

MODULE **03**

Porphyrie hépatique aiguë (PHA) : simplifier le parcours diagnostique



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

Le « zèbre » est le symbole courant auquel on réfère dans les écoles de médecine pour décrire un diagnostic relativement rare. Elle provient du dicton « Quand vous entendez des bruits de sabots derrière vous, ne vous attendez pas à voir un zèbre » attribué à Theodore Woodward, M.D., 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 courants, on pourrait naturellement supposer que les bruits de sabots appartiennent à un cheval et non à un zèbre.



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

Vue d'ensemble des difficultés rencontrées lors du diagnostic de PHA

La difficulté du diagnostic de PHA

- Les signes et symptômes multisystèmes de la PHA peuvent ressembler à ceux d'autres maladies, ce qui complique le diagnostic^{1,2}
- Les crises aiguës des douleurs abdominales diffuses intenses amènent souvent les patients à se présenter d'abord au service des urgences, où la PHA est souvent ignorée dans le diagnostic différentiel^{1,3}
- Le diagnostic de PHA peut être retardé sur une période pouvant aller jusqu'à 15 ans et peut nécessiter de multiples hospitalisations, voire 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 reconnue plus rapidement si les fournisseurs de soins 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 ordonnances 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. Affiche.

Signes et symptômes les plus fréquents d'une crise aiguë

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

DOULEURS ABDOMINALES

DIFFUSES INTENSES



1 OU PLUSIEURS DES SYMPTÔMES SUIVANTS

Système nerveux PÉRIPHÉRIQUE <ul style="list-style-type: none">• Faiblesse ou douleur dans les membres	Système nerveux CENTRAL <ul style="list-style-type: none">• Anxiété• Confusion	Système nerveux AUTONOME <ul style="list-style-type: none">• Nausées• Vomissements	CUTANÉ† <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 précise)^{1,2}

* Il existe 4 sous-types de PHA. Environ 80 % des cas relèvent de la porphyrie aiguë intermittente (PAI), suivie de la coproporphyrine héréditaire (CH), de la porphyrie variegata (PV) et de la porphyrie par déficit en ALA déshydratase (PDA), cette dernière étant extrêmement rare^{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

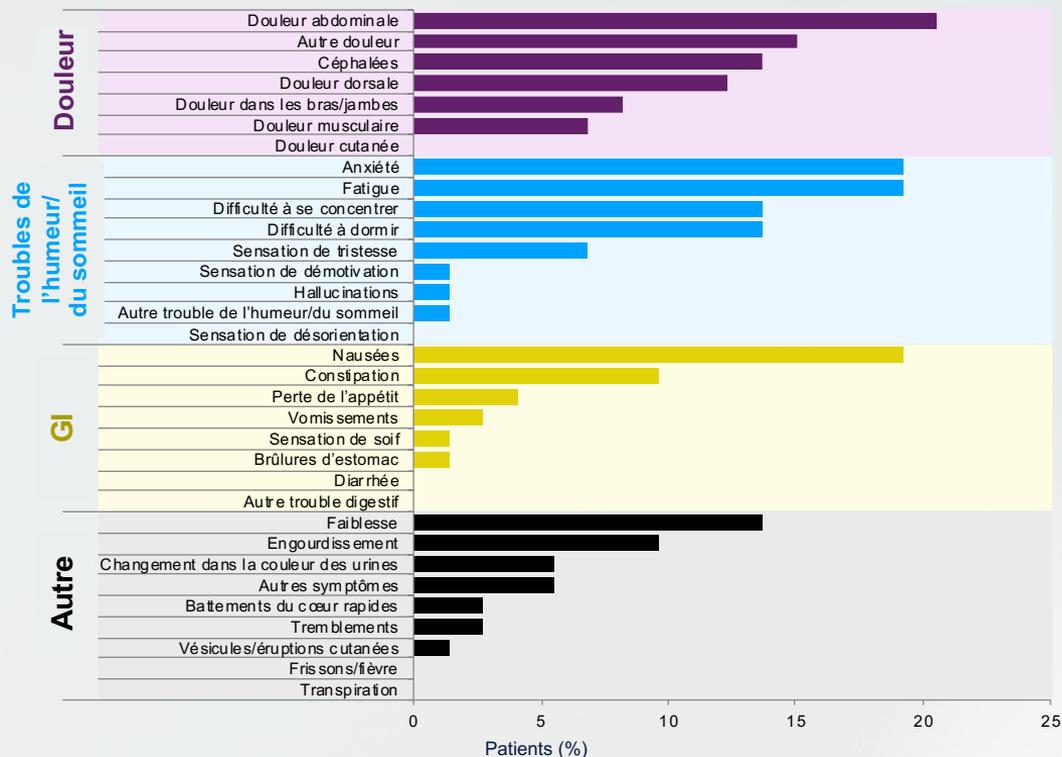
Plan

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

Résultats

- 46 % des patients rapportaient des symptômes quotidiens
- 65 % des patients rapportaient des symptômes chroniques entre les crises fréquentes
 - Certains de ces patients ont été traités par hémicine ou ont reçu une prophylaxie par opioïdes

Symptômes chroniques présentés entre les crises de PHA



Bonkovsky HL *et al.* AASLD 2018. Affiche.

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



Autres troubles gastrointestinaux^{1,3}

Maladie de Crohn
Syndrome du côlon irritable (SCI)
Gastroentérite aiguë avec vomissements
Hépatite



Troubles neurologiques/neuropsychiatriques^{1,3,4}

Fibromyalgie
Syndrome de Guillain-Barré
Psychose



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. Affiche.

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 GI 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 (MII)
- SCI
- Appendicite

Douleur dans le quadrant inférieur gauche¹

- MII
- SCI

Zone quelconque¹

- Occlusion intestinale
- Péritonite

Douleurs abdominales aiguës liées à la PHA

- Douleurs abdominales diffuses intenses et incessantes sans fièvre ni leucocytose²

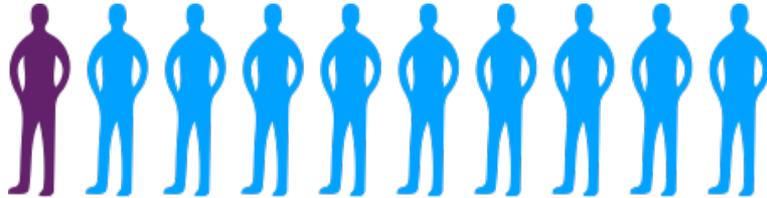
1. Cartwright SL, Knudson MP. *Am Fam Physician*. 2008;77:971-978. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

Confondre la PHA avec d'autres affections neurologiques plus courantes

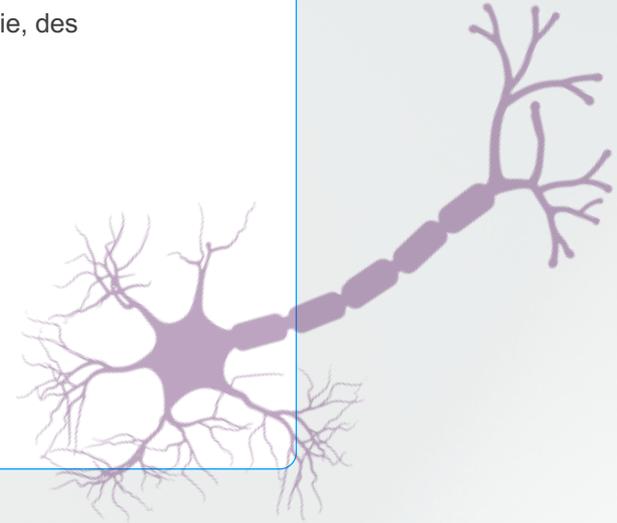
Cas de PHA diagnostiqués à tort comme une polyneuropathie ou une encéphalopathie

Les porphyrines urinaires et leurs précurseurs ont été évalués chez 108 patients neurologiques présentant des symptômes évocateurs de la PHA, mais n'ayant pas reçu antérieurement de diagnostic de PHA

- Les symptômes incluaient des douleurs abdominales, une dysautonomie, une polyneuropathie, des symptômes psychologiques, 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

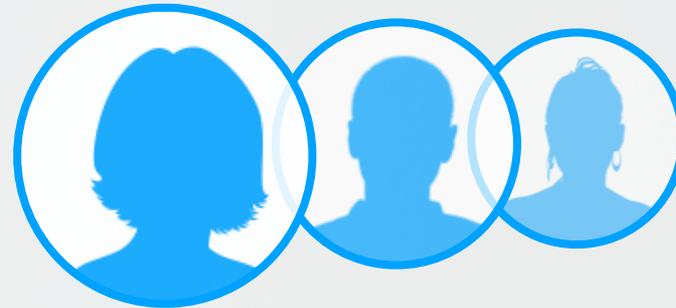
- La PHA survient plus fréquemment chez les femmes en âge de procréer¹
 - Il est rare que les signes et symptômes se manifestent avant la puberté¹ même si la pose du diagnostic peut parfois être retardée jusqu'après l'âge de la procréation
- La PHA peut survenir chez les hommes comme chez les femmes^{2,3}
 - 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}
 - La prévalence de la PHA est 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 des 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. Bonkovsky HL AASLD 2018. Affiche. 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

- Base de données sur les médicaments de l'American Porphyria Foundation : <http://www.porphyrifoundation.com/drug-database>

Description

- Un site Web qui permet aux cliniciens de saisir le nom générique ou commercial d'un médicament afin de déterminer s'il peut être utilisé sans danger chez des patients atteints de porphyrie

Remarque : Cette base de données fournit des renseignements sur les médicaments pouvant présenter un risque chez les patients atteints de PHA. Alnylam Pharmaceuticals, Inc. n'est pas détenteur de ce site Web et n'exerce aucun contrôle sur son contenu.

Facteur déclenchant	Commentaire
Cycle hormonal naturel des femmes ^{1,4}	<ul style="list-style-type: none">• Les symptômes peuvent être déclenchés par 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 alimentaire ^{1,4}	<ul style="list-style-type: none">• Régime draconien• 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

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

- Le prélèvement d'urine pour le dosage du porphobilinogène (PBG), de l'acide delta-aminolévulinique (delta-ALA) et des porphyrines sert au diagnostic de 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 du delta-ALA/PBG ni leurs taux correspondants³
- Le PBG et l'ALA peuvent rester élevés pendant le rétablissement qui suit une crise de PAI ou d'un autre type de PHA³⁻⁵

Prélèvement d'urine	Valeurs biologiques par sous-type de PHA pendant une crise ^{1,6}			
	Porphyrie intermittente aiguë (PIA)	Coproporphyrurie héréditaire (CH)	Porphyrie variegata (PV)	Porphyrie par déficit en ALA déshydratase (PAD)
PBG	Augmenté	Augmenté	Augmenté	Aucune augmentation
Delta-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. Bonkovsky HL *et al.* AASLD 2018. Affiche. 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 le diagnostic de PHA confirmé biochimiquement, un séquençage génétique peut être utilisé pour identifier la mutation et le sous-type de PHA¹
- Alnylam Pharmaceuticals commandite des programmes gratuits de dépistage génétique* assurés par des tiers destinés aux personnes susceptibles d'être porteuses de mutations génétiques connues comme étant associées à la PHA
 - Les professionnels de santé doivent confirmer que les patients répondent à certains critères pour pouvoir utiliser ce programme
 - Pour obtenir plus de renseignements sur Alnylam Act[®], consultez : <https://www.alnylam.com/medical-professional-resources/genetic-testing-counseling/porphyria-testing-counseling/>

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

* Le test génétique est offert aux États-Unis et au Canada.

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

Un résumé du parcours diagnostique

Antécédents familiaux de PHA (souvent inconnus) / Visite du patient

Symptômes caractéristiques : douleurs abdominales diffuses intenses (douleurs neuroviscérales) sans fièvre ni leucocytose¹⁻³

- Des nausées/vomissements, une faiblesse ou des douleurs dans les membres, de l'anxiété, une confusion ou des lésions cutanées sur les zones exposées au soleil (CH et PV uniquement) peuvent également se manifester³

Antécédents du patient

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
- Origine ethnique : La PHA est plus fréquente chez les Caucasiens, en particulier chez les Européens du Nord, mais on la retrouve dans toutes les origines ethniques^{2,4,5}

Facteurs déclenchants possibles^{1,3}

- Cycle hormonal naturel des femmes
- Médicaments délivrés sur ordonnance induisant l'ALAS1
- Régime draconien/restriction calorique ou glucidique stricte
- Autres facteurs

Tests diagnostiques

- Prélèvements d'urine pour les dosages de PBG/delta-ALA/porphyrines^{1,2}
 - Le dosage des porphyrines urinaires est un test non spécifique, qui ne doit pas être utilisé seul pour diagnostiquer la PHA²
- Test d'ADN pour une confirmation diagnostique et l'identification du sous-type 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

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

- 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}

Test simple de diagnostic biochimique

- Le recours précoce à un simple prélèvement d'urine pour le dosage du delta-ALA/PBG/des porphyrines 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.