

Newsletter N° 24

Association Française des Malades Atteints de Porphyries



Chers adhérents, chers amis,

Meilleurs vœux à tous !

C'est sous le signe de l'optimisme que nous vous souhaitons une très belle année 2024 !

En effet, nous avons des raisons d'être optimistes car, comme nous, vous avez certainement observé une accélération importante de l'intérêt porté aux porphyries ces dernières années qui se traduit par de véritables avancées thérapeutiques.

À la veille de la sortie du 4ème plan sur les maladies rares très attendu par la communauté des malades atteints de maladies rares (3 millions de personnes en France), nous sommes allés à

la rencontre des membres de l'équipe du Centre de Références Maladies Rares de l'hôpital Louis Mourier dirigé par le Professeur Laurent Gouya.

Nous les avons interrogés sur leur vision de l'évolution de la prise en charge des porphyries en espérant trouver auprès d'eux une réponse à une question fondamentale :

Les porphyries seront-elles, un jour prochain, des maladies dont on guérit ?

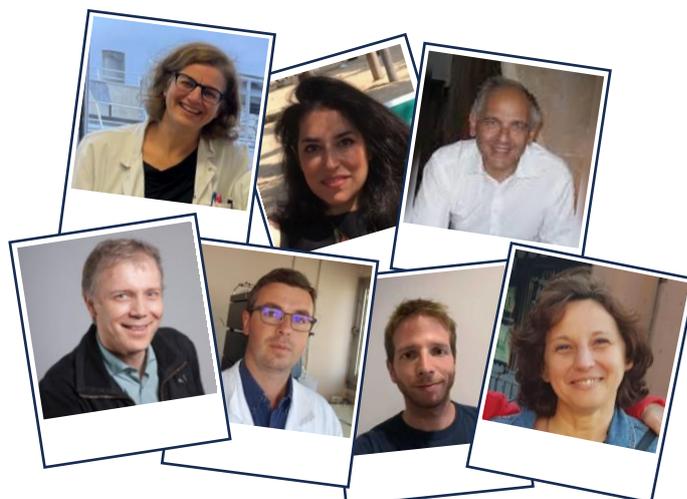
Vous retrouverez ci-après la restitution de ces échanges. Nous leur adressons tous nos remerciements pour le temps consacré à cette longue conversation.

En attendant, n'oubliez pas que votre association est, elle aussi, toujours là pour vous !

Sylvie Le Moal

Les porphyries seront-elles, un jour prochain, des maladies dont on guérit ?

Grande question !! Déjà, il faut avoir à l'esprit qu'en dehors des porphyries du sang pour lesquelles on présente des symptômes toute sa vie, la plupart des porphyries sont des maladies intermittentes comme les porphyries hépatiques aiguës ou la porphyrie cutanée. En plus d'être intermittentes, très souvent le fait d'être porteurs de la maladie ne signifie pas que l'on va la développer. Par exemple, si on découvre par hasard chez un sujet qu'il est porteur d'une mutation dans le gène responsable de la porphyrie aiguë intermittente, sa probabilité de développer cette porphyrie est de moins de 1 %. Par contre si ce sujet porteur de la mutation est dépisté au sein d'une famille où il existe déjà un patient symptomatique, son risque de développer des symptômes passe à 30 %, probablement car il existe dans la famille d'autres facteurs génétiques qui module le risque d'être symptomatique.



Vous reconnaitrez sans doute les visages de certains des membres de l'équipe du CFP que vous avez peut-être déjà rencontrés en consultation et joignables au 01 47 60 63 34.

De gauche à droite en commençant par le haut : Dr Caroline Schmitt (pharmacien biologiste), Arianne Mirmiran (conseillère en génétique), Pr Hervé Puy, Pr Laurent Gouya (médecin généticien), Dr Thibaud Lefebvre (pharmacien biologiste), Dr Antoine Poli (médecin généticien), Dr Neila Talbi (médecin biologiste)



Alors peut-on guérir ? Oui et non !

✗ **Non...** d'un point de vue génétique, on ne sait pas encore, facilement et sans danger pour le patient, corriger une anomalie génétique chez un humain. Seules les maladies très graves sont éligibles à la thérapie génique. Une seule porphyrie serait éligible à la thérapie génique, la maladie de Günther. Pour l'instant, il y a trop peu de malades pour arriver à mettre en place ce type de traitement dans la maladie de Günther et des alternatives thérapeutiques plus simples et moins dangereuses existent.

✓ **Oui...** si l'on considère les symptômes. Pour la porphyrie aiguë intermittente, les patients qui présentent des formes sévères avec des crises fréquentes bénéficient du nouveau traitement par *Givosiran*[®] qui prévient très efficacement le risque de survenue d'une nouvelle crise neuroviscérale. Ce traitement présentant des effets secondaires n'est donné qu'aux patients qui présentent une maladie suffisamment grave pour le justifier. Ce traitement est une révolution majeure pour la prise en charge de patients sévères qui retrouvent une vie personnelle et familiale normale et sans souffrance.

D'autres médicaments sont en développement pour les porphyries érythropoïétiques (Protoporphyrine Erythropoïétique, PPE, et maladie de Günther) avec le *Dersimelagon*[®], qui induit le bronzage et diminue les réactions inflammatoires, augmentant la capacité des patients à aller dehors sans souffrir (une étude de phase 3 débute au printemps 2024, on espère avoir ce médicament dans la pharmacopée à partir de 2025) et la *Bitopertine*[®] qui réduit la production des porphyrines toxiques. Les premiers résultats de phase 2 de la *Bitopertine*[®] montrent des augmentations très importantes du temps passé dehors sans symptôme avec parfois des patients quasiment asymptomatiques. L'étude de phase 3 devrait avoir lieu en 2025.

On dénombre une cinquantaine de nouveaux malades par an. Comment viennent-ils jusqu'à vous ?

Le plus souvent, les nouveaux patients prennent RDV en consultation au CRM Porphyries de l'hôpital Louis Mourier ou aux centres de Bordeaux (Pr Patrick Mercié) ou celui de Nantes (Dr Marie Le Moigne, pour les porphyries à manifestations cutanées). C'est très important pour apprendre à bien connaître sa maladie et comment réagir en fonction des différents symptômes, mettre en place les traitements nécessaires, expliquer la surveillance de la maladie et de ses éventuelles complications et mettre en place l'enquête familiale.

Avez-vous l'impression que l'errance diagnostique a diminué ?

Pas vraiment, le délai d'identification de la porphyrie est très variable d'un patient à l'autre mais reste hélas souvent encore très retardé par rapport à l'apparition des premiers symptômes. Le diagnostic des porphyries hépatiques aiguës est encore trop souvent fait à un stade de crises neuroviscérales très sévères.

Les cas de diagnostic précoce sont souvent le fait d'un médecin qui a déjà été confronté à ce type de patient par le passé.

Ces retards sont dus à la rareté des patients porphyriques qui présentent des symptômes souvent assez peu spécifiques telles qu'une douleur abdominale, une intolérance au soleil. Seuls les patients atteints de porphyrie cutanée avec manifestations bulleuses bénéficient d'un diagnostic plus rapide et facile (mais il y a aussi des exceptions) car la porphyrie cutanée est plus fréquente que les autres porphyries et les symptômes assez spécifiques et faciles à identifier.



Quelques chiffres

On a recensé, depuis le début des années 1970, environ 650 patients atteints de porphyrie aiguë intermittente, 350 patients atteints de porphyrie variégate, 80 atteints de coproporphyrine héréditaire, 400 atteints de protoporphyrine érythropoïétique, 25 atteints de maladie de Günther, 600 atteints de porphyrie cutanée familiale, 1 500 atteints de porphyrie cutanée sporadique. Cela n'inclut pas les patients dépistés par les enquêtes familiales et qui sont restés asymptomatiques, cas le plus fréquent. En tout, il y a donc près de 2 100 patients symptomatiques ayant une porphyrie due à une maladie génétique, 1 500 patients atteints de porphyrie cutanée non génétique (pas de risque pour la famille dans ce cas) et par les enquêtes familiales 2 500 sujets ont été dépistés comme porteurs d'une porphyrie.



Les malades qui vous consultent sont-ils mieux informés ?

Oui, après qu'ils soient venus rencontrer le spécialiste ! Il y a aussi beaucoup d'informations sur internet et les patients arrivent souvent avec une idée de ce que sont les porphyries, mais souvent avec une vision plus dramatique que la réalité objective de ces maladies. L'information sur internet fait souvent dans l'extrême et le sensationnel qui ne font pas bon ménage avec une vision objective et apaisée de la situation.



Quelle question revient souvent lors d'un premier rendez-vous ?

Un patient est inquiet de l'évolution de sa maladie et des traitements possibles. Quand il a compris qu'il s'agissait souvent d'une maladie transmissible, les patients ayant des enfants sont souvent très inquiets de leur avoir transmis leur porphyrie. On les rassure très vite en leur expliquant que le dépistage familial permet d'éviter les drames de la méconnaissance, les retards diagnostics préjudiciables.

Pensez-vous que les malades comprennent suffisamment l'importance de partager l'information en famille lorsqu'une maladie génétique comme une porphyrie est identifiée chez un membre de la fratrie ? Pourquoi est-ce aussi important ?



Il est effectivement essentiel de mettre en place le dépistage des apparentés porteurs de la porphyrie. Cela permet d'éviter l'errance diagnostic et de prendre en charge rapidement et efficacement les patients qui en ont besoin. Il est essentiel que les patients connaissent les éventuels symptômes et disposent de leur carte de porteur de la porphyrie qui leur permettra d'attester de leur maladie auprès du monde médical. Cela permet aussi de mettre en place le dépistage des complications chroniques dans certaines porphyries comme la PAI qui nécessite un suivi spécifique même chez les patients n'ayant jamais présenté de crise neuroviscérale.

Nous avons des exemples de familles où l'enquête familiale n'a pas été faite correctement et où cela a eu des conséquences très sévères chez certains sujets avec des retards diagnostics préjudiciables de crises neuroviscérales et même de complications chroniques comme des cancers du foie.

Actuellement, au CMP, nous disposons d'environ 1 500 arbres généalogiques qui sont réalisés par Arienne Mirmiran, notre conseillère en génétique.

Les recommandations de suivi/prévention* (échographies, prises de sang annuelles) qui font l'objet de nombreuses communications sont-elles mieux observées ?

Cela reste très variable, d'une porphyrie à l'autre et d'un patient à l'autre. Il reste beaucoup de patient sans surveillance ce qui conduit à des retards de prise en charge.

Nous proposons à tous les patients PAI, dont nous disposons de l'adresse postale, le suivi de la maladie et un dépistage annuel des complications chroniques par l'envoi d'une pochette contenant les ordonnances de biologie et d'échographie hépatique ainsi qu'un questionnaire médical et un tube pour un prélèvement urinaire et mesures des précurseurs ALA et PBG.

Les patients dont nous n'avons pas l'adresse peuvent, bien sûr, nous la communiquer pour bénéficier de ce dépistage et suivi.

Où en sommes-nous pour les traitements des Porphyries Hépatiques Aiguës ?

Le traitement de la crise neuroviscérale est réalisé par le *Normosang*[®]. C'est un traitement très efficace avec peu d'effet secondaire. Aucune crise ne lui résiste... à condition de commencer le traitement avant l'apparition des complications sévères comme la tétraplégie. Dans le cas de crises aiguës, le *Normosang*[®] (Recordati) reste le médicament à administrer lors d'un passage aux urgences, si tant est qu'il est administré à temps.

Le traitement de la prévention des crises bénéficie du *Givosiran*[®] qui a révolutionné la prise en charge des patients ayant des porphyries hépatiques aiguës avec crises récurrentes. Ce traitement doit être initié par des spécialistes qui le connaissent bien (CRMR de Bordeaux et Paris) ou avec des médecins en lien avec ces spécialistes.

Les effets indésirables de ce médicament rapportés par les patients sont généralement à type de fatigue, de nausées et parfois de vomissements. Le plus souvent cela ne dure que quelques semaines puis disparaît. Quelques patients ont rapporté des chutes de cheveux ou d'ongle sans que le lien avec le médicament soit clairement établi.

*Cf. page 6 : Recommandations de suivi clinique et biologique

Le principal effet secondaire est l'augmentation d'un produit chimique dans le sang appelé homocystéine qui peut avoir à terme des conséquences sur les vaisseaux en favorisant des thromboses en particulier veineuses. Heureusement, il existe un traitement de l'hyperhomocystéinémie par vitamine B6 qui permet de fortement diminuer le taux d'homocystéine sans le normaliser complètement.

L'efficacité de la vitamine B6 préconisée pour limiter les effets secondaires est-elle avérée ?

Nous n'avons pas de données statistiques sur les conséquences cliniques de l'hyperhomocystéinémie chez ces patients. Néanmoins certains patients ont présenté des thromboses veineuses profondes



(2 phlébites sévères en France sur une cinquantaine de patients sous *Givosiran*[®]). La plupart des patients sous B6 présente maintenant des taux proches de la normale pour l'homocystéine.

Quoi de neuf du côté des porphyries cutanées ?

Ce sont les porphyries les plus fréquentes qui sont soit dues à une anomalie génétique (mutation dans le gène UROD), soit acquises au cours de la vie.

Dans les deux cas, la survenue des symptômes est due à une maladie sous-jacente du foie (excès d'alcool, gras dans le foie, hépatite virale, hémochromatose...) qui doit être traitée en même temps que les symptômes cutanés proprement dits. Le traitement des symptômes cutanés fait appel aux saignées quand il y a une surcharge en fer et à l'hydroxy chloroquine s'il n'y a pas de surcharge. On peut souvent associer les deux traitements pour une efficacité plus rapide. Et bien sûr ne pas oublier le traitement de la cause de la poussée de porphyrie cutanée.

Les malades atteints de la maladie de Günther peuvent-ils espérer aussi bénéficier d'avancées thérapeutiques ?

Oui, la *Bitopertine*[®] devrait être très utile pour les patients présentant des formes modérées.

Pour les formes sévères, on ne sait pas encore si la *Bitopertine*[®] sera suffisante ou si la greffe de moelle osseuse restera le traitement de référence.

D'ores et déjà, le traitement des formes modérées par carence martiale induites par saignée donne d'excellent résultats.

Vos confrères médecins en France ont-ils une meilleure connaissance des centres de référence et des centres de compétences (Lille, Bordeaux et Nantes) ?

Les connaissances se diffusent mieux pour les porphyries hépatiques aiguës depuis qu'il existe un traitement des formes récurrentes avec le *Givosiran*[®]. L'existence d'un traitement dans une maladie motive beaucoup plus les médecins comme les patients à être proactifs ! Espérons que l'arrivée des nouveaux traitements des porphyries érythropoïétiques, comme la PPE et la maladie de Günther, ait les mêmes vertus et que les retards de diagnostic diminuent.

Est-ce important d'échanger avec des confrères experts d'autres pays ?

Oui, tout à fait, nous sommes en contact étroit et régulier avec la communauté scientifique et médicale européenne et au-delà. Nous participons, par exemple en Europe, activement au réseau IPNET où nous travaillons à la mise en place de contrôles de qualité des laboratoires de diagnostic des porphyries, de développement de recommandations thérapeutiques et de prise en charge des différentes porphyries, pour offrir un accès biologique, médical et de conseil aux pays qui ne disposent pas de spécialiste de ces maladies...

Nous avons aussi de nombreux échanges en lien avec les projets de recherche et pour les situations cliniques difficiles, nous mettons en place des réunions de concertations internationales pour trouver des solutions.

C'est un petit monde où tout le monde connaît tout le monde !

Cette année, nous allons avoir notre grand congrès international qui se déroulera à Pampelune en septembre.



Le Professeur Nordmann, l'un des pionniers de la prise en charge des porphyries et décédé en 2015, aurait-il pu imaginer une telle progression ?

Le Professeur Nordmann était un grand visionnaire. Il avait déjà de nombreuses intuitions thérapeutiques, mais je crois qu'il aurait quand même été surpris et fou de joie que certains de nos anciens patients atteints de PAI récurrente sévère retrouvent une vie normale !

Échange avec le Pr Patrick MERCIÉ
Service de médecine interne et immunologie clinique
à l'Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux



Combien de malades porphyriques rencontrez-vous chaque année dans votre centre de Bordeaux ?

Notre file active globale actuelle est d'environ 100 patients. Nous avons une cinquantaine de dépistage par an et 2 patients positifs par an.

Comment vous sont-ils adressés ?

Les patients viennent soit d'eux-mêmes en majorité, une quantité croissante via le CNMR de Laurent Gouya qui indique aux patients de la région de venir se faire suivre à Bordeaux et quelques médecins de la région qui nous adressent des patients (pour suspicion de PAI).

La dermatologie suit une vingtaine de PCT familiale sévère par an en consultation, nous suivons une maladie de Günther à l'HDJ.

Quel bilan faites-vous de l'année 2023 ?

Nous avons 6 patients sous *Givosiran*®.

Nous participons à l'essai international avec le *Dersimelagon*® pour les PPE dès le milieu d'année 2024 (nous nous sommes engagés pour 8 patients (nous atteindrons peut-être 10)).

Nous prenons en charge dans le cadre du centre maladies rares toutes les formes de porphyries.

Nous faisons pour l'instant une séance d'ETP par an, la prochaine en avril 2024.

Nous avons institué avec Laurent Gouya une RCP nationale depuis 3 ans que nous élargissons au centre de compétence de dermatologie de Nantes avec le soutien de la filière G2M.

Nous avons créé en 2023 un lit de recherche humaine pour les phases 1 et 2 qui est dans le service. C'est le deuxième à Bordeaux. Nous devrions avoir l'accord de l'ARS dans quelques semaines.

La connaissance du service dans la région est maintenant assez bonne. Elle se développe en France par le biais d'un travail de prévalence en médecine interne à l'échelon national que nous avons mené avec une dizaine de centres de médecine interne.

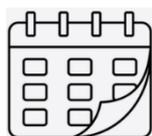
Beaucoup de choses restent à faire, les perspectives sont encourageantes.

Comment peut-on prendre rendez-vous avec vous ?

Nous sommes joignables au 05 56 79 58 28 (Aurore Bartheneuf : aurore.bartheneuf@chu-bordeaux.fr /secrétaire) et l'infirmière de l'HDJ qui s'occupe des séances ETP et de la prise en charge au 05 57 82 26 12 (Sandrine Lebon : sandrine.le-bon@chu-bordeaux.fr).

.....

À vos agendas : avril 2024 (date à préciser)



Pour reparler de tout cela, retrouvons-nous en avril 2024 pour la future AG.

N'hésitez pas à nous contacter



AFMAP
14 rue Faraday
75017 PARIS



06 13 80 92 57



association.porphyries@gmail.com



Recommandations de suivi clinique et biologique

Porphyrie Aiguë Intermittente, Coproporphyrine Héritaire (CH) et Porphyrie Variégata (PV)



Chez tous les patients, toute douleur abdominale inexplicable doit faire l'objet d'un appel téléphonique au CRMR Porphyries (01 47 60 63 34). En fonction de la symptomatologie, un médecin du CRMR pourra proposer un dosage des précurseurs ALA et PBG dans les urines et une prise en charge médicale adaptée.

Concernant les contre-indications médicamenteuses, elles doivent toujours être appréciées en fonction du rapport bénéfice-risque. Le mieux est que votre médecin nous contacte. Les conseils d'usage sont accessibles via notre site internet (www.porphyr.ie.net). Nous limitons la diffusion des listes papier aux personnes n'ayant pas d'accès internet, sur simple demande.

Nous avons relancé en 2020 une campagne de suivi et de dépistage des complications chroniques des porphyries hépatiques aiguës auprès des 850 patients PAI symptomatiques ou non dont nous avons les coordonnées postales. Avec l'aide de

Madame Arianne Mirmiran, conseillère en génétique, nous espérons pouvoir réaliser cette campagne tous les ans. Nous vous rappelons les règles de suivi des patients atteints de Porphyrie Hépatiques Aiguës :

- Avant 50 ans, nous préconisons un bilan initial au CRMR lors de la découverte de la maladie (suite à des symptômes ou après une enquête familiale), puis un dosage annuel de l'ALA et du PBG urinaire. Un bilan biologique plus complet peut être nécessaire en fonction des constatations initiales, ou de l'évolution clinique.
- Après 50 ans, pour tous les patients ayant ou non des symptômes, nous préconisons tous les ans un bilan biologique incluant le dosage de l'ALA et du PBG urinaire, la fonction rénale, le bilan lipidique, le bilan hépatique et enfin la réalisation d'une échographie hépatique tous les six mois.

Protoporphyrine Erythropoïétique (PPE)



Un bilan annuel pour tous les patients est nécessaire et inclut un bilan biologique (bilan hépatique, métabolisme du fer, numération de formule sanguine, dosage de la vitamine D et de la PPIX érythrocytaire). Une échographie hépatique avec élastométrie pour mesurer le degré de fibrose est proposée

tous les 3 ans si elle est parfaitement normale. Nous attirons votre attention sur les risques et bénéfices d'une supplémentation en fer. Cette supplémentation peut aggraver les symptômes ou se révéler indispensable en cas d'anémie. Nous invitons vos médecins souhaitant vous prescrire ce traitement à nous contacter.

Porphyries Cutanées Familiale (PCF) et Sporadique (PCS)



En dehors de la période active de la maladie, un dosage annuel des porphyrines urinaires est nécessaire. Une surveillance de la maladie hépatique ayant déclenché les symptômes de porphyrie est indispensable. Nous vous précisons que les contre-indications médicamenteuses pour cette porphyrie concernent avant tout les œstrogènes (contraceptif et supplémentation hormonale à la ménopause essentiellement). Il y a peu d'autres restrictions

médicamenteuses à respecter et la liste n'a donc pas d'utilité pour les patients atteints de porphyrie cutanée.

Quelle que soit votre porphyrie, ces bilans peuvent être réalisés au CRMR Porphyries, ou en relation avec votre médecin traitant. Une visite au CRMR est recommandée tous les trois ans en dehors d'évènements intercurrents. Vous pouvez bénéficier du remboursement de votre déplacement annuel au CRMR porphyries par l'assurance maladie.

Liste des médicaments cités dans la newsletter

Dersimelagon[®] - Mitsubishi Tanabe pharma : www.mt-pharma.co.jp

Bitopertin[®] - Disc Medicine : www.discmedicine.com

Givosiran[®] - Alnylam : www.alnylam.com

Normosang[®] - Recordati Rare Diseases : www.recordatirarediseases.com