



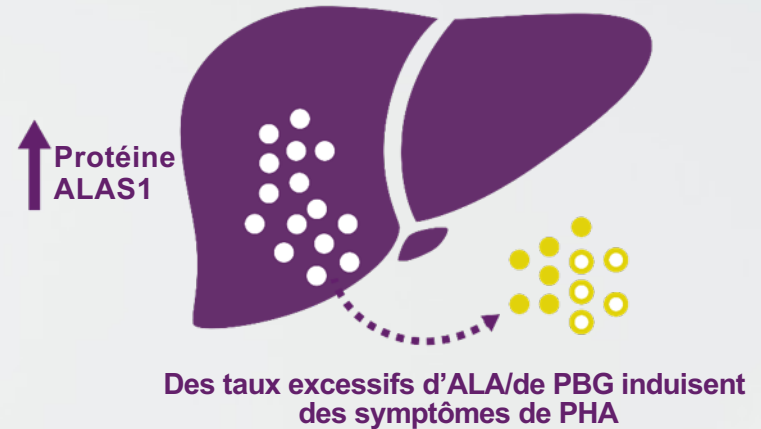
MODULE **02**

Physiopathologie de la Porphyrie Hépatique Aiguë (PHA)



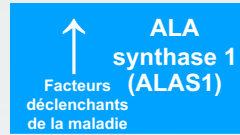
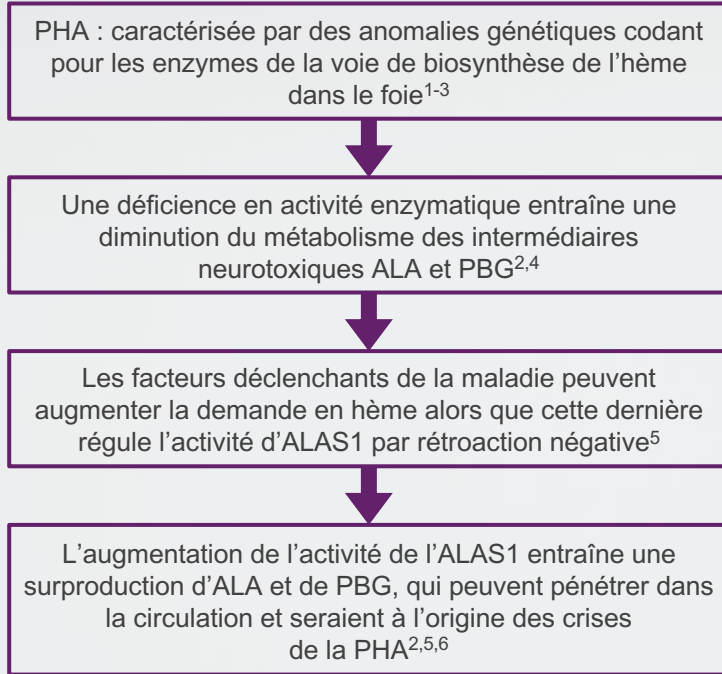
Introduction à la physiopathologie de la PHA

- Les crises aiguës sont déclenchées par des événements qui induisent directement l'enzyme acide aminolévulinique synthase 1 (ALAS1) ou augmentent la demande de synthèse de l'hème dans le foie, puis désinhibent l'ALAS1¹
- L'augmentation de l'activité de l'ALAS1 est le principal facteur contribuant aux taux élevés des intermédiaires neurotoxiques acide aminolévulinique (ALA) et porphobilinogène (PBG)^{1,2}
- On pense que les taux élevés d'ALA et de PBG sont responsables des effets neuropathologiques de la PHA et des signes et symptômes associés^{1,2}
- Les crises aiguës de la PHA et, chez certains patients, les symptômes chroniques sont associés à des lésions neurologiques étendues, conduisant à un dysfonctionnement dans le^{1,3} :
 - Système nerveux autonome
 - Système nerveux central
 - Système nerveux périphérique

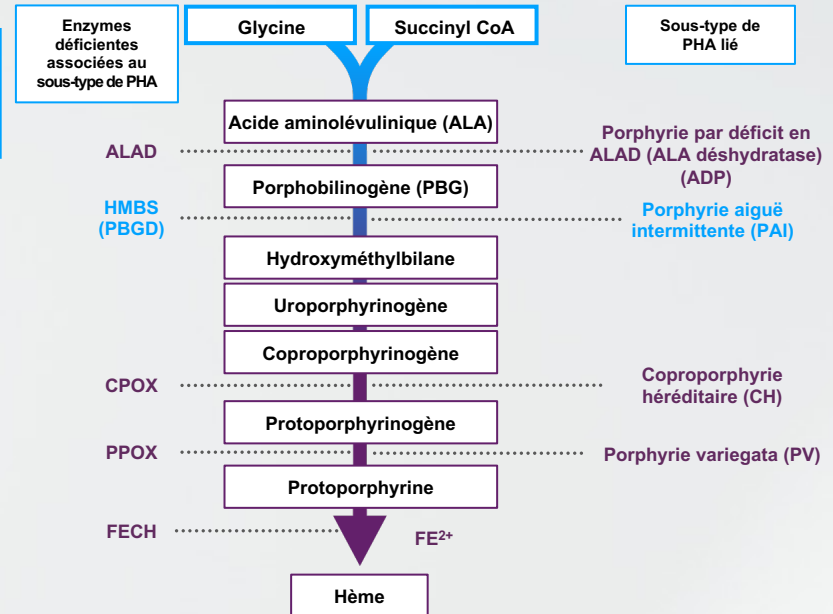


1. Puy H et al. *Lancet*. 2010;375:924-937. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 3. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368.

L'augmentation de l'ALA et du PBG par une enzyme de régulation clé, l'ALAS1



La voie de biosynthèse de l'hème^{2,4}

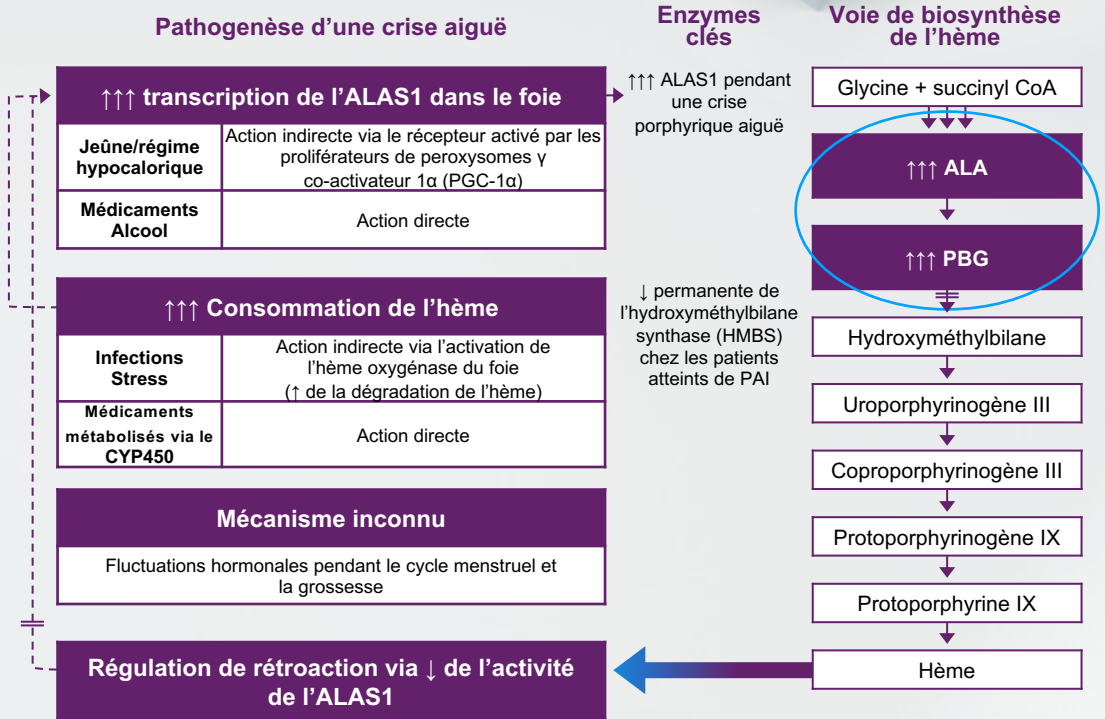


1. Besur S et al. *Metabolites*. 2014;4:977-1006. 2. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214. 3. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 4. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 5. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 6. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

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

Facteurs déclenchants et pathogenèse d'une crise aiguë dans la PAI⁴

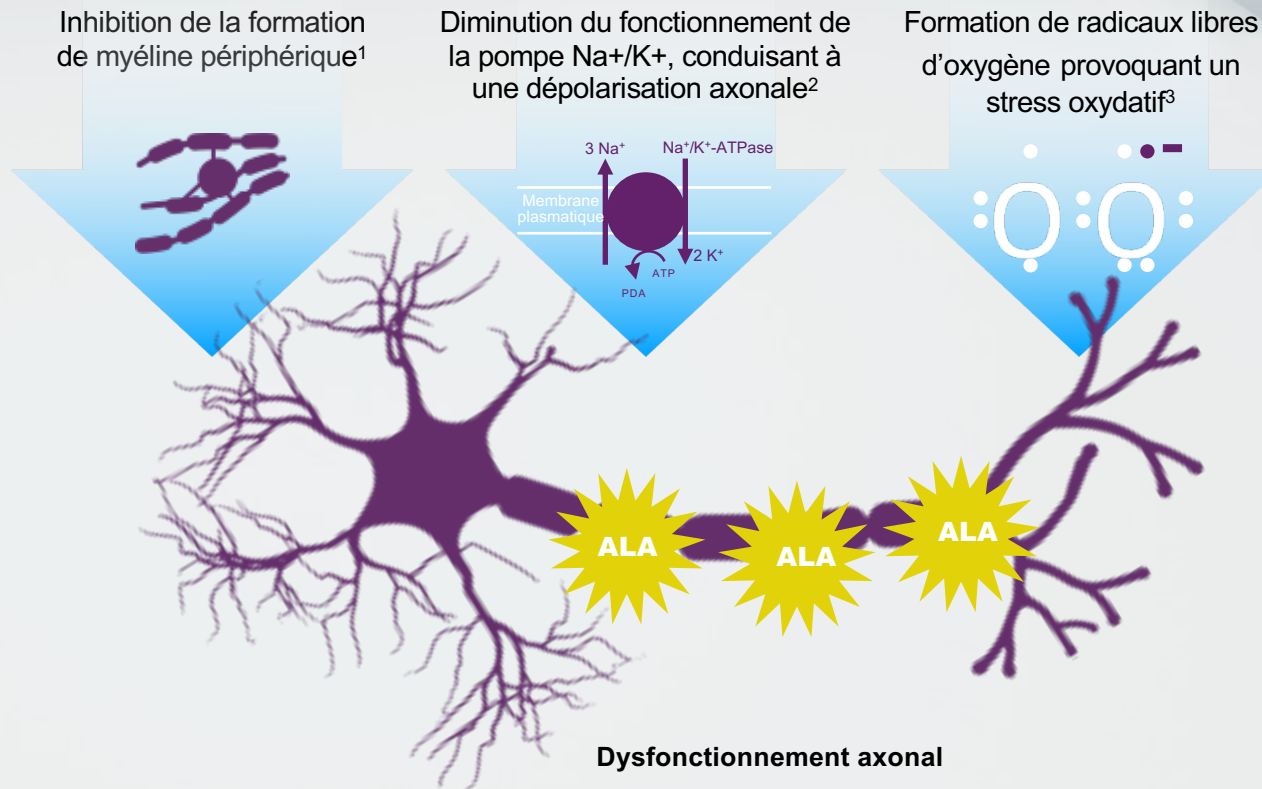
- La PHA est une maladie de faible pénétrance¹
 - Bien que la proportion de patients qui développent une maladie clinique formelle soit < 20 %, une PHA symptomatique peut être associée à des crises invalidantes, voire potentiellement mortelles¹
 - La pénétrance étant relativement faible, les membres d'une famille porteurs de la mutation responsable de la maladie ne développeront pas tous la maladie²
- La faible pénétrance suggère le rôle important des facteurs environnementaux et éventuellement des gènes modificateurs dans le déclenchement des crises³



Reproduit avec l'autorisation de : An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Pischik E and Kauppinen R. *The Application of Clinical Genetics*. 2015;8:201-214. Original publisher: Dove Medical Press Ltd.

1. Ventura P et al. *Eur J Intern Med*. 2014;25:497-505. 2. Whatley SD, Badminton MN. In: Adams MP et al. eds. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk11931/>. Published September 27, 2005. 3. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214.

Mécanismes physiopathologiques de la neurotoxicité par ALA basés sur les publications



1. Felitsyn N et al. *J Neurochem.* 2008;106:2068-2079. 2. Lin CS-Y et al. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:2336-2344. 3. Meyer UA et al. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52.

Rôle de l'ALA et du PBG dans les manifestations cliniques des crises aiguës associées à la PAI

Contexte

- Une analyse rétrospective menée auprès de 23 patients taïwanais présentant des symptômes similaires à ceux de la porphyrie
- PAI documentée chez 12 patients d'après les antécédents de crises, de manifestations cliniques, de facteurs déclenchants, de taux urinaires d'ALA et de PBG élevés et d'anomalies génétiques

Résultats

- Les 12 patients présentant des neuropathies associées à la PAI avaient tous une certaine forme de parésie motrice pendant ou après une crise sévère associée à des manifestations du SNC
- Les taux urinaires d'ALA et de PBG étaient élevés pendant ou après la crise chez les 12 patients atteints de PAI

Résumé des résultats électrophysiologiques et taux d'ALA et de PBG dans les urines de 24 heures chez 12 patients atteints de PAI

Type de patient	Vitesse de conduction nerveuse motrice et électromyographie	Taux d'ALA (mg/jour)*	Taux de PBG (mg/jour)*
Patients atteints de PAI présentant des anomalies nerveuses motrices (n = 7)	Polyneuropathie axonale motrice touchant les membres supérieurs	38,6	136,9
	Neuropathie motrice asymétrique touchant de façon bien visible les nerfs radial et péronier gauche	34,3	78,9
	Polyneuropathie axonale motrice	63,9	52,1
	Absence de tout potentiel d'action sensoriel et moteur	20,8	70,0
	Neuropathie axonale motrice	87,3	3,9
	Neuropathie radiale bilatérale	198,1	35,0
	Neuropathie radiale bilatérale motrice	38,0	38,0
Patients atteints de PAI présentant des résultats normaux (n = 5)	Normaux	7,7-318,6	11,4-154,7

*Plage de référence pour le taux d'ALA dans les urines de 24 heures = 0,3 à 7,4 mg/jour et PBG = 0 à 2 mg/jour.

Kuo H-C et al. *Eur Neurol.* 2011;66:247-252.

Résumé

Physiopathologie de la PHA

- Les crises et, chez certains patients, les symptômes chroniques sont associés à des lésions neurologiques étendues, conduisant à un dysfonctionnement des systèmes nerveux autonome, central et périphérique^{1,2}
- On pense que les taux élevés des intermédiaires neurotoxiques ALA et PBG sont responsables des effets neuropathologiques^{2,3}

Mécanismes de neurotoxicité de l'ALA

- On pense que l'ALA est particulièrement neurotoxique, selon divers mécanismes hypothétiques conduisant à un dysfonctionnement axonal⁴⁻⁶
 - Inhibition de la formation de myéline⁴
 - Diminution du fonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺, conduisant à une dépolarisation axonale⁵
 - Formation de radicaux libres d'oxygène provoquant un stress oxydatif⁶

Rôle de l'ALA et du PBG dans les manifestations cliniques des crises aiguës associées à la PAI

- Chez 12 patients diagnostiqués rétrospectivement d'une PAI, les taux urinaires d'ALA et de PBG étaient élevés pendant ou après les crises chez tous les patients⁷
- D'autres études ont montré que le PBG et l'ALA étaient élevés pendant et après les crises de la PHA^{8,9}

1. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 2. Puy H et al. *Lancet*. 2010;375:924-937. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 4. Felitsyn N et al. *J Neurochem*. 2008;106:2068-2079. 5. Lin CS-Y et al. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2336-2344. 6. Meyer UA et al. *Semin Liver Dis*. 1998;18:43-52. 7. Kuo H-C et al. *Eur Neurol*. 2011;66:247-252. 8. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558. 9. Marsden JT, Rees DC. *J Clin Pathol*. 2014;67:60-65.