l'hème est la formation d'ALA, catalysée par l'ALAS1<sup>2</sup>

- Une déficience en activité enzymatique dans la voie de synthèse de l'hème entraîne une diminution du métabolisme des intermédiaires toxiques ALA et PBG et donc leur accumulation.

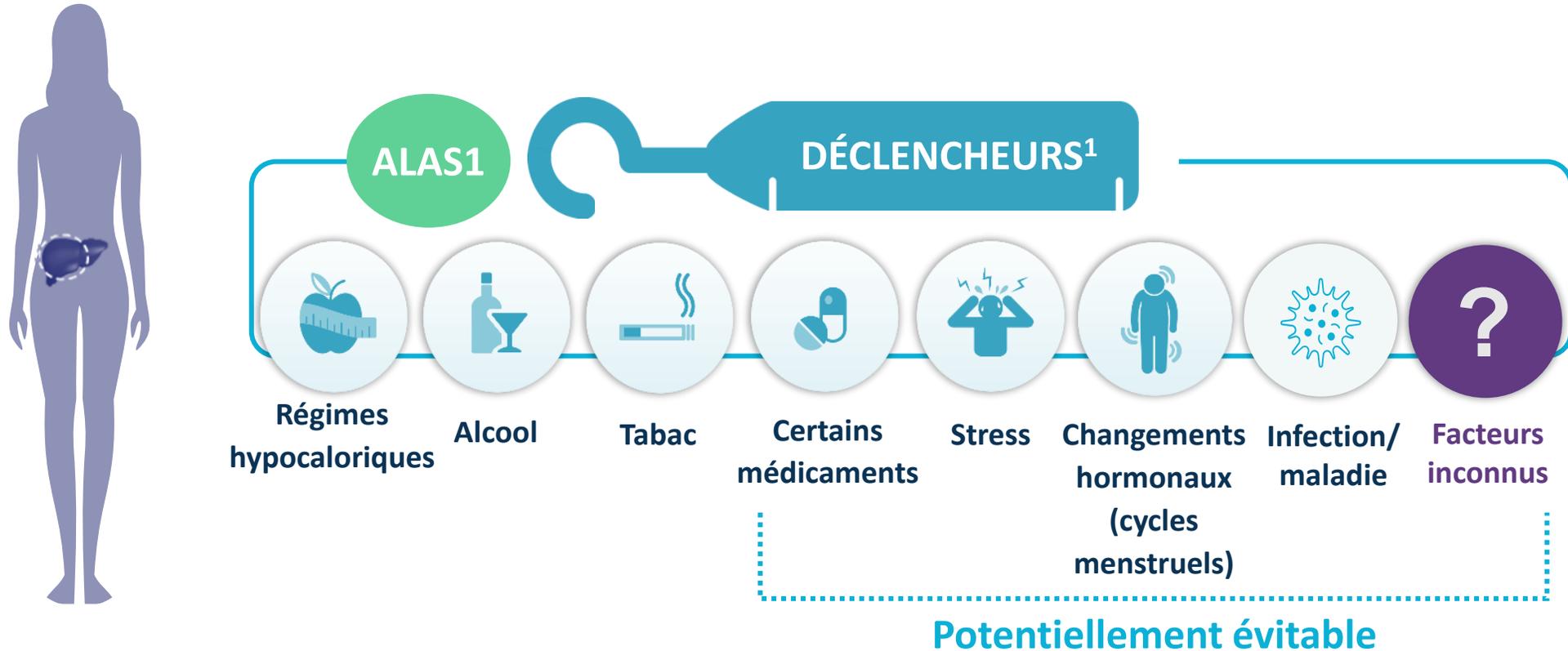
1. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al; for the Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Hepatology. 2017;66(4):1314-1322; 2. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Ann Intern Med. 2005;142(6):439-450; 3. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. N Engl J Med. 2017;377(9):862-872; 4. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, et al. Eur J Intern Med. 2014;25(6):497-505; 5. Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al. Hepatology. 2020;71(5):1546-1558; 6. Bissell DM, Wang B. J Clin Transl Hepatol. 2015;3(1):17-26  
 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'augmentation de l'activité de l'ALAS1 responsable d'une surproduction d'ALA et PBG<sup>1,2</sup>



1. Bissell DM et coll. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.  
2. Puy H, et coll. *Lancet.* 2010;375(9718):924-937.

# Des facteurs déclencheurs variés et parfois difficiles à contrôler



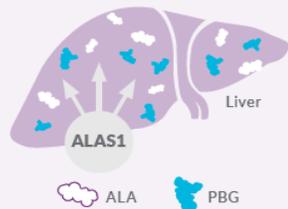
**Certains déclencheurs induisent une augmentation d'activité de l'ALAS1, augmentant ainsi la production d'ALA et PBG<sup>1</sup>**

1. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et coll. Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la porphyrie aiguë. Ann Intern Med. 2005;142(6):439-450

# L'accumulation d'ALA et PBG est à l'origine de la symptomatologie de la PHA<sup>1</sup>



Chez les patients PHA cliniquement actifs, l'activité de l'**ALAS1** est augmentée<sup>1</sup>



Les intermédiaires neurotoxiques **ALA** et **PBG** s'accumulent<sup>1</sup>



**ALA** et **PBG** sont libérés dans la circulation et entraînent de nombreux effets au sein de l'organisme<sup>1,4</sup>

Effets neurotoxiques<sup>2,3</sup>



Atteinte des systèmes nerveux périphérique, central et autonome

Effets vasoconstricteurs<sup>4,5</sup>



Hypertension artérielle

Effets néphrotoxiques<sup>4,5</sup>



Maladie rénale chronique

Effets carcinogènes<sup>4,6,7</sup>



Cancer primitif du foie

1. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et coll. ; pour le Porphyrins Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322. 2. Kuo H-C, Huang C-C, Chu C-C, et coll. *Eur Neurol*. 2011;66(5):247-252. 3. Lin CS-Y, Lee M-J, Park SB, Kiernan MC. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(12):2336-2344. 4. Anderson KE. [Publié en ligne le 5 juillet 2019.] *Mol Genet Metab*. doi : 10.1016/j.ymgme.2019.07.002. 5. Palette N, Karras A, Thervet E, Gouya L, Karim Z, Puy H. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):191-197. 6. Peoc'h K, Manceau H, Karim Z, et coll. [Publié en ligne le 9 octobre 2018.] *Mol Genet Metab*. doi : 10.1016/j.ymgme.2018.10.001. 7. Menezes RP, González CB, DeSouza AO, Maria DA, Onuki J. *Mol Biol Rep*. 2018;45(6):2801-2809.

Les crises de PHA se manifestent notamment par des douleurs abdominales sévères et sont potentiellement mortelles<sup>1,2</sup>

## DOULEUR ABDOMINALE SÉVÈRE ET DIFFUSE<sup>1,2</sup>



1 ou plusieurs symptômes supplémentaires<sup>3,4-6</sup>

Système nerveux PÉRIPHÉRIQUE	Système nerveux CENTRAL	Système nerveux AUTONOME	CUTANÉS <sup>§</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>Faiblesse ou douleur dans les membres</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Anxiété</li><li>Dépression</li><li>Insomnie</li><li>Confusion</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Nausée</li><li>Vomissements</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Lésions cutanées sur les zones exposées au soleil</li></ul>

25 à 32 % des patients atteints de PHA signalent une hyponatrémie<sup>7</sup>

95 %

des patients atteints de PHA symptomatique signalent des **douleurs abdominales**

(similitudes avec un syndrome abdominal aigu, sans localisation spécifique)<sup>3,8</sup>

<sup>†</sup> Parmi les patients atteints de crises récurrentes (> 4/an) dans une étude rétrospective de cas-témoins chez des patients avec PAI (N = 88).<sup>2</sup>

<sup>§</sup> Les symptômes cutanés surviennent seulement dans la CH et la PV.<sup>3,6</sup>

1. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et coll. *Am J Med.* 2014;127(12):1233-1241. 2. Neeleman PR, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis HR, et coll. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):809-817. 3. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et coll. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):439-450. 4. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. *N Engl J Med.* 2017;377(9):862-872. 5. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et coll. ; pour le Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology.* 2017;66(4):1314-1322. 6. Bonkovsky HL, Bissell DM, Ventura P, et coll. Affiche présentée à : American Association for the Study of Liver Diseases Liver Meeting ; 9-13 novembre 2018 ; San Francisco, CA (États-Unis). 7. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E ; et Gruppo Italiano Porfiria (GrIP). *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):497-505. 8. The acute porphyrias: a diagnostic and therapeutic challenge in internal and emergency medicine, Ventura et al, *Intern Emerg Med* (2009) 4:297-308 DOI 10.1007/s11739-009-0261-4.

# Les patients atteints de PHA présentent une atteinte multi-systémique



## MANIFESTATIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)<sup>1,2</sup>

### Neurologiques

- Crises convulsives
- Confusion
- Insomnie

### Psychiatriques

- Troubles de l'humeur (anxiété, dépression)



## MANIFESTATIONS DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE<sup>1,2</sup>

### Neurologiques

- Douleurs neuropathiques au niveau des membres
- Perte sensorielle
- Faiblesse musculaire
- Fatigue

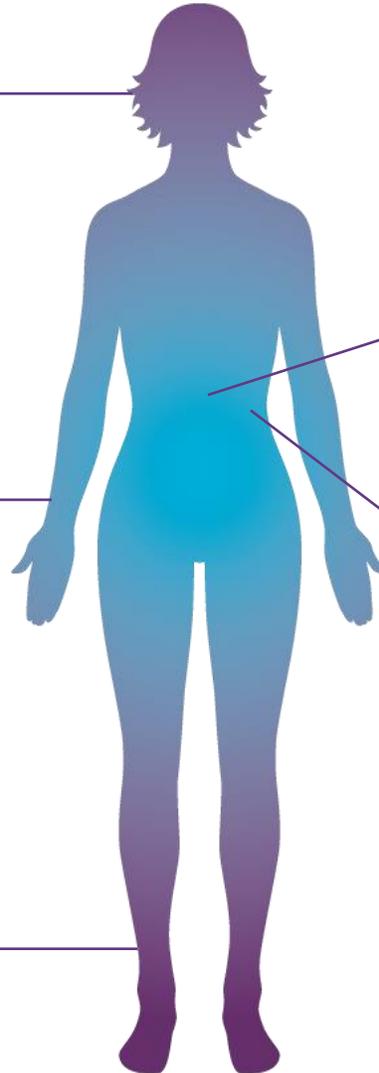
### Respiratoires

- Insuffisance respiratoire



## MANIFESTATIONS CUTANÉES (PV ET CH UNIQUEMENT)<sup>2</sup>

- Lésions sur la peau exposée au soleil



## MANIFESTATIONS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME<sup>1,2</sup>

### Gastro-intestinales

- Douleurs abdominales sévères et diffuses, nausées, vomissements, constipation, diarrhée

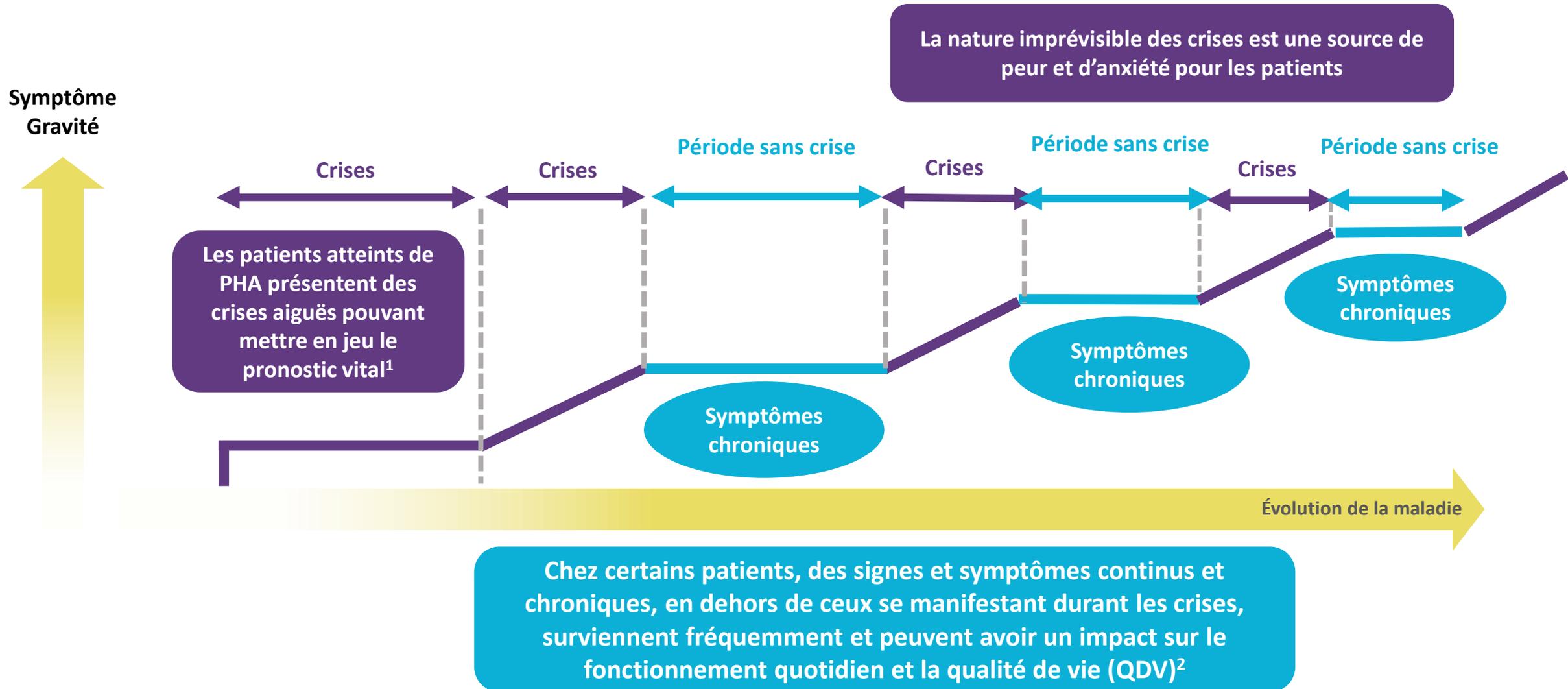
### Cardiovasculaires

- Hypertension
- Tachycardie

## AUTRES MANIFESTATIONS<sup>1,2</sup>

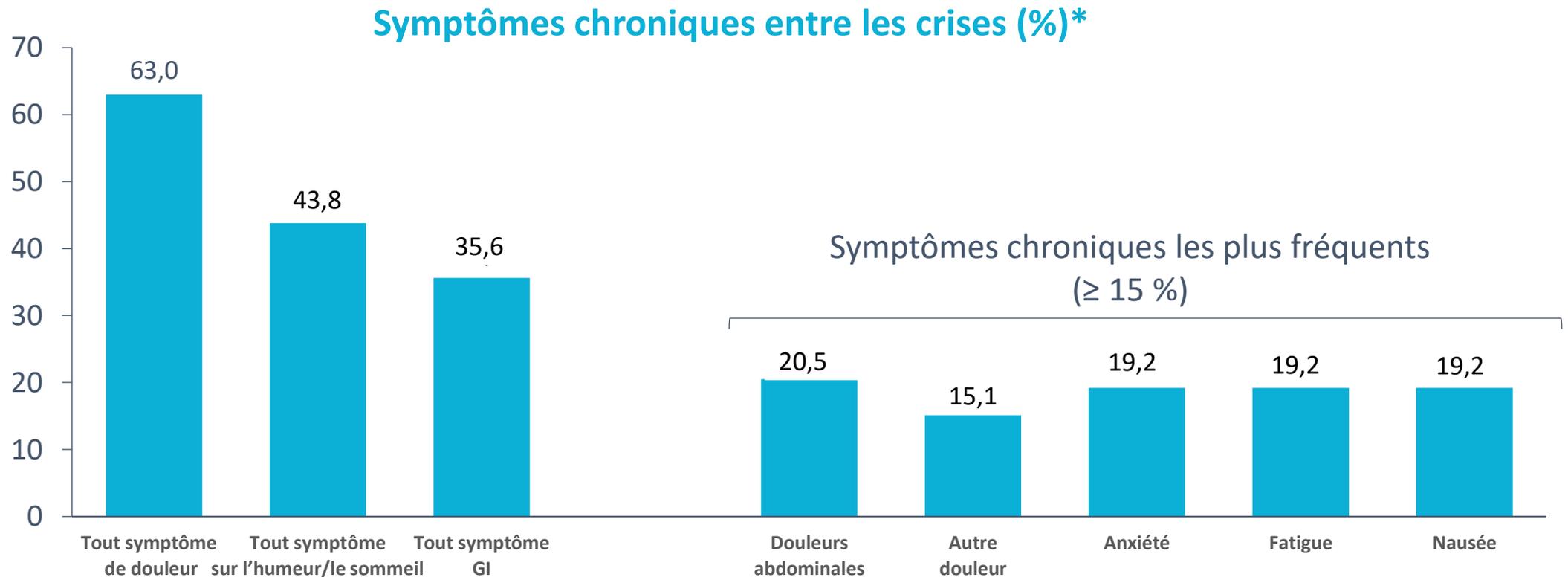
- Hyponatrémie
- Urines foncées rougeâtres « Urines Porto » (si laissées à la lumière du jour)

# La PHA est caractérisée par des crises aiguës affaiblissantes et potentiellement mortelles ainsi qu'une évolution imprévisible



# Les patients souffrent pour la plupart de symptômes chroniques entre les crises

- 65 % des patients présentent des symptômes **chroniques** en dehors de crises
- Près de la moitié (46 %) des patients présentent des symptômes qui se manifestent **quotidiennement**.



\* Résultats à 12 mois d'EXPLORE, une étude prospective d'antécédents naturels de patients (N = 112) ayant présenté des crises de PHA récurrentes (≥ 3/an) ou ayant reçu un traitement prophylactique<sup>1</sup>

GI, gastro-intestinaux.

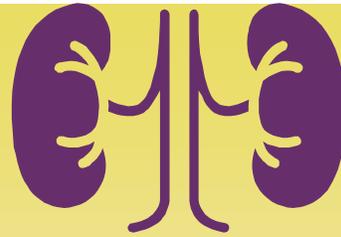
Gouya L, Ventura P, Balwani M. *Hepatology*. 2019 ; doi : 10.1002/hep.30936 [Diffusion en ligne avant l'impression]

# La PHA entraîne des complications graves à long terme



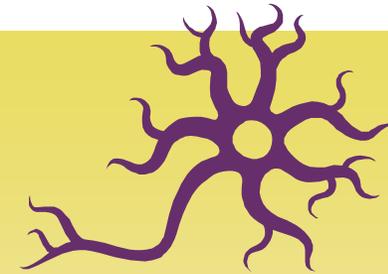
## Hypertension artérielle

- **> 70 %** des patients atteints de PHA présentait une hypertension chronique<sup>1</sup>



## Maladie rénale chronique

- **64 %** de patients atteints de PHA étaient atteints de maladie rénale chronique<sup>1</sup>



## Atteinte neurologique et troubles psychiatriques

- Les patients atteints de PHA peuvent développer des **douleurs chroniques** associées à une polyneuropathie axonale motrice<sup>2</sup>
- La douleur chronique peut entraîner **une dépression et de l'anxiété sévères**, lesquelles peuvent nécessiter des soins psychiatriques<sup>2</sup>

1. Neeleman PR, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis HR, et coll. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):809-817.

2. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et coll. ; pour le Porphyrins Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology.* 2017;66(4):1314-1322. 015;8:201-14.

# La PHA entraîne des complications graves à long terme



## Carcinome Hépatocellulaire

- Risque de cancer primitif du foie **> 100x** supérieur **au cours de la vie des patients symptomatiques**, en comparaison avec la population témoin de référence.<sup>1,†</sup>
- Risque **36 x** plus élevé de CHC sur 7 ans vs population témoin<sup>2,‡</sup>
- Selon une récente étude suédoise (2022), d'une durée de suivi médiane de presque 20 ans, sur une cohorte de 1244 patient PHA comparée à la population générale (12 333 individus)<sup>3</sup> :
  - 108 cancers primitifs du foie ont été répertoriés : **83/108 concernant des patients atteints de PHA**
  - Cela confirme le risque plus élevé (**38 x**) pour les patients PHA de développer un cancer par rapport à la population générale
  - Les facteurs de risque enregistrés étaient :
    - **l'élévation du PBG dans les urines,**
    - le nombre d'hospitalisation pour crise de porphyrie,
    - l'âge supérieur à 50 ans
- Le risque **61 x** plus élevé chez les patients ayant un taux urinaire de PBG > LSN (1,6 mmol/mol)

<sup>†</sup> Résultats provenant d'une étude de cohorte norvégienne sur registre.<sup>1</sup>

<sup>‡</sup> Étude de cohorte prospective chez les porteurs du gène PHA (N = 650) vs témoins.<sup>2</sup>

1- Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Nilsen RM, Tollånes MC. *J Intern Med.* 2017;282(3):229-240. 2. Andant C, Puy H, Bogard C, et al. *J Hepatol.* 2000;32(6):933-9393

3. Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: A matched cohort study of 1,244 individuals- *Journal of Internal Medicine (JIM)*, 2022

# La PHA a un impact néfaste considérable sur la qualité de vie <sup>1,2</sup>

- 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)<sup>3-5</sup>

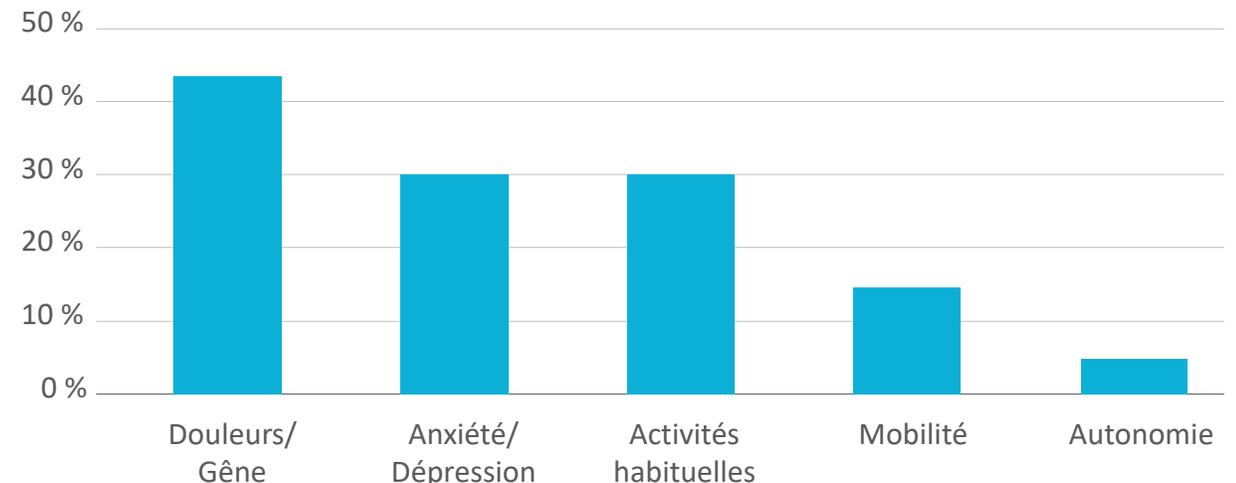
## Résumé des scores moyens pour le questionnaire European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L)<sup>2</sup>

PHA\* : **0,78**

RCH : **0,77**

BPCO : **0,79**

### Pourcentage de patients avec des scores de 3 à 5 pour le questionnaire EQ-5D-5L (problèmes modérés à extrêmes)<sup>3-5,\*†</sup>



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)

\* Il a été demandé à 74 patients souffrant de crises récurrentes d'autoévaluer leurs résultats en utilisant le questionnaire EQ-5D-5L<sup>3</sup>

† Comprend des patients rapportant un problème de niveau  $\geq 3$  sur une échelle de 1 à 5 (1 = aucun, 2 = léger, 3 = modéré, 4 = sévère, 5 = extrême) en utilisant l'EQ-5D-5L<sup>3</sup>

1. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et coll. *Am J Med.* 2014;127(12):1233-1241. 2. Gouya L, Ventura P, Balwani M. *Hepatology.* 2019 ; doi: 10.1002/hep.30936 [Diffusion en ligne avant l'impression]. 3. Gouya L, Bloomer JR, Balwani M, et al. Présenté à : 2017 International Congress on Porphyrins and Porphyrins ; 26 juin 2017 ; Bordeaux, France. 4. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, et coll. *Dig Liver Dis.* 2016;48(6):592-600. 5. Lin F-J, Pickard COMME, Krishnan JA, et coll ; au nom du CONCERT Consortium. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(78):1-12.

# Des erreurs diagnostiques fréquentes <sup>1</sup>

- La PHA est souvent mal diagnostiquée en raison de la nature non spécifique des symptômes<sup>1</sup>



## Autres troubles gastro-intestinaux<sup>1-3</sup>

Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)  
Syndrome de l'intestin irritable (SII)  
Gastroentérite aiguë



## Troubles neurologiques<sup>1,3,4</sup>

Fibromyalgie  
Syndrome de Guillain-Barré  
Troubles psychiatriques



## Troubles gynécologiques<sup>3</sup>

Endométriose



## Affections chirurgicales abdominales aiguës<sup>1,5,6</sup>

Appendicite  
Cholécystite  
Péritonite  
Pancréatite  
Occlusion intestinale

**Il existe une forte errance diagnostic dans cette pathologie avec un retard diagnostic qui peut parfois aller jusqu'à 15 ans<sup>7</sup>**

# Démarche diagnostique pour la PHA : de la clinique à la biologie

## Antécédents familiaux de PHA & Présentation clinique du patient

**Symptômes caractéristiques distinctifs** : douleurs abdominales sévères et diffuses (douleurs neuroviscérales) sans fièvre ou leucocytose<sup>1-3</sup>

- Des nausées/vomissements, une faiblesse ou douleur dans les membres, de l'anxiété, de la confusion ou des lésions cutanées sur les zones exposées au soleil (CH et PV uniquement) peuvent également survenir<sup>3</sup>

## Éléments évocateurs

### Caractéristiques du patient

- Sexe : La PHA est plus fréquente chez les femmes en âge de procréer mais peut également survenir chez les hommes<sup>3,4</sup>
- Précédentes visite à l'hôpital sans diagnostic posé<sup>6</sup>
- Impression de douleurs psychosomatiques ou d'addiction aux médicaments antalgiques<sup>6</sup>
- Urines foncées si exposées à la lumière<sup>6</sup>

### Facteurs déclenchants possibles<sup>1,3</sup>

- Cycle hormonal des femmes
- Alcool
- Stress
- Certains médicaments agissant sur l'ALAS1 (barbituriques, quinolones de 1<sup>ère</sup> génération, amiodarone,...)
- Régimes hypocaloriques

## Tests diagnostiques

- **Dosage urinaire d'ALA et de PBG** <sup>1,2</sup>
- Tests ADN pour la confirmation du diagnostic et l'identification des sous-types de PHA<sup>1</sup>

# Le dosage urinaire d'ALA et de PBG pour diagnostiquer une PHA <sup>1</sup>

- Une analyse des urines aléatoire (ponctuelle) pour le porphobilinogène (PBG) et l'acide delta aminolévulinique (ALA) peut exclure ou confirmer une PHA<sup>1-3</sup>
  - Les ALA et PBG sont les intermédiaires neurotoxiques qui provoquent les crises de PHA, les symptômes chroniques et les complications à long terme<sup>2-4</sup>
- Après un **diagnostic biochimique**, un **test génétique** peut apporter une confirmation de PHA<sup>1</sup>

Valeurs de laboratoire par sous-types de PHA durant les crises<sup>2,5</sup>

	Porphyrie aiguë intermittente (PAI)	Coproporphyrine héréditaire (CH)	Porphyrie variegata (PV)	Déficit héréditaire en acide delta aminolévulinique-déhydrase (ADP)
PBG	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Aucune augmentation
ALA	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Augmentation

- Le moment optimal pour une analyse des urines du matin aléatoire (ponctuelle) est durant la crise; cependant, les analyses peuvent être réalisées à tout moment s'il existe une suspicion de PHA.
- Les urines doivent être gardées à l'abri de la lumière avant le dosage<sup>1,2</sup>
- **Vous pouvez recevoir un kit de dépistage si vous suspectez chez votre patient une Porphyrie Hépatique Aiguë**

# Le dosage urinaire d'ALA et de PBG pour diagnostiquer une PHA <sup>1</sup>

## • Contenu des Kits de dépistage :

- Un pot à urine et un sachet hermétique pour éviter les fuites lors du transport
- Un formulaire à remplir par vos soins à valeur de prescription pour un dosage urinaire d'ALA et PBG
- Une enveloppe T (préaffranchie) à destination du CRMR Porphyries ou d'un autre centre régional d'expertise

## • En pratique, comment cela fonctionne ?

1. Remplissez l'entête du formulaire pré rempli pour un dosage ALA/PBG

2. Donnez le kit complet à votre patient, ce dernier devra alors :

- Recueillir ses urines dans le pot prévu à cet l'usage
- Envoyer gratuitement par la poste l'enveloppe T contenant le pot fermé de façon hermétique ET le formulaire dûment rempli par vos soins

3. Le CRMR Porphyries ou un autre centre régional reçoit l'échantillon d'urine de votre patient et effectue un dosage ALA/PBG

4. Le CRMR Porphyries ou un autre centre régional vous rappelle pour vous communiquer les résultats d'analyse



CRMR - Centre Français des Porphyries  
OU Les Marseillais - Centre Français des Porphyries - 13005 CEDEX  
Tel. 01 42 62 51 27 - Fax 01 42 62 51 28  
www.porphyrin.fr

Pr M. Fay - Dr C. Schmitt - Dr M. Tobe - Dr T. Leheve - Dr A. Pail

**METABOLISME DES PORPHYRIES**  
(Formulaire valable pour l'année 2020 UNIFORMEMENT)

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_  
Sexe : \_\_\_\_\_ Adresse : \_\_\_\_\_  
Date de naissance : \_\_\_\_\_ Tél (obligatoire) : \_\_\_\_\_  
Date : \_\_\_\_\_

Médecin prescripteur : \_\_\_\_\_  
Date de prélèvement : \_\_\_\_\_ Heure : \_\_\_\_\_ Nom du préleveur : \_\_\_\_\_

Messagez cliniques (non-pourvus à l'interprétation) → merci de remplir page 2

Urines	Enzymes
<input type="checkbox"/> Acide delta aminolévulinique (ALA) Diagnostic et suivi des crises aiguës de porphyrie hépatique Autres : infections, syndrome de Ray <input type="checkbox"/> Porphobilinogénase (PBG) Diagnostic et suivi des crises aiguës de porphyrie hépatique <input type="checkbox"/> Analyse des porphyrines Porphyrie à manifestations cutanées (agrippés + sans) <input type="checkbox"/> Isomères I et III coproporphyrine Porphyrie cutanée érythrocytaire Echantillon (50 à 100 ml) des premières urines du matin (si urgence - une miction) sans conservateur ni acide Conservation + transport : à l'abri de la lumière sous ALU ≤ 2 jours à température ambiante ou ≤ 5 jours réfrigéré ou ≤ 30 jours congelé	<input type="checkbox"/> PPO Décarboxylase Porphyrie aiguë intermittente (PAI) <input type="checkbox"/> URO III Coproporphyrinase Porphyrie cutanée érythrocytaire (PCE) <input type="checkbox"/> URO Décarboxylase Porphyrie cutanée érythrocytaire (PCE)  SANG TOTAL avec EDTA - tube de 7 ml (don 5 mL) - plus 1 tube témoin de 7 ml (don 5 mL) - sujet à normal à anémie (portant ou non appareil) *ou échantillon de sang de 2 tubes que l'encre n'a pas subi d'oxydation pendant le transport Conservation + transport : à l'abri de la lumière sous ALU ≤ 2 jours réfrigéré

Net: PHA\_2\_01/rev01 - 01 - Appareil n° 10-01-0022 page 1 sur 2

1. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et coll. ; pour le Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322.

# Une suspicion ? Faites le test de photo-oxydation

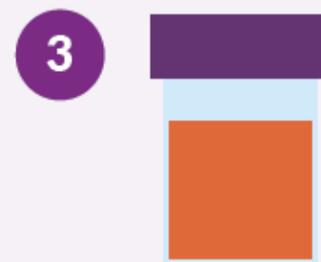
En situation d'urgence, si le dosage d'ALA et PBG ne peut être réalisé



1 Collectez les urines du patient et les séparer en 2 pots. Gardez en un à l'abri de la lumière au frigo



2 Placez en un sous une lumière intense (100W) pendant au moins 30 min puis comparez les deux flacons



3 Si le flacon exposé à la lumière devient brun (plus ou moins foncé en fonction de la diurèse) par rapport à celui conservé à l'abri de la lumière, cela peut être évocateur de la pathologie.



**Un changement de couleur des urines peut être indicateur d'une PHA; Cependant le diagnostic est à confirmer par le dosage d'ALA et PBG<sup>1-4</sup>**

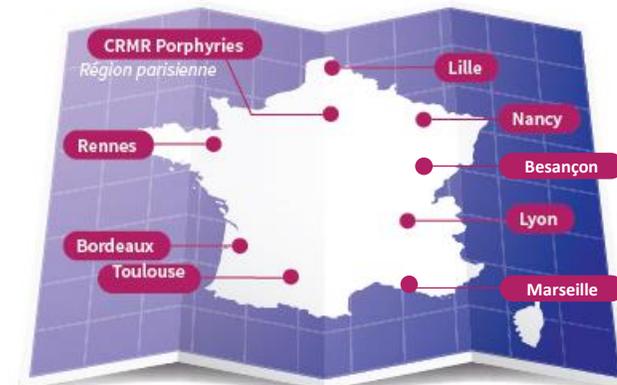
PHA : porphyrie hépatique aiguë; ALA, acide aminolévulinique; PBG, porphobilinogène

1. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al; for the Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322; 2. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, et al. *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):497-505; 3. Ventura P, Cappellini MD, Rocchi E. *Intern Emerg Med*. 2009;4(4):297-308; 4. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. *Br J Haematol*. 2017;176(4):527-538

# Contactez le Centre de référence des Porphyrries

- Le Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) Porphyrries, a pour objectif la prise en charge globale des patients porphyriques, depuis le diagnostic, le traitement, le conseil génétique, les enquêtes familiales et l'hygiène de vie, jusqu'au suivi des patients : [www.porphyrie.net](http://www.porphyrie.net)
- Formulaire de demande d'analyses : <https://www.porphyrie.net/formulaire-de-demande-danalyses/>
- Contact :
  - Du lundi au vendredi de 8 h 30 à 17 h au +33 (0) 1 47 60 63 34.
  - Urgence** : Un médecin du centre peut être contacté 24 heures sur 24 au +33 (0) 1 47 60 63 31.
- D'autres centres hospitaliers en France proposent le dosage ALA/PBG:

Où réaliser les tests biologiques ?  
(liste non exhaustive)



ASSOCIATION HÔPITALS PUBLICS DE PARIS  
**CRMR - Centre Français des Porphyrries**  
 CHU LAZARUS - HÔPITAL COCHIN - 112 rue de Valenciennes - 75010 COCHIN CEDEX  
 Tél. 01 47 60 34 37 - 24x24 - Fax 01 47 60 67 03  
[www.porphyrie.net](http://www.porphyrie.net)

Pr L. Guay  
 Pr J.-C. Dreyfuss - Pr H. Pay - Dr C. Schmitt - Dr N. Tahr - Dr T. Lefebvre

**METABOLISME DES PORPHYRIES**  
 (formulaire valable pour l'année 2019 UNIFORMEMENT)

Nom : \_\_\_\_\_ Hôpital : \_\_\_\_\_  
 Prénom : \_\_\_\_\_ Service : \_\_\_\_\_  
 Sexe : \_\_\_\_\_ Médecin prescripteur : \_\_\_\_\_  
 Date de naissance : \_\_\_\_\_ Tél (obligatoire) : \_\_\_\_\_  
 Date : \_\_\_\_\_

Date de prélèvement : \_\_\_\_\_ Heure : \_\_\_\_\_ Nom du préleveur : \_\_\_\_\_

Renseignements cliniques (indispensables à l'interprétation) → merci de remplir page 2

Urines	Enzymes
<input type="checkbox"/> <b>Acide delta aminolévulinique (ALA)</b> <small>Urine: 100 ml de urine après le jeûne nocturne</small> Auto: sulfonamide (système de type)	<input type="checkbox"/> <b>PBG Désaminase</b> <small>Urine: 100 ml de urine après le jeûne nocturne</small> Auto: jeûne nocturne (10h)
<input type="checkbox"/> <b>Porphyobilinogène (PBG)</b> <small>Diagnostic et suivi des crises aiguës de porphyrie hépatique</small>	<input type="checkbox"/> <b>URO III Coproporphyrine</b> <small>Porphyrie Erythrocytaire Congénitale (PEC)</small>
<input type="checkbox"/> <b>Analyse des porphyrines</b> <small>Porphyrie à excrétaux cutanés (diagnostique) - suivi</small>	<input type="checkbox"/> <b>URO I Dicarboxylase</b> <small>Porphyrie Congénitale (PCT)</small>
<input type="checkbox"/> <b>Isomères I et III coproporphyrine</b> <small>Porphyrie à excrétaux cutanés (diagnostique)</small>	<input type="checkbox"/> <b>SANG TOTAL sur EDTA</b> - pour le patient : 3 tubes de 7 ml (dont 5 mL) - plus 1 tube témoin de 7 ml (dont 5 mL) - agit + normal = anémique (complet ou non apparenté) *Ce témoin permet de s'assurer que l'enzyme n'a pas subi d'activation pendant le transport
<input type="checkbox"/> <b>Analyses des porphyrines</b> <small>Échantillon de selles après 3 jours de régime sans viande</small> Échantillon de selles après 3 jours de régime sans viande (régime) Conservation + transport : à l'abri de la lumière sous air ≤ 3 jours réfrigéré ou ≤ 30 jours congelé	<input type="checkbox"/> <b>COPROGÈNE OXYDASE</b> <small>Coproporphyrine III urinaire (CUI)</small>
<input type="checkbox"/> <b>Sang</b>	<input type="checkbox"/> <b>PROTOGÈNE OXYDASE</b> <small>Porphyrie hépatique (PH)</small>
<input type="checkbox"/> <b>Porphyrines érythrocytaires (porphyrinémie)</b> <small>Porphyrie érythrocytaire (diagnostique) - suivi / diagnostic</small>	<input type="checkbox"/> <b>Ferrocélastase</b> <small>Porphyrie érythrocytaire (PE)</small>
<input type="checkbox"/> <b>Porphyrines plasmatiques</b> <small>Porphyrie à excrétaux cutanés (diagnostique) - suivi</small>	<input type="checkbox"/> <b>LYMPHOCYTES</b> : nous contacter <small>Prélèvement uniquement au CHU</small>
<input type="checkbox"/> <b>2 tubes de 7 ml (dont 5 mL) de sang total sur EDTA</b> Conservation + transport : à l'abri de la lumière sous air ≤ 3 jours réfrigéré	

Ref: PH\_PRLA\_E\_08\_07 / Version: 07 / Approuvé le: 03-01-2019 page 1 sur 2

**SIGNES DIGESTIFS :**

- Douleurs abdominales / lombaires
- Nausées
- Vomissements
- Constipation
- Anxiété
- Anxiété

**SIGNES NEURO-MUSCULAIRES :**

- Troubles sensitifs
- Troubles moteurs
- Troubles de la conscience / Coma
- Convulsions
- Troubles dysautonomiques (hyperhidration, HTA, Tachycardie)

**SIGNES NEURO-PSYCHIATRIQUES :**

- Instabilité Affective
- Troubles du comportement
- Troubles du sommeil (Insomnie)
- Dépression

**2/ PORPHYRIE CUTANÉE / SIGNES DERMATOLOGIQUES (PORPHYRIE CUTANÉE, PV, CH)**

- Fragilité cutanée
- Bulles
- Plaies
- Hyperichthiose (maïtère ou autre)
- Hyperpigmentation cutanée
- Cicatrices dyschromiques
- Grains de mûron (microcytes)
- Retard à la cicatrisation

**3/ PROTOPORPHYRIE ERYTHROPOIÉTIQUE XLDP**

- Prurit
- Peau épaisse
- Syndrome cutané
- Brûlures cutanées
- Urines rosâtres
- Hépatite aiguë
- Ictère

**4/ PORPHYRIE ERYTHROPOIÉTIQUE CONGÉNITALE**

- Urines rouges
- Nécrose cutanée / mutilations
- Erythème
- Vesicules / Bulles cutanées

**Autres signes cliniques (Préciser) :** \_\_\_\_\_

**SIGNES BIOLOGIQUES :**

- Hémoglobine
- Hémolyse
- Cytolyse hépatique
- Hyperbilirubinémie
- Anémie
- Anémie
- Insuffisance rénale
- Syndrome infectieux / inflammatoire
- Insuffisance hépatobiliaire chronique
- Insuffisance hépatobiliaire aiguë
- Stéatose hépatique C positive
- Urines foncées / rouge porto
- Autres signes biologiques (préciser) : \_\_\_\_\_

**EXAMENS PARA-CLINIQUES (Scanner, IRM, Achographie, EEG, radiographies ...) :** \_\_\_\_\_

Ref: PH\_PRLA\_E\_08\_07 / Version: 07 / Approuvé le: 03-01-2019 page 2 sur 2

# Prise en charge de la PHA aujourd'hui

- **Préventif : Se soustraire aux facteurs déclenchants<sup>1</sup>**
  - Prendre que des médicaments autorisés et éviter les médicaments porphyrinogènes
  - Eviter l'alcool, le tabac et les « drogues douces »
  - Eviter les régimes hypocaloriques
- **Traitements symptomatiques<sup>1</sup>**  
(douleurs, nausées, HTA, hyponatrémie...)
- **Des solutions thérapeutiques existent pour prendre en charge cette pathologie**

1. <https://www.porphyrie.net/traitements/> consulté le 04/11/2022  
2. Avis de la commission de transparence de givosiran du 24 Juin 2020  
HTA: Hypertension Artérielle

# En conclusion, Pensez porphyrie !

- **L'augmentation de l'activité de l'ALAS1** entraîne l'accumulation d'intermédiaires neurotoxiques (ALA & PBG) responsables des PHA
- Ces métabolites provoquent des **lésions au niveau des systèmes nerveux autonome, périphérique et central**<sup>1-6</sup>
- **95 %** des patients symptomatiques présentent des **douleur abdominales récurrentes, sévères et diffuses**<sup>7,9</sup>
- La plupart des patients souffrent de **symptômes chroniques entre les crises de PHA**, avec un impact néfaste sur la qualité de vie<sup>10</sup>
- Bien que souvent mal diagnostiquée, une **analyse des urines** ponctuelle permet de diagnostiquer avec précision une PHA<sup>4,11</sup>
- [www.porphyrie.net](http://www.porphyrie.net)
- [www.penserporphyrie.fr](http://www.penserporphyrie.fr)

1. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et coll. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):439-450. 2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. *N Engl J Med.* 2017;377(9):862-872. 3. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. *Lancet.* 2010;375(9718):924-937. 4. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et coll. ; pour le Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology.* 2017;66(4):1314-1322. 5. Bonkovsky HL, Bissell DM, Ventura P, et coll. Affiche présentée à : American Association for the Study of Liver Diseases Liver Meeting ; 9-13 novembre 2018 ; San Francisco, CA (États-Unis). 6. Szlendak U, Bykowska K, Lipniacka A. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(2):361-368. 7. Neeleman PR, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis HR, et coll. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):809-817. 8. Simon A, Pompilus F, Querbes W, et coll. *Patient.* 2018;11(5):527-537. 9. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et coll. *Am J Med.* 2014;127(12):1233-1241. 10. Gouya L, Ventura P, Balwani M. *Hepatology.* 2019 ; doi : 10.1002/hep.30936 [Diffusion en ligne avant l'impression] 11. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E ; et Gruppo Italiano Porfiria (GrIP). *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):497-505.