

MODULE **01**

Classification des porphyries

La porphyrie : une maladie rare à conséquences cliniques

- La porphyrie regroupe au moins 8 troubles métaboliques^{1,2}
 - Pour chaque sous-type de porphyrie, une anomalie génétique est en cause dans une enzyme de 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 (UE) ¹
Porphyrie aiguë intermittente (PAI)	0,118-1/20 000 (UE) ^{1,4} 5/100 000 (É.-U.) ¹
Protoporphyrine érythropoïétique (PPE)	1/50 000-75 000 (UE) 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 principales^{1,2} :

1

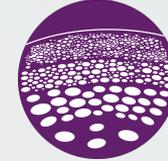
Selon les principaux sites physiologiques : le foie ou la moelle osseuse^{1,2}



- 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 versus photocutanée

- Les principales manifestations cliniques sont soit des symptômes neuroviscéraux (p. 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 quelque peu impropre dans la mesure où les caractéristiques cliniques peuvent être prolongées et chroniques³

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.

Se fonder sur les principales manifestations cliniques pour la classification des 8 sous-types de porphyrie

Porphyrie hépatique aiguë : manifestation cardinale de symptômes neuroviscéraux aigus¹

Les symptômes de la PHA sont causés par des concentrations accrues de l'ALA et du PBG, des intermédiaires neurotoxiques, qui s'accumulent en raison de déficits enzymatiques dans la voie de biosynthèse de l'hème, entraînant des lésions du système nerveux².

PDA

PAI

CH

PV

Porphyrie photocutanée : manifestation cardinale de lésions cutanées¹

Les symptômes de porphyrie photocutanée sont causés par des concentrations accrues de porphyrines photosensibilisantes².

PPDLX

PEC

PCT

PPE

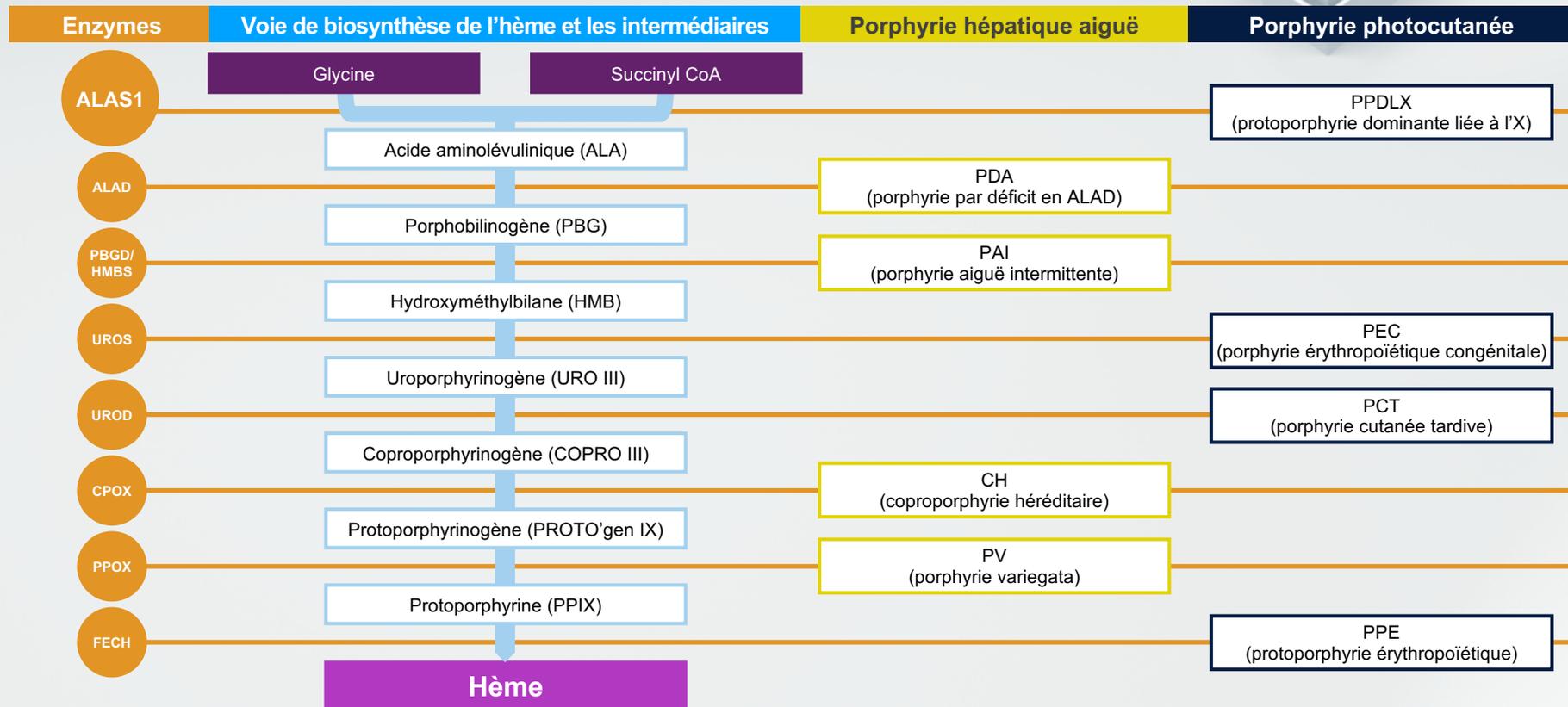
La CH et la PV sont associées à la fois à des symptômes neuroviscéraux aigus et à des lésions cutanées¹

PDA = porphyrie par déficit en acide aminolévulinique déshydratase; PAI = porphyrie aiguë intermittente; ALA = acide aminolévulinique; PEC = porphyrie érythropoïétique congénitale; PPE = protoporphyrie érythropoïétique; CH = coproporphyrine héréditaire; PBG = porphobilinogène; PCT = porphyrie cutanée tardive; PV = porphyrie variegata; PPDLX = protoporphyrie 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 (UE*) ^{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 (UE*) ²
PDA (porphyrie par déficit en acide aminolévulinique déshydratase)	6 cas de PDA 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 uniquement plutôt qu'une mutation enzymatique⁵
 - Il existe encore moins d'information sur les autres sous-types de PHA

* Les données sur la prévalence provenant de ces pays en particulier 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 présentant une combinaison de facteurs déclenchants hormonaux et environnementaux

- Les crises aiguës chez les patients ayant une prédisposition génétique sont fréquemment précédées de facteurs déclenchants de type environnemental ou hormonal¹⁻⁴
 - Lorsqu'elle se manifeste, la maladie peut être incapacitante, 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 (p. ex., barbituriques, progestatifs de synthèse, antibiotiques de la famille des sulfonamides)
 - Régime draconien
 - Tabagisme
 - Consommation excessive 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 constitue un groupe d'au moins 8 troubles métaboliques causés par des altérations enzymatiques dans la voie de biosynthèse de l'hème¹
- Classées comme PHA ou porphyrie photocutanée selon les manifestations cliniques²
 - Les signes et symptômes de la PHA sont dus à l'augmentation des concentrations des intermédiaires neurotoxiques, l'ALA et le 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

PHA associée à des signes et symptômes incapacitants et potentiellement mortels

- La manifestation cardinale de la PHA prend la forme de douleurs abdominales diffuses intenses et d'autres signes et symptômes (p. ex., nausées/vomissements, douleur/faiblesse dans les membres) pouvant évoluer vers des lésions neurologiques, voire le décès³
- L'appellation 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 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 elles sont généralement limitées aux personnes présentant une maladie symptomatique⁴
- La PHA est également associée à un diagnostic tardif ou erroné³

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.