

MODULE **02**

# Physiopathologie de la porphyrie hépatique aiguë (PHA)



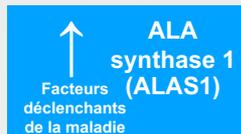
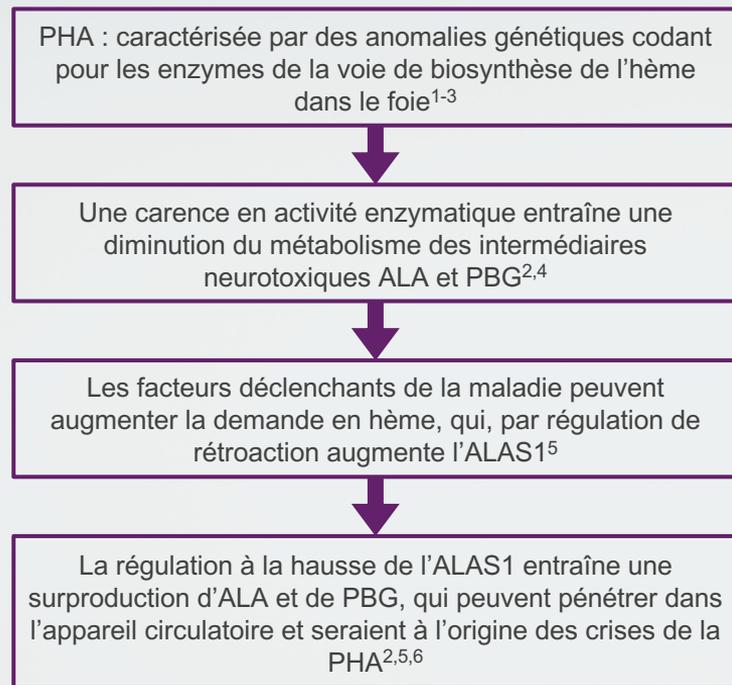
# Introduction à la physiopathologie de la PHA

- Les crises aiguës sont déclenchées par des événements qui soit induisent directement l'enzyme acide aminolévulinique synthase 1 (ALAS1) soit augmentent la demande de synthèse de l'hème dans le foie, puis désinhibent l'ALAS1<sup>1</sup>
- La régulation à la hausse de l'ALAS1 est le principal facteur contribuant aux taux élevés des intermédiaires neurotoxiques : l'acide aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG)<sup>1,2</sup>
- 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<sup>1,2</sup>
- Les crises de la PHA et, chez certains patients, les symptômes chroniques sont associés à des lésions neurologiques étendues, conduisant à un dysfonctionnement dans le<sup>1,3</sup> :
  - système nerveux autonome
  - système nerveux central
  - système nerveux périphérique

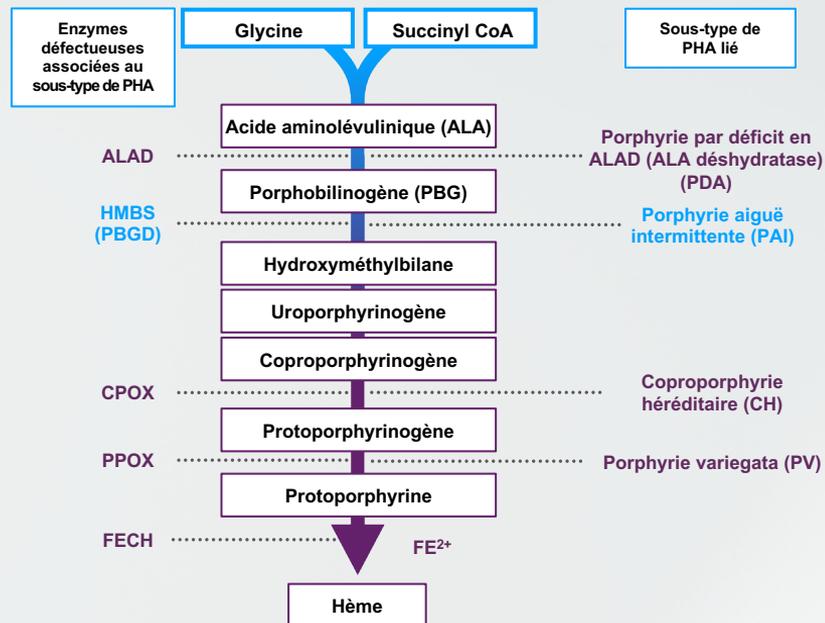


1. Puy H *et al. Lancet.* 2010;375:924-937. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 3. Szlendak U *et al. Adv Clin Exp Med.* 2016;25:361-368.

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



## La voie de biosynthèse de l'hème<sup>2,4</sup>

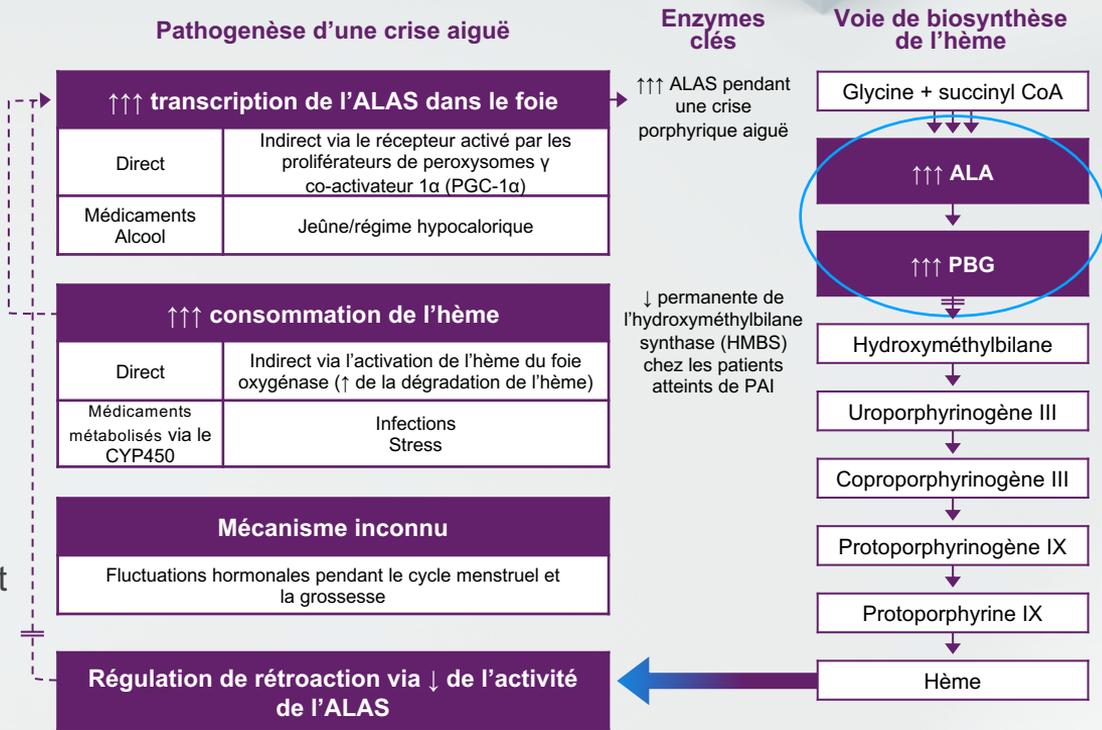


1. Besur S et al. *Metabolites*. 2014;4:977-1006. 2. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214. 3. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 4. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 5. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 6. Bissell DM, Wang B.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

- La PHA est une maladie de faible pénétrance<sup>1</sup>
  - Bien que la proportion de patients chez qui une maladie clinique formelle apparaît soit < 20 %, une maladie manifeste peut être associée à des crises incapacitantes, voire potentiellement mortelles<sup>1</sup>
  - La pénétrance étant relativement faible, les membres d'une famille porteurs de la mutation responsable de la maladie ne manifesteront pas tous une maladie clinique<sup>2</sup>
- La faible pénétrance suggère le rôle clé des facteurs environnementaux et éventuellement des modificateurs génétiques dans le déclenchement des crises<sup>3</sup>

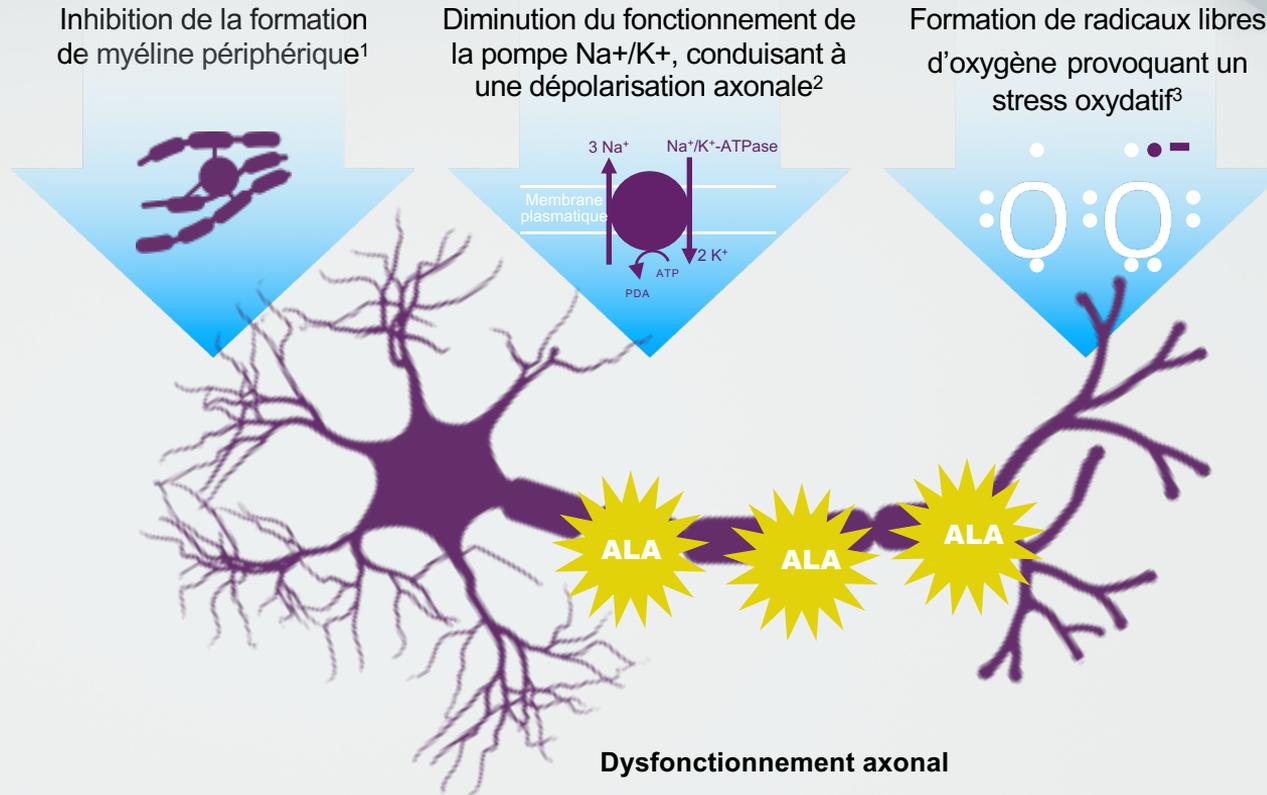


Reproduit avec l'autorisation de : An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Pischik E and Kauppinen R. *The Application of Clinical Genetics*. 2015;8:201-214. Original publisher: Dove Medical Press Ltd.

1. Ventura P *et al.* *Eur J Intern Med*. 2014;25:497-505. 2. Whatley SD, Badminton MN. Dans : 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 proposés de la neurotoxicité par ALA basés sur les publications existantes



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.

# Arguments cliniques concernant le rôle de l'ALA et du PBG dans les crises associées à la PAI

## Contexte

- Une analyse rétrospective menée auprès de 23 patients consécutifs présentant des symptômes semblables à ceux de la porphyrie, provenant de Taïwan
- 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 moléculaires

## Résultats

- Les 12 patients atteints de neuropathies associées à la PAI présentaient tous une 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

## Observations 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.

# 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<sup>1,2</sup>
- On pense que les taux élevés d'ALA et de PBG, des intermédiaires neurotoxiques sont responsables des effets neuropathologiques<sup>2,3</sup>

## Mécanismes de neurotoxicité de l'ALA

- On pense que l'ALA est particulièrement neurotoxique, avec divers mécanismes proposés conduisant à un dysfonctionnement axonal<sup>4-6</sup>
  - Inhibition de la formation de myéline<sup>4</sup>
  - Diminution du fonctionnement de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, conduisant à une dépolarisation axonale<sup>5</sup>
  - Formation de radicaux libres d'oxygène provoquant un stress oxydatif<sup>6</sup>

## Arguments cliniques concernant le rôle de l'ALA et du PBG dans les crises de PHA

- Les taux urinaires d'ALA et de PBG étaient élevés pendant ou après les crises pour l'ensemble des 12 patients chez qui une PAI a été rétrospectivement diagnostiquée<sup>7</sup>
- D'autres études ont montré que le PBG et l'ALA étaient élevés pendant et après les crises de PHA<sup>8,9</sup>

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. Bonkovsky HL *et al.* AASLD 2018. Affiche. 9. Marsden JT, Rees DC. *J Clin Pathol.* 2014;67:60-65.