

MODULE **01**

Classification des porphyries



La porphyrie : une maladie rare liée à un déficit enzymatique

- La porphyrie regroupe au moins 8 troubles métaboliques^{1,2}
 - Pour chaque sous-type de porphyrie, une anomalie génétique est à l'origine d'une enzyme qui sera déficiente dans la voie de biosynthèse de l'hème^{1,2}
 - Les sous-types de la porphyrie sont associés à des signes et symptômes distincts chez les populations de patients, qui peuvent différer selon le sexe et l'âge^{1,3}
- La prévalence de certains sous-types de porphyrie peut être plus élevée que l'on ne suppose généralement³

Prévalence estimée des sous-types de porphyrie les plus fréquents^{1,4}

Sous-type de porphyrie	Prévalence estimée d'après les données européennes et des États-Unis
Porphyrie cutanée tardive (PCT)	1/10 000 (EU) ¹
Porphyrie Aiguë Intermittente (PAI)	0,118-1/20 000 (EU) ^{1,4} 5/100 000 (États-Unis) ¹
Protoporphyrine érythroïdétique (PPE)	1/50 000 - 75 000 (EU) ¹

1. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26. 2. Puy H et al. *Lancet*. 2010;375:924-937. 3. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Elder G et al. *J Inher Metab Dis*. 2013;36:848-857.

Classification des porphyries

Les porphyries peuvent être classées de 2 manières^{1,2} :

1

Selon les principaux sites physiologiques : le foie ou la moelle osseuse^{1,2}



Porphyrie Hépatique Aiguë



Porphyrie Erythropoïétique

- Les précurseurs de l'hème proviennent soit du foie soit de la moelle osseuse, qui sont les tissus les plus actifs dans la biosynthèse de l'hème^{1,2}

2

Selon les principales manifestations cliniques^{1,2}



Porphyrie aiguë



Porphyrie photocutanée

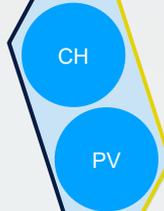
- Les principales manifestations cliniques sont soit des symptômes neuroviscéraux (par. ex., des douleurs abdominales diffuses intenses) associés à des crises aiguës soit des lésions cutanées résultant de la phototoxicité^{1,2}
- L'appellation **Porphyrie Hépatique Aiguë** peut paraître toutefois mal choisie dans la mesure où les **symptômes** cliniques peuvent être **chroniques** avec des **complications à long terme**.³

1. Bonkovsky HL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;24-30. 2. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26. 3. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450.

Classification des porphyries selon leurs manifestations cliniques : neuroviscérales ou cutanées

Manifestation cardinale de la porphyrie hépatique aiguë : symptômes neuroviscéraux aigus¹

Les symptômes de la PHA sont causés par une augmentation de la concentration des intermédiaires neurotoxiques **ALA** et **PBG** qui s'accumulent en raison de déficiences enzymatiques dans la voie de biosynthèse de l'hème, entraînant des **lésions du système nerveux**².



Manifestation cardinale de la porphyrie cutanée : Lésions cutanées¹



Les symptômes de porphyrie cutanée sont causés par une augmentation des concentrations de **porphyrines photosensibilisantes**².

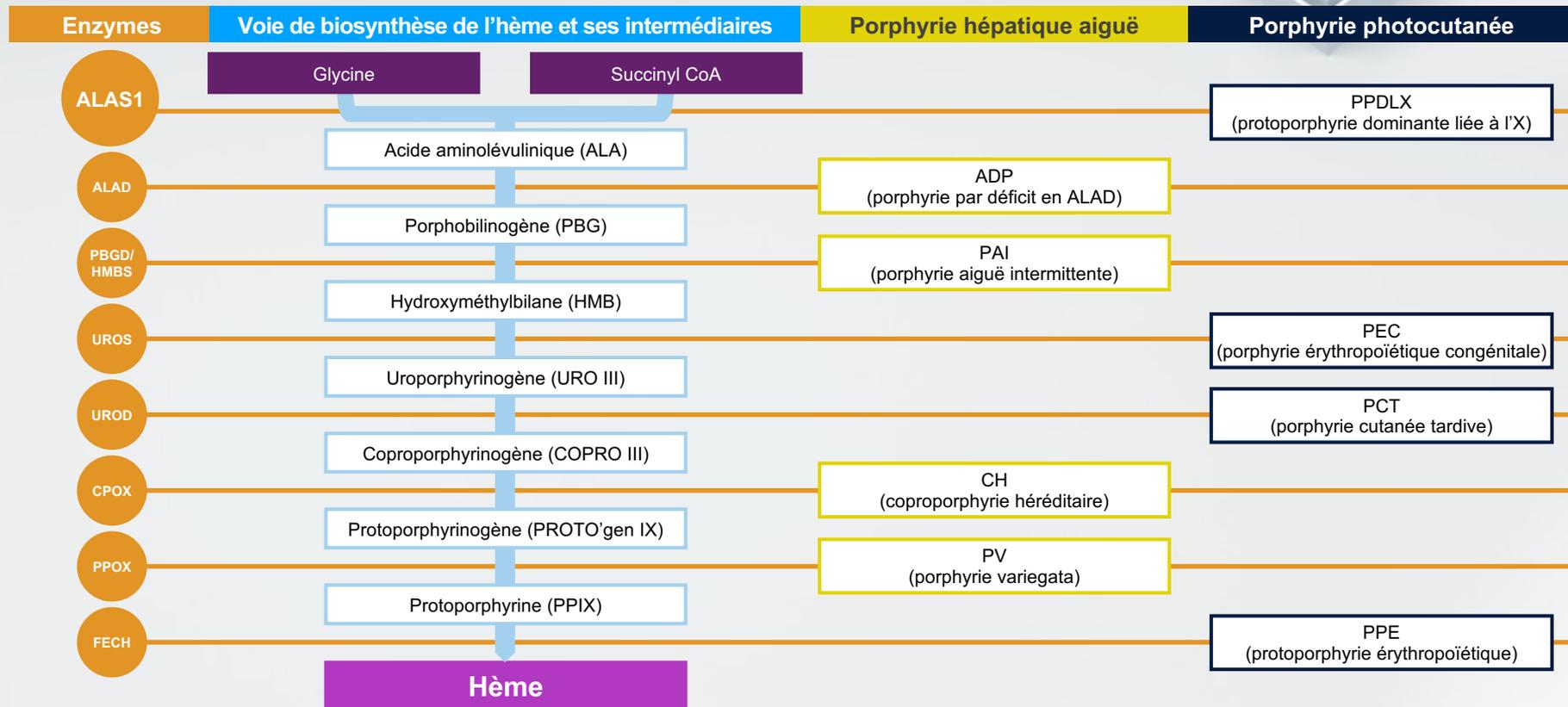
La CH et la PV présentent des symptômes neuroviscéraux et des lésions cutanées¹

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.

1. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872.

Voie de biosynthèse de l'hème, enzymes défectueuses et porphyrie associée¹

L'étape limitant la vitesse de biosynthèse de l'hème est la formation de l'ALA, catalysée par l'ALAS1²



1. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

La prévalence des quatre différents sous-types de PHA

Sous-type de PHA ¹	Prévalence
PAI (porphyrie aiguë intermittente)	0,118-1/20 000 (EU*) ^{2,3} 5/100 000 (États-Unis*) ³
CH (coproporphyrine héréditaire)	2/1 000 000 (Danemark*) ³
PV (porphyrie variegata)	3,2/1 000 000 (EU*) ²
ADP (porphyrie par déficit en acide aminolévulinique déshydratase)	6 cas d'ADP rapportés dans le monde au moment de la publication ³

- La PAI représente environ 80 % des cas de PHA⁴
- La prévalence de la PAI peut être sous-estimée en raison des estimations basées sur les patients présentant une maladie symptomatique uniquement⁵
 - Il existe encore moins d'informations sur les autres sous-types de PHA

*Les données sur la prévalence provenant de ces pays spécifiques ont été mentionnées du fait de recherches en cours et d'une prévalence relativement élevée.

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Elder G et al. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:848-857. 3. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 4. Simon A et al. *Patient.* 2018;11(5):527-537. 5. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

La PHA est une maladie génétique pouvant être déclenchée par des facteurs hormonaux et environnementaux



- Les crises aiguës chez les patients atteints de PHA sont parfois déclenchées par des facteurs déclenchants de type environnemental ou hormonal¹⁻⁴
 - Lorsqu'elle se manifeste, la maladie peut être invalidante, voire menacer le pronostic vital⁵
- Les signes et les symptômes sont prédominants chez les femmes en âge de procréer mais ils peuvent également se manifester chez les hommes³
 - Il est rare de présenter des symptômes de PHA avant la puberté⁶
 - Les crises sont moins probables après la ménopause²
- La prévalence est plus élevée chez les Caucasiens, en particulier les Européens du Nord, mais on retrouve la PHA dans toutes les origines et chez tous les groupes ethniques^{4,7}

- Facteurs déclenchants hormonaux et environnementaux des crises de PHA^{1,2,4} :
 - Cycle menstruel de la femme
 - De nombreux médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450 (par ex., barbituriques, progestatifs de synthèse, antibiotiques de la famille des sulfonamides)
 - Régime hypocalorique
 - Tabagisme
 - Consommation d'alcool
 - Infections et interventions chirurgicales
 - Stress psychologique

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 4. Bylesjö I et al. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612-618. 5. Ventura P et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 6. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 7. Besur S et al. *Metabolites.* 2014;4:977-1006.

Résumé

Définition et classification des porphyries

- La porphyrie est constituée de 2 sous groupes avec la PHA et la porphyrie cutanée causées par des altérations enzymatiques dans la voie de biosynthèse de l'hème¹
- Classées selon leurs manifestations cliniques²
 - Les signes et symptômes de la PHA sont dus à l'augmentation des concentrations des intermédiaires neurotoxiques, ALA et PBG, conduisant à des lésions du système nerveux²
 - Les signes et symptômes de la porphyrie photocutanée sont causés par des concentrations accrues de porphyrines photosensibilisantes²

La PHA est associée à des signes et symptômes invalidants voire potentiellement mortels

- Les manifestations principales de la PHA sont des douleurs abdominales diffuses et intenses ainsi que d'autres signes et symptômes (par ex., nausées/vomissements, douleur/faiblesse dans les membres) pouvant évoluer vers des lésions neurologiques, voire le décès³
- Le terme de porphyrie hépatique *aiguë* ne rend pas compte des caractéristiques cliniques prolongées et chroniques fréquentes de cette maladie³

La prévalence de la PHA est-elle plus élevée que l'on ne le croit ?

- La prévalence combinée des sous-types de PHA a été estimée à environ 5 cas/100 000³
- Cependant, la prévalence de la PHA peut être supérieure aux estimations actuelles car ces estimations sont généralement limitées aux personnes présentant une maladie symptomatique⁴
- La PHA est également associée à un retard et des erreurs de diagnostic³

1. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 3. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 4. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.