

MODULE **03**

Porphyrie hépatique aiguë (PHA) : simplifier le parcours diagnostique



PHA : maladie rare dont les indices cliniques peuvent aider au diagnostic

Le « zèbre » est une expression familière utilisée dans la médecine pour décrire un diagnostic relativement rare. Elle provient du dicton « Quand vous entendez un bruit de galop, pensez à des chevaux plutôt qu'à des zèbres » attribué à Theodore Woodward, ancien professeur à la faculté de médecine de l'Université du Maryland à Baltimore vers la fin des années 1940. Il a expliqué que les chevaux étant des animaux à sabots plus classiques, on pourrait naturellement supposer que les bruits des sabots appartiennent à un cheval et non à un zèbre.



Zèbre médical. Site internet de la fondation EPIC (Empowering People With Invisible Chronic Illness). <http://www.epictotogether.org/medical-zebra/>. Consulté le 8 février 2019.

Les principales difficultés rencontrées pour poser le diagnostic de PHA

La difficulté du diagnostic de PHA

- Les signes et symptômes de la PHA peuvent ressembler à ceux d'autres maladies, ce qui complique le diagnostic^{1,2}
- Les douleurs abdominales diffuses et intenses, lors des crises aiguës, amènent souvent les patients à se présenter d'abord au service des urgences, où la PHA est souvent ignorée en tant que diagnostic différentiel^{1,3}
- Le diagnostic de la PHA peut être retardé sur une période pouvant aller jusqu'à 15 ans et peut nécessiter de multiples hospitalisations, voire même des interventions chirurgicales inutiles^{1,4}

Facteurs pouvant faciliter le diagnostic de PHA

- Reconnaître un ensemble de signes et symptômes peut faciliter le diagnostic⁵
- La PHA peut être identifiée plus précocement si les professionnels de santé examinent les antécédents de symptômes neuroviscéraux/ gastro-intestinaux du patient, ainsi que⁶ :
 - Les hospitalisations et consultations répétées aux urgences sans diagnostic définitif
 - La nécessité de renouveler les prescriptions d'analgésiques opioïdes pour soulager la douleur

1. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 2. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 3. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450. 6. Rudnick SR et al. ACG 2018. Poster.

Signes et symptômes les plus fréquents lors d'une crise aiguë

- Les signes et symptômes de la PHA* incluent¹⁻³ :

DOULEUR ABDOMINALE SEVERE, INTENSE ET DIFFUSE



1 OU PLUSIEURS DES SYMPTÔMES SUIVANTS

Système Nerveux PÉRIPHÉRIQUE	Système Nerveux CENTRAL	Système Nerveux AUTONOME	CUTANÉ†
<ul style="list-style-type: none">• Faiblesse ou douleur dans les membres	<ul style="list-style-type: none">• Anxiété• Dépression• Insomnie• Confusion	<ul style="list-style-type: none">• Nausées• Vomissements	<ul style="list-style-type: none">• Lésions cutanées sur les zones exposées au soleil



Plus de 90 % des patients atteints de PHA rapportent des douleurs abdominales (semblables à un syndrome abdominal aigu mais sans localisation spécifique)^{1,2}

*Il existe 4 sous-types de PHA. Environ 80 % des cas relèvent de la Porphyrie Aiguë Intermittente (PAI), suivie de la Coproporphyrine Héritaire (CH), de la Porphyrie Variegata (PV) et de l'extrêmement rare porphyrie par déficit en ALA déshydratase (ADP)^{1,2,4}.

†Les symptômes cutanés se manifestent uniquement dans la CH et la PV^{1,3}.

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Ventura P et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 3. Balwani M et al. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322. 4. Simon A et al. *Patient.* 2018;11:527-537.

Des symptômes chroniques peuvent se manifester chez certains patients atteints de PHA

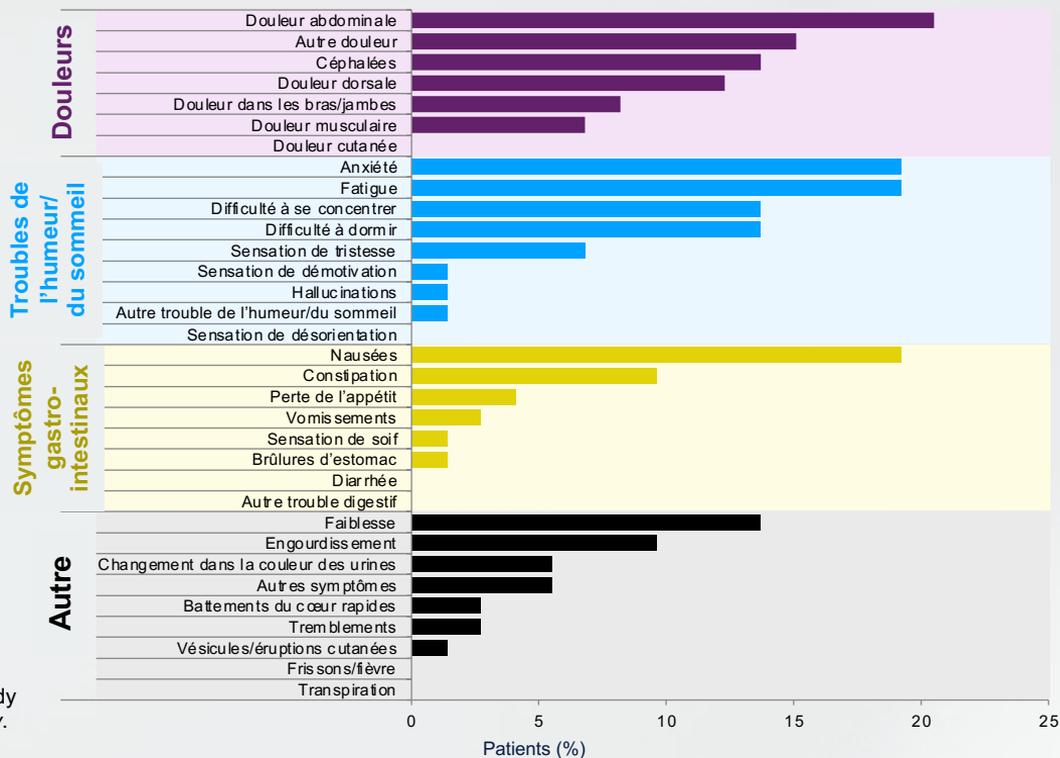
Méthodes

- Étude EXPLORE : une étude d'histoire naturelle observationnelle, internationale, prospective menée auprès de 112 personnes vivant avec des crises récurrentes de la PHA
- Principaux critères d'admissibilité
 - ≥ 3 crises par an ou utilisation d'un traitement prophylactique

Résultats

- 65 %** des patients rapportaient des **symptômes chroniques en dehors des crises**
- 46 %** des patients rapportaient des **symptômes** qui se manifestent **quotidiennement**
 - Certains de ces patients ont été traités par hémine ou ont reçu une prophylaxie par opioïdes

Symptômes chroniques présentés entre les crises de la PHA



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

La PHA peut être diagnostiquée à tort comme des affections plus couramment rencontrées

La PHA est souvent mal diagnostiquée en raison de la nature non spécifique des symptômes révélateurs¹



Autres troubles gastro-intestinaux^{1,3}

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



Troubles neurologiques^{1,3,4}

Fibromyalgie
Syndrome de Guillain-Barré
Troubles psychiatriques



Troubles gynécologiques³

Endométriose



Affections abdominales aiguës^{1,5,6}

Appendicite
Cholécystite
Péritonite
Pancréatite
Occlusion intestinale

1. Ventura P et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 3. Ko JJ et al. ACG 2018. Poster. 4. Meyer UA et al. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52. 5. Alfadhel M et al. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2135-2137. 6. Kondo M et al. *Int J Hematol.* 2004;79:448-456.

Différencier la douleur abdominale associée à la PHA des autres affections gastro-intestinales plus courantes

Douleur dans le quadrant supérieur droit¹

- Cholécystite
- Hépatite

Douleur dans le quadrant supérieur gauche¹

- Pancréatite

Douleur dans le quadrant inférieur droit¹

- Maladie inflammatoire de l'intestin (MICI)
- SII
- Appendicite
- Occlusion intestinale
- Péritonite

Douleur dans le quadrant inférieur gauche¹

- MICI
- SII

Douleurs abdominales aiguës liées à la PHA

- Douleurs abdominales diffuses intenses et incessantes sans fièvre ni leucocytose²

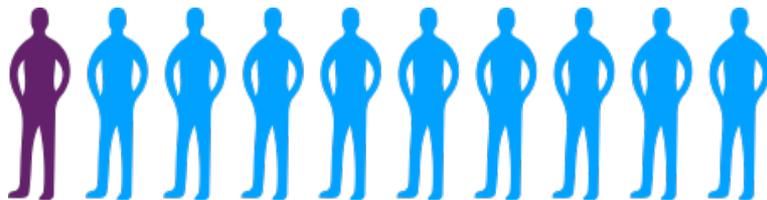
1. Cartwright SL, Knudson MP. *Am Fam Physician*. 2008;77:971-978. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

Prendre à tort la PHA pour d'autres affections neurologiques plus courantes

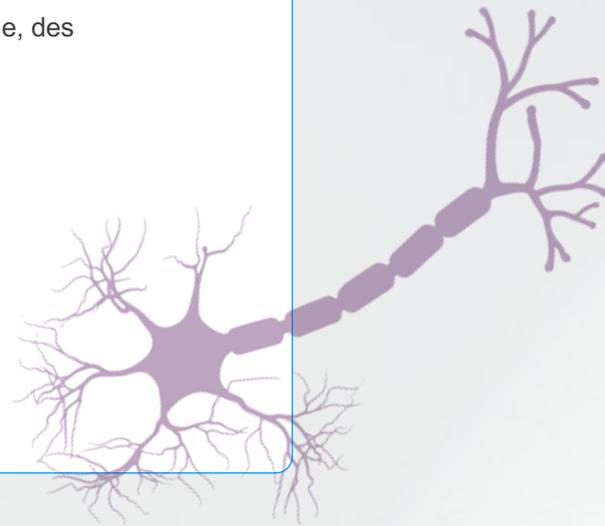
Cas de PHA diagnostiqués à tort comme une polyneuropathie ou une encéphalopathie

Les porphyrines urinaires et leurs précurseurs ont été évalués chez 108 patients ayant une atteinte neurologique présentant des symptômes évocateurs de la PHA mais n'ayant pas reçu de diagnostic antérieur de PHA

- Les symptômes incluaient des douleurs abdominales, une dysautonomie, une polyneuropathie, des symptômes mentaux, et des crises convulsives



11 % des patients présentaient une PHA non diagnostiquée antérieurement, d'après les taux urinaires de PBG



PBG=porphobilinogène.
Pischik E et al. *J Neurol.* 2008;255:974-979.

Caractéristiques communes des patients atteints de PHA

Données démographiques

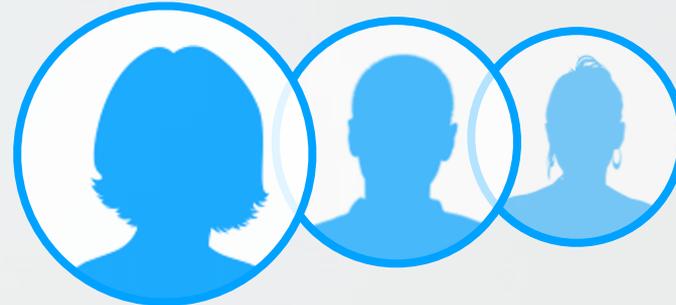
- La PHA survient plus fréquemment chez les femmes en âge de procréer¹
 - Il est rare que les signes et symptômes se manifestent avant la puberté¹
- La PHA peut survenir chez les hommes comme chez les femmes^{2,3}
 - Dans une étude, 17 % d'hommes et 83 % de femmes étaient atteints de PAI²
- La PHA peut survenir chez tous les groupes ethniques³
 - La PHA est plus fréquente chez les Caucasiens^{2,4}
 - On trouve des PHA avec une prévalence plus élevée dans certaines zones géographiques, comme la Suède, la Nouvelle-Écosse et l'Afrique du Sud, en raison d'un effet fondateur où la ou les mutations génétiques d'un ancêtre commun sont amplifiées du fait de l'isolement⁵⁻⁸

Caractéristiques cliniques initiales de crises

- Plusieurs jours de fatigue intense et d'incapacité à se concentrer¹
 - Suivis d'une aggravation progressive des douleurs abdominales, nausées et vomissements, et signes neurologiques subtils
 - Faiblesse, sensations désagréables et altération de l'affect

Antécédents

- Consultations antérieures aux urgences avec des symptômes similaires et évaluation non-diagnostique¹



1. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 2. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 4. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrin with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558. 5. Elder G et al. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:849-857. 6. Lee J-S, Anvret M. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:10912-10915. 7. Greene-Davis ST et al. *Clin Biochem*. 1997;30:607-612. 8. Warnich L et al. *Hum Mol Genet*. 1996;5:981-984.

Les signes et symptômes de la PHA se manifestent généralement chez des patients ayant une prédisposition génétique exposés à des facteurs déclenchants

Ressource en ligne pour les cliniciens

- Porphyrie.net site du CRMR Porphyries:
<https://www.porphyrie.net/medicaments/> *

Description

- Un site internet qui permet aux cliniciens de saisir un nom de médicament générique ou de spécialité afin de déterminer si le médicament peut être utilisé sans danger chez des patients atteints de porphyrie

Facteurs déclenchants	Commentaire
Cycle hormonal naturel des femmes ¹⁻⁴	<ul style="list-style-type: none">• Les symptômes peuvent être déclenchés lors de la phase lutéale du cycle menstruel pendant laquelle une augmentation des taux de progestatifs est observée
Médicaments délivrés sur ordonnance ayant démontré une induction de l'acide aminolévulinique synthase 1 (ALAS1) ^{1,2}	<ul style="list-style-type: none">• Contraceptifs oraux• Progestatifs• Divers agents anticonvulsivants• Sulfonamides
Régime ¹⁻⁴	<ul style="list-style-type: none">• Régime hypocalorique• Restriction calorique ou glucidique stricte
Facteurs liés au mode de vie ^{4,5}	<ul style="list-style-type: none">• Tabagisme• Consommation excessive d'alcool
Infections et interventions chirurgicales ^{1,2,4,5}	<ul style="list-style-type: none">• En raison d'une augmentation du stress métabolique
Stress psychologique ^{4,5}	<ul style="list-style-type: none">• Les hommes comme les femmes ont indiqué que le stress psychologique constituait un facteur déclenchant dans une étude de population menée en Suède⁴

*Le lien vers ce site web est fourni à titre de référence pour nos visiteurs. Alnylam Pharmaceuticals n'approuve pas et n'est pas responsable du contenu des sites qui ne lui appartiennent pas et qui ne sont pas exploités par Alnylam Pharmaceuticals.

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. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214.

Le diagnostic biochimique de la PHA : dosage urinaire ALA et PBG

- Le prélèvement ponctuel d'urine pour le dosage du porphobilinogène (PBG), de l'acide delta-aminolévulinique (ALA) est utilisé pour le diagnostic de la PHA¹⁻³
 - Dans les 3 sous-types de PHA les plus fréquents (PAI, CH, PV), les crises s'accompagnent d'une augmentation nette du taux de PBG³
- Le dosage des porphyrines urinaires est un test non spécifique, **qui ne doit pas être utilisé seul** pour diagnostiquer la PHA³
 - Les porphyrines urinaires peuvent contribuer à différencier les sous-types de PHA²
 - La prescription d'analyses biologiques pour le dosage des porphyrines urinaires n'inclut pas l'évaluation de l'ALA et du PBG ni leurs taux correspondants³
- Le PBG et l'ALA peuvent rester élevés pendant la récupération suite à une crise de la PAI ou d'un autre type de PHA³⁻⁵

Prélèvement ponctuel d'urine	Valeurs biologiques par sous-type de PHA pendant une crise ^{1,6}			
	Porphyrie intermittente aiguë (PAI)	Coproporphyrine héréditaire (CH)	Porphyrie variegata (PV)	Porphyrie par déficit en ALA déshydratase (ADP)
PBG	Augmenté	Augmenté	Augmenté	Aucune augmentation
ALA	Augmenté	Augmenté	Augmenté	Augmenté
Porphyrines	Élévation de l'uroporphyrine	Élévation de la copro-porphyrine (COPRO)	Élévation de la COPRO	Élévation de la COPRO

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Balwani M et al. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 4. 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. 5. Marsden JT, Rees DC. *J Clin Pathol.* 2014;67:60-65. 6. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214.

Dépistage génétique de la PHA

- Une fois que le diagnostic de PHA est confirmé biochimiquement, un séquençage génétique peut être utilisé pour identifier la mutation et le sous-type de PHA¹

Sous-type de PHA ^{1,2}	Mutations génétiques codant pour les enzymes déficientes ^{1,2}
PAI	Hydroxyméthylbilane synthase (HMBS)
CH	COPROgène oxydase (CPOX)
PV	PROTOgène oxydase (PPOX)
ADP	ALA déshydratase (ALAD)

1. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

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

Antécédents familiaux de PHA (souvent inconnus) / Présentation clinique du patient

Symptôme caractéristique : douleurs abdominales diffuses et intenses (douleurs neuroviscérales) sans fièvre ni leucocytose¹⁻³

- Des nausées/vomissements, une faiblesse ou des douleurs 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 se manifester³

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^{3,4}
 - Dans une étude, 17 % d'hommes et 83 % de femmes étaient atteints de PAI⁴

Facteurs déclenchants possibles^{1,3}

- Cycle hormonal des femmes
- Certains médicaments agissant sur l'ALAS1
- Régime draconien/restriction calorique ou glucidique stricte
- Alcool, stress, tabagisme, régimes hypocaloriques

Tests de diagnostic

- **Dosage urinaire d'ALA et de PBG^{1,2}**
 - Le dosage des porphyrines urinaires est un test non spécifique, qui ne doit pas être utilisé seul pour diagnostiquer la PHA²
- Tests ADN pour la confirmation du diagnostic et l'identification des sous-types de PHA¹

1. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 3. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450.

4. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26.

Résumé : les avantages d'un diagnostic rapide

Les erreurs diagnostiques sont fréquentes dans le cadre de la PHA

- PHA : groupe de maladies génétiques rares dont les signes et symptômes dominants, notamment les douleurs abdominales diffuses intenses, peuvent ressembler à ceux d'autres affections plus courantes¹
- Reconnaître un ensemble de signes et symptômes de même que les schémas d'utilisation des soins de santé devrait faire soupçonner une PHA^{1,2}

L'importance d'un diagnostic rapide

- Un diagnostic rapide lors de crises aiguës de la PHA peut éviter aux patients de nombreuses hospitalisations et des interventions chirurgicales inutiles^{1,3,4}

Un test diagnostique simple

- Le recours précoce à un simple prélèvement ponctuel d'urine pour le dosage de l'ALA et du PBG facilite le diagnostic différentiel de la PHA^{1,5}
- Le dosage des porphyrines urinaires est un test non spécifique, qui ne doit pas être utilisé seul pour diagnostiquer la PHA⁴
- Dans les 3 sous-types de PHA les plus fréquents, les crises s'accompagnent d'une augmentation nette du PBG, que l'on peut facilement mesurer dans les urines⁴

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Rudnick SR et al. *ACG* 2018. Poster. 3. Bonkovsky HL et al. *Am J Med.* 2014;127:1233-1241
4. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 5. Balwani M et al. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322.