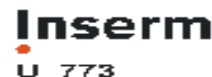


# Hème et Porphyries Héréditaires

**Pr Jean-Charles Deybach**, MD, PhD

Hôpital Louis Mourier, Biochimie et Génétique Moléculaire  
Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine  
INSERM U1149 - Université Denis Diderot Paris 7

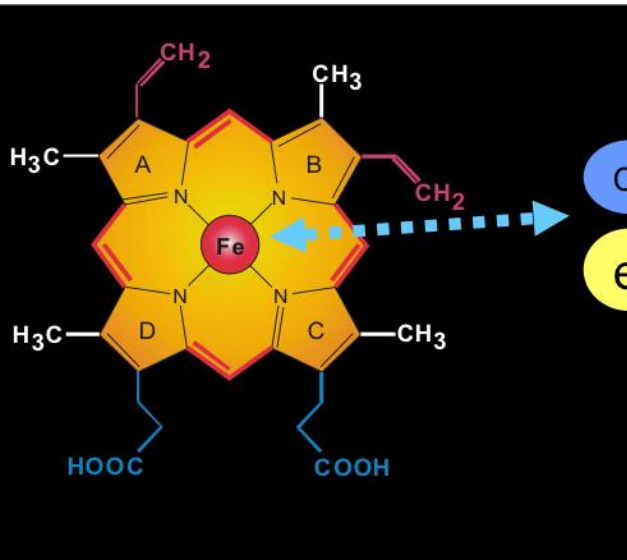
**Centre Référence Maladies Rares Porphyries**  
**Centre Français des Porphyries – CFP**



# 1. L' Hème

Protoporphyrine IX + Fe<sup>2+</sup>

Hémoprotéines



- Transport et stockage O<sub>2</sub> *Hemoglobine / Myoglobine*
- Chaîne respiratoire cellulaire Cytochromes
- Détoxification hépatique Cytochromes P450
- métabolisme H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Catalase / peroxydase
- Fe<sup>2+</sup> réduction Dcytb (duodenal cytochrome b)
- Catabolisme Tryptophane Tryptophan 2,3 dioxygenase
- Synthèse Prostaglandines Cyclooxygenase
- synthèse du NO NO Synthases
- ...

# Les Pigments de la Vie :

La chlorophylle

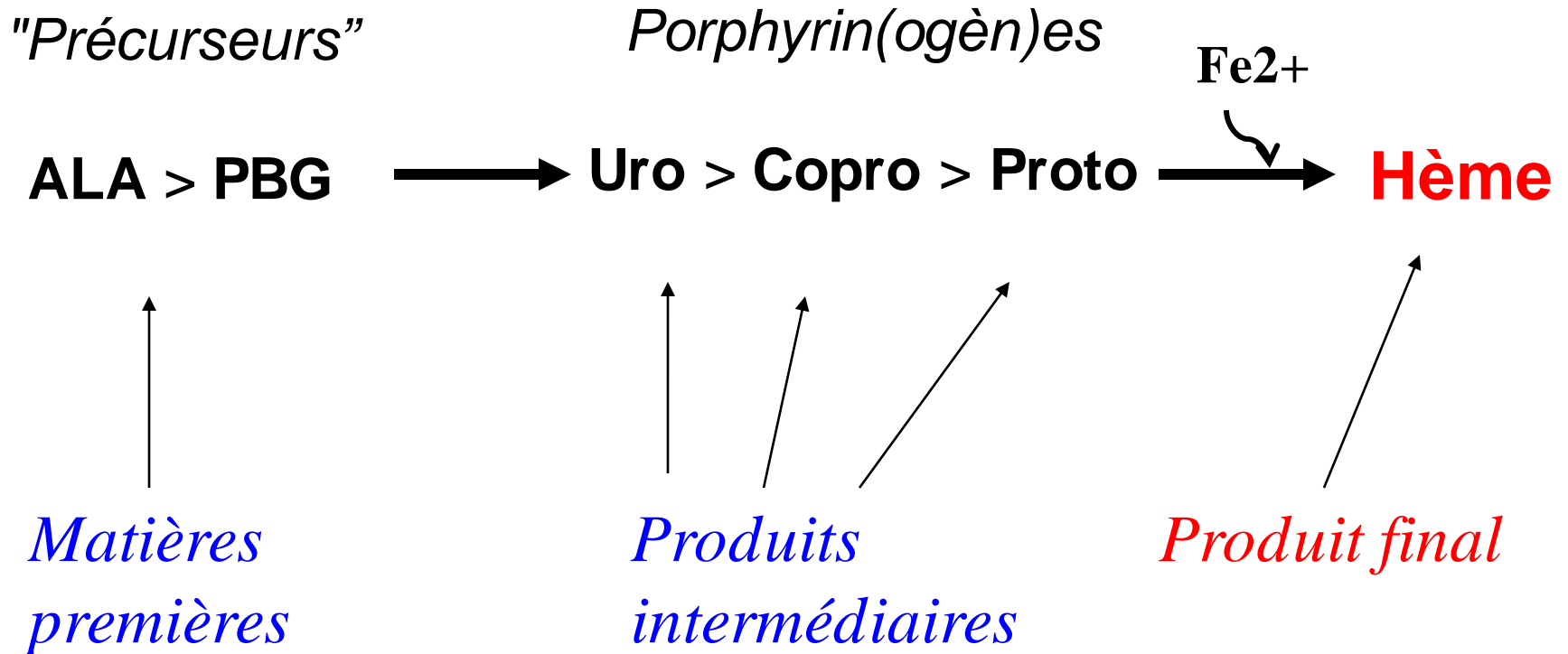
La vitamine B12

Le coenzyme F430

**L' hème**

*Molécule “mère” : l' uroporphyrinogène III*

# Biosynthèse de l' Hème (1)



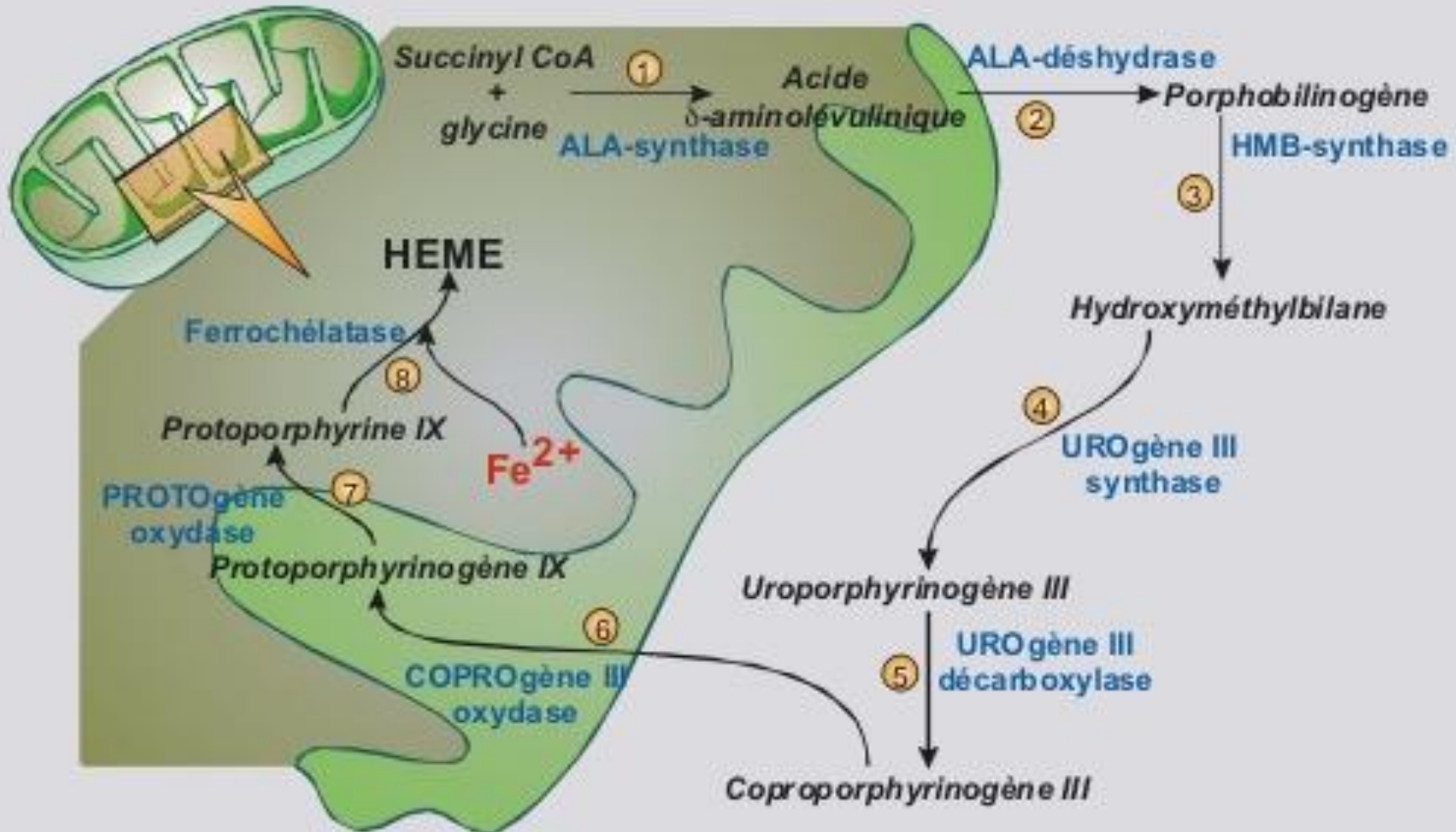
**ALA** : Acide delta-aminolévulinique    **PBG** : Porphobilinogène

# Biosynthèse de l' Hème (2)

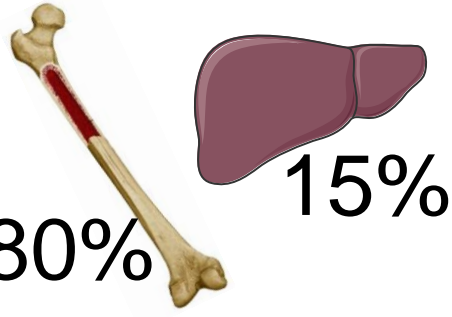
Mitochondrie

Compartimentation cellulaire

Cytoplasme



# Biosynthèse de l' Hème (3)



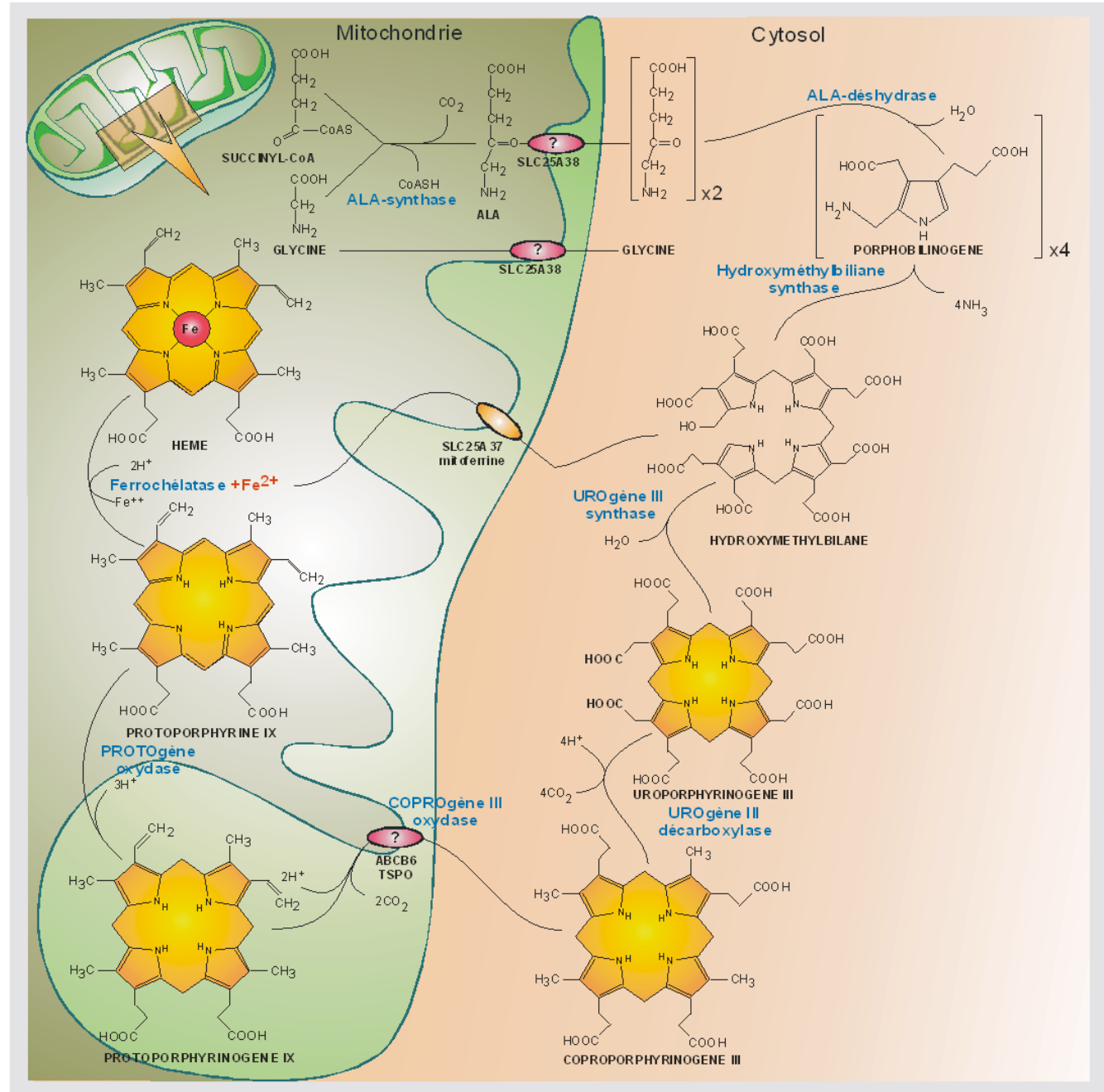
Compartimentation cellulaire

8 enzymes

Transporteurs ?

**ALA, PBG**  
Précurseurs des porphyrines

**URO, COPRO, PROTO**  
Intermédiaires porphyrinogènes et porphyrines



# Biosynthèse de l' Hème (4)

Deux sites de production majeure :

**La moelle** : 80%, en continu (Hb)

**Le foie** : 15%, à la demande (CYPs)

➔ *Flux métaboliques adaptés et donc différents :*

• *1<sup>ère</sup> étape :*

deux gènes **ALAS1** (Foie, Chr 3)

**ALAS2** (Moelle érythroïde, Chr X)

Pour deux isoenzymes ALA Synthase : **ALA-S1** **ALA-S2**

• *2 et 3<sup>ème</sup> étapes :*

deux promoteurs alternatifs (NE, E)

# Gènes de la biosynthèse de l' Hème

• <i>ALAS2</i>	X	E	Etape 1 : 2 gènes
• <i>ALAS1</i>	3	NE	
• <i>ALAD</i>	9	NE/E	Etapes 2 et 3 : 2 promoteurs alternatifs (NE, E)
• <i>PBGD</i>	11	NE/E	
• <i>UROS</i>	10	U	
• <i>UROD</i>	1	U	
• <i>CPO</i>	3	U	
• <i>PPOX</i>	1	U	
• <i>FECH</i>	18	NE/E	

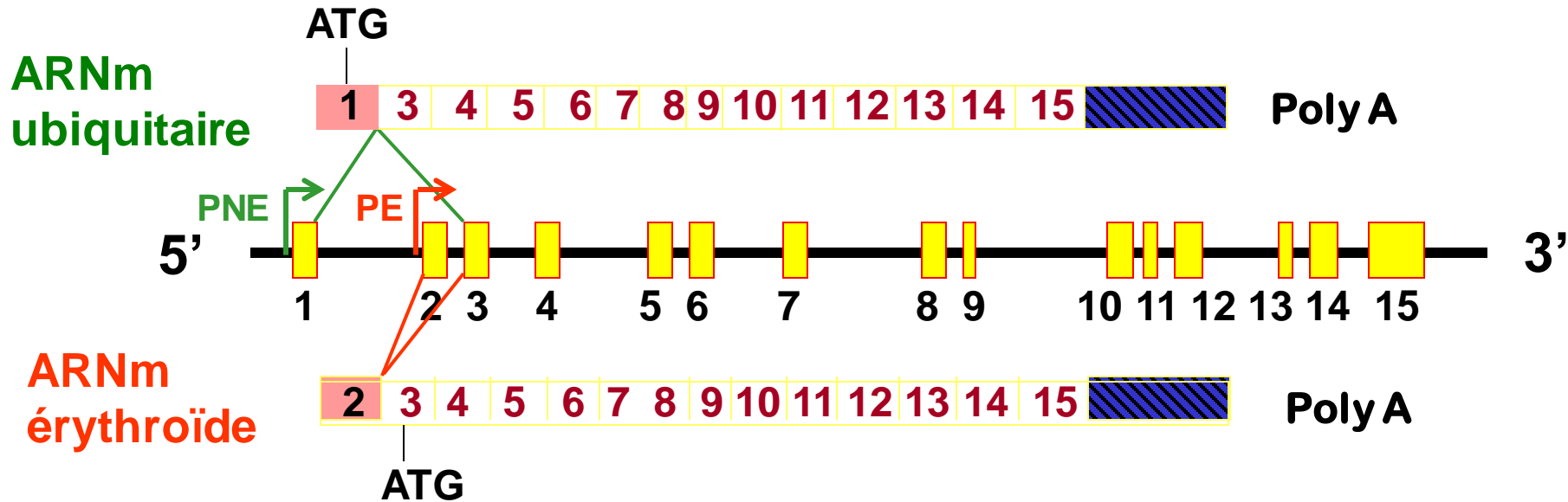
*E* : Erythroïde

*NE* : Non Erythroïde

*U* : Ubiquitaire



# Epissage du gène de la PBGD



Locus: 11q24

Gène : >10 kb

CDS : 1032 / 1083 bp

Protéine ubiquitaire : 361 aa

Protéine érythroïde : 344 aa

MW : 37.6 kDa

> 350 mutations connues :

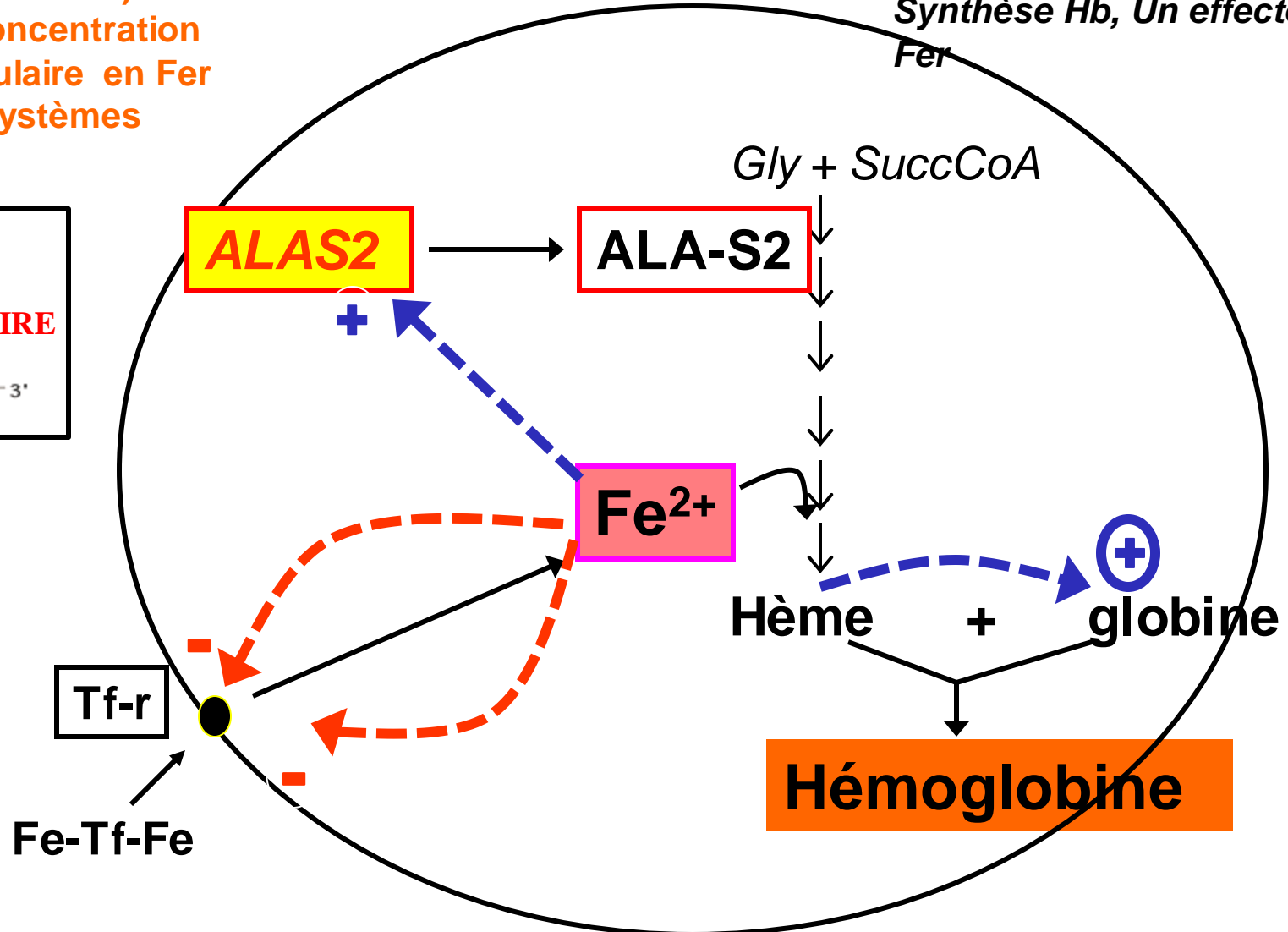
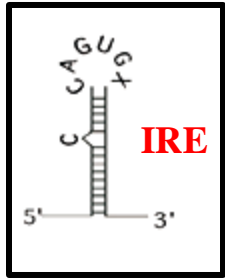
- 44 % de faux-sens
- 18 % d'anomalies d'épissage
- 19 % de décalages du cadre de lecture
- 16 % de non-sens

# Régulation de la Synthèse Erythroïde de l'Hème

(80% de l'hème total)

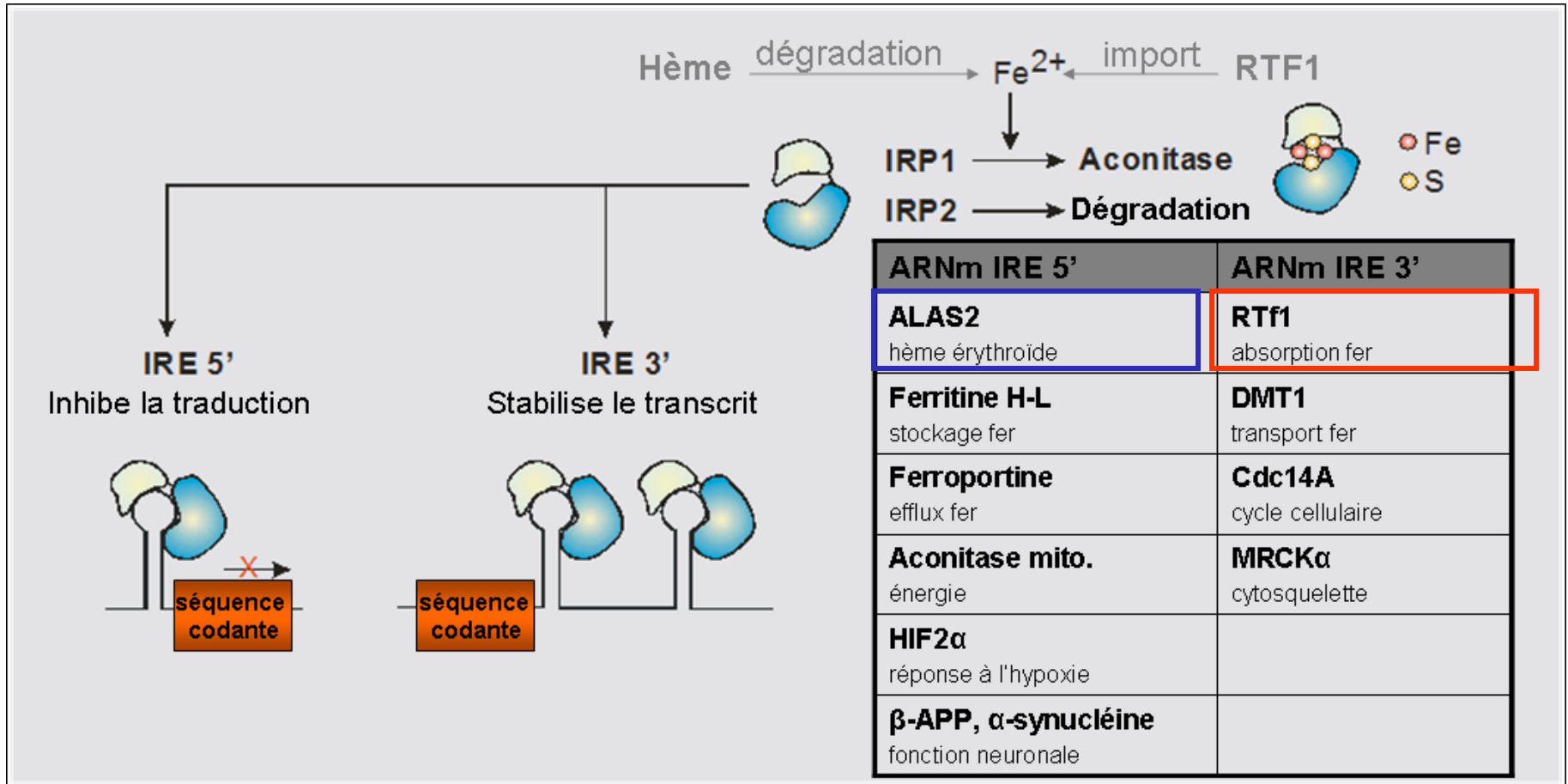
Une seule utilisation :  
Synthèse Hb, Un effecteur : le  
Fer

Niveau post-transcriptionnel  
(stabilité ARNm)  
par la concentration  
intracellulaire en Fer  
via les systèmes  
IRE/IRP

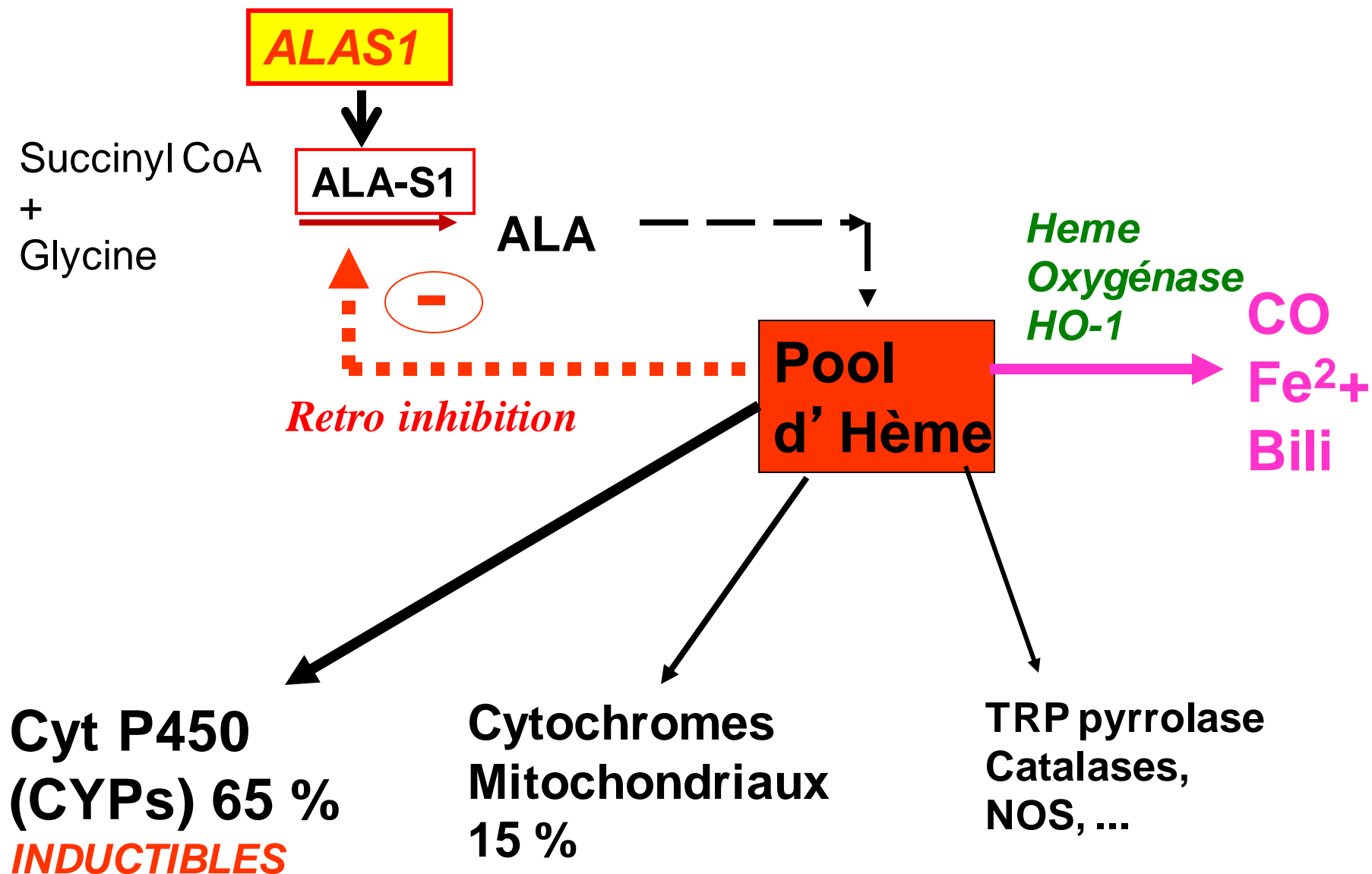


# La bio disponibilité en Fer :

## le point clé de la régulation de la synthèse d'hème dans le tissu érythroïde



# Métabolisme et Régulation de la synthèse hépatique de l'hème (1)

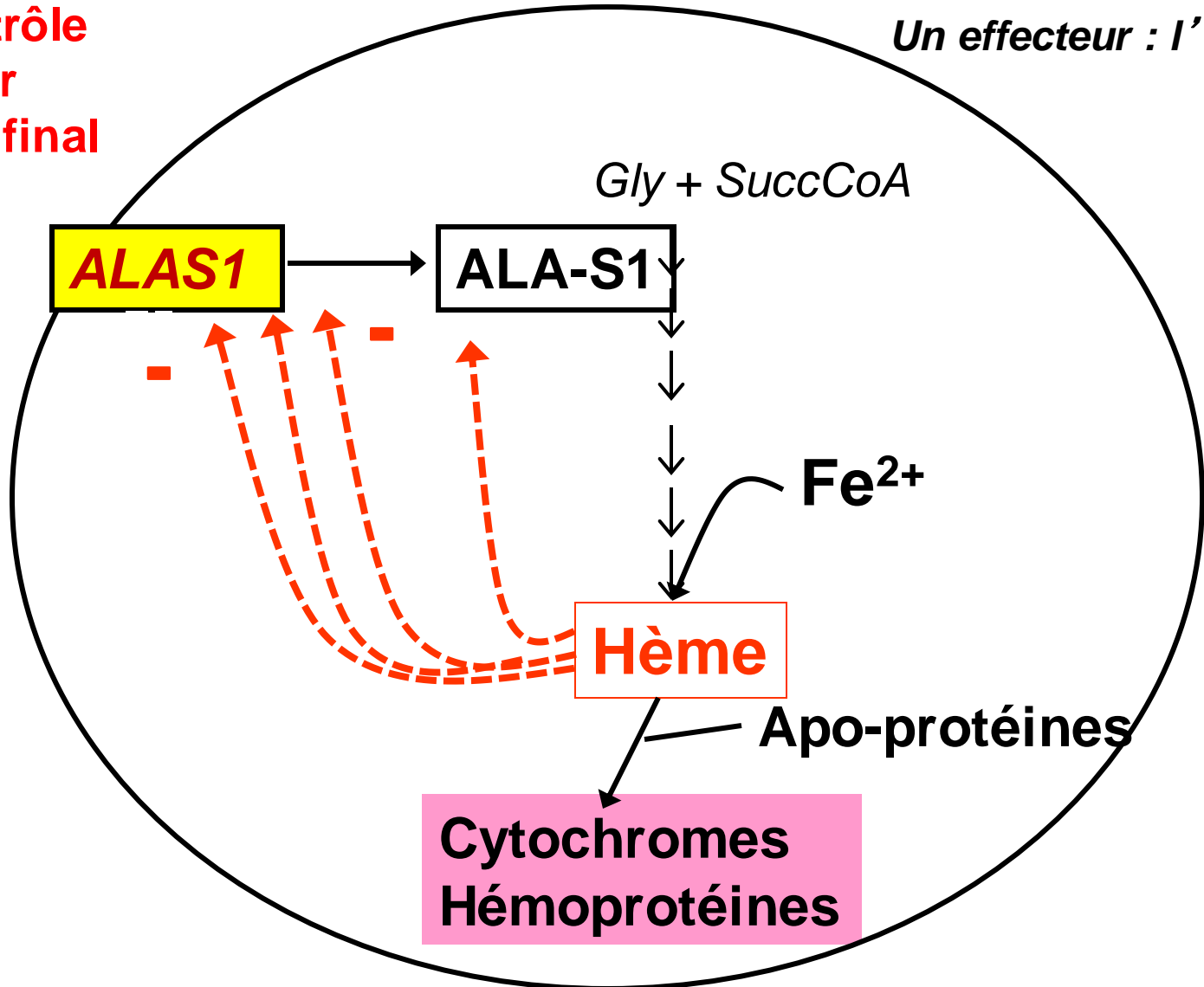


# Régulation de la Synthèse Hépatique de l'Hème (2)

(15% de l'hème total)

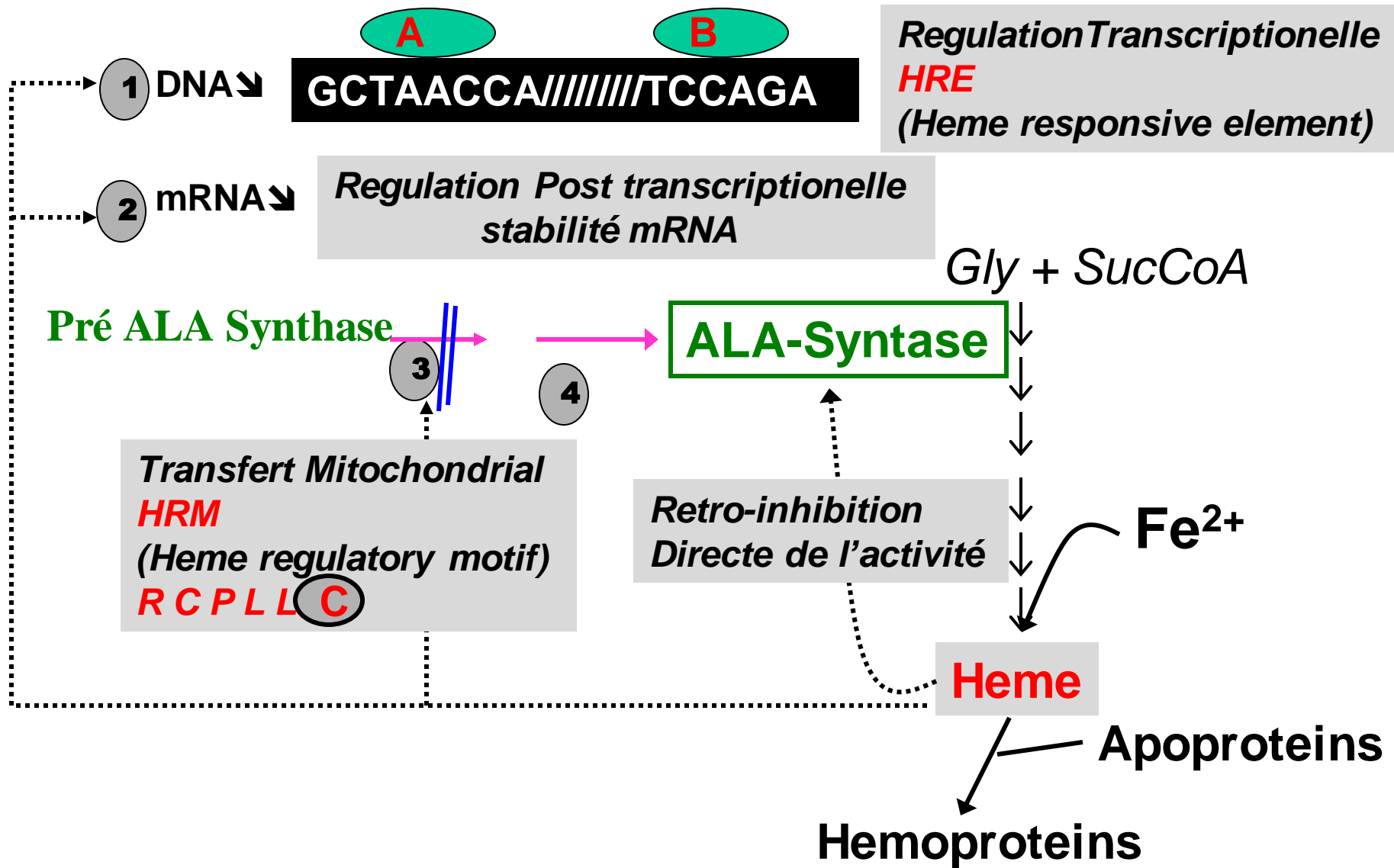
Un effecteur : l'Hème

Retrocontrôle  
négatif par  
le produit final  
4 niveaux



Cytochromes  
Hémoprotéines

# 4 Niveaux de régulation de l'ALAS1



## 2. Les Porphyrries

« Erreurs Innées du Métabolisme  
touchant la **Biosynthèse de l' Hème** »

*“Obscure diseases with confusing names  
considered only when the need for a  
diagnosis is desperate”*

*(Antony McDonagh, 1997)*



*...du grec « porphyre » : pigment **rouge***

## 2. Les Porphyrries

- Un groupe de 8 maladies génétiques rares (1/50.000) de la chaîne de biosynthèse de l'hème
- Résultent d'anomalies, **7 déficits et 1 gain de fonction**, des activités des enzymes de la chaîne de biosynthèse de l'hème dues à des mutations des gènes correspondants
- Production anormale de **porphyrines** et/ou de leurs *précurseurs* : **acide  $\delta$  aminolévulinique (ALA)** et **porphobilinogène (PBG)** dans le **FOIE** ou la **MOËLLE** (▶ sang, urines, selles)



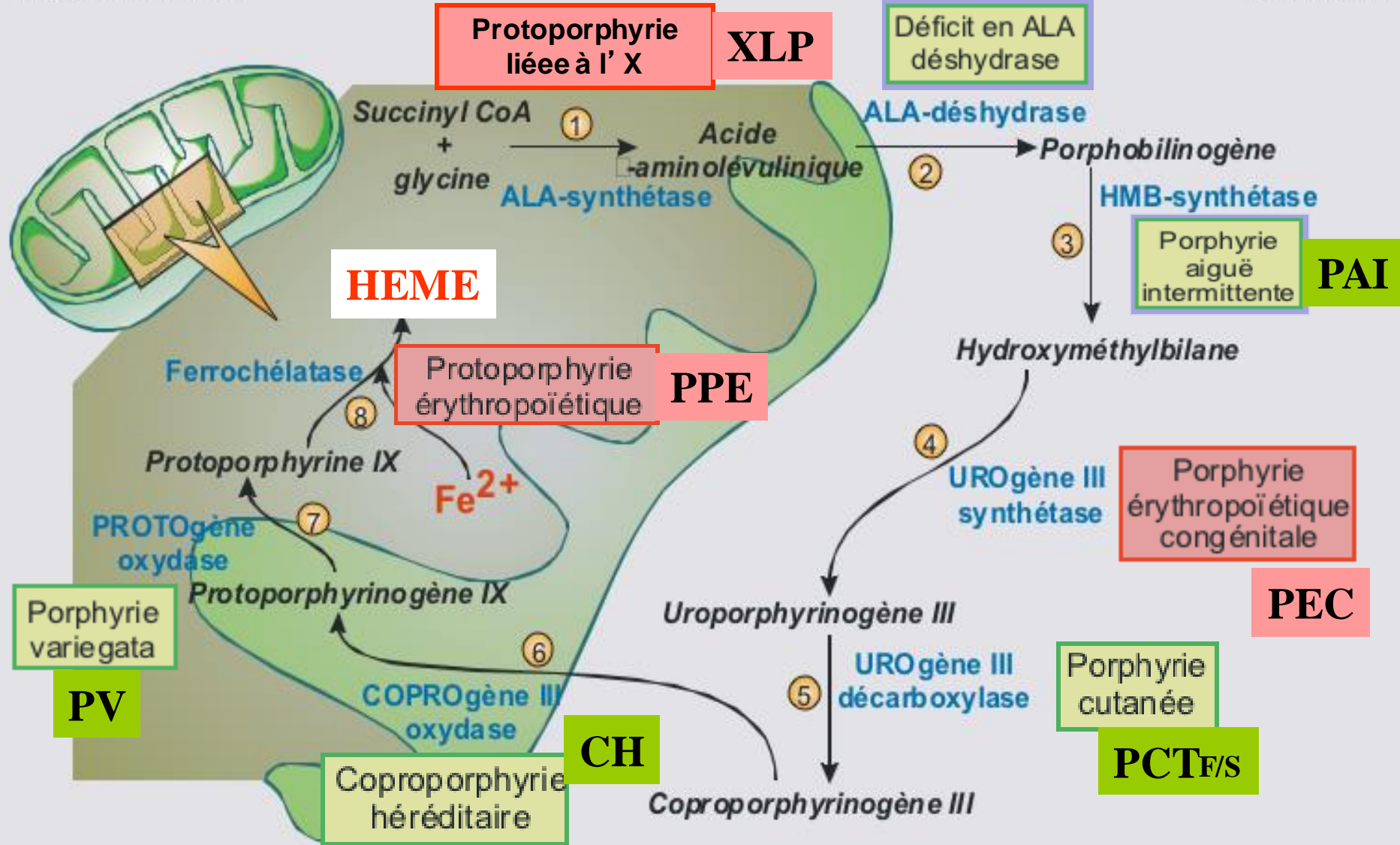
# Conséquences des régulations « tissus spécifiques »

1. Une classification selon le tissu « producteur » :
  - Foie : 4 porphyries hépatiques
  - Moëlle : 3 porphyries érythropoïétiques
2. Des caractéristiques génétiques et populationnelles différentes :
  - Les porphyries hépatiques sont autosomiques et dominantes et affectent les adultes
  - les porphyries érythropoïétiques sont récessives et affectent les enfants

# Biosynthèse de l'hème et Porphyrines

MITOCHONDRIE

CYTOSOL



# Caractéristiques Bio-Cliniques des Porphyrries

- **Crises aiguës** neuro-viscérales liées à l'accumulation des précurseurs ALA/PBG : **3 Porphyrries Hépatiques (PAI, CH, PV)**
- **Lésions cutanées** photo induites (photo dermatoses bulleuses ou algiques) liés à l'accumulation de porphyrines : **1 Porphyrrie Hépatique (PCTs/f)** et **3 Porphyrries Erythropoïétiques**
- **Facteurs déclenchants** exogènes et endogènes : toutes les porphyrries (Hormones, médicaments, infections, stress, lumière...)
- Expression clinique polymorphe et variable

# Classification clinique des 8 porphyries

- ***Porphyries Aiguës***
  - **Porphyrie par déficit en ALAD**
  - **Porphyrie Aiguë Intermittente (PAI)**
  - **Coproporphrie Hériditaire (CH)**
  - **Porphyrie Variegata (PV)**
- ***Porphyries Cutanées bulleuses/érosives***
  - **Porphyrie Cutanée Tardive (PCTf/s)**
  - **Porphyrie Erythropoïétique Congénitale (PEC)**
- ***Porphyries Cutanées photo-algiques***
  - **Protoporphrie Erythropoïétique (PPE)**
  - **Protoporphrie liée à l'X (XLP)**

***Hépatique : Adulte, Dominant***

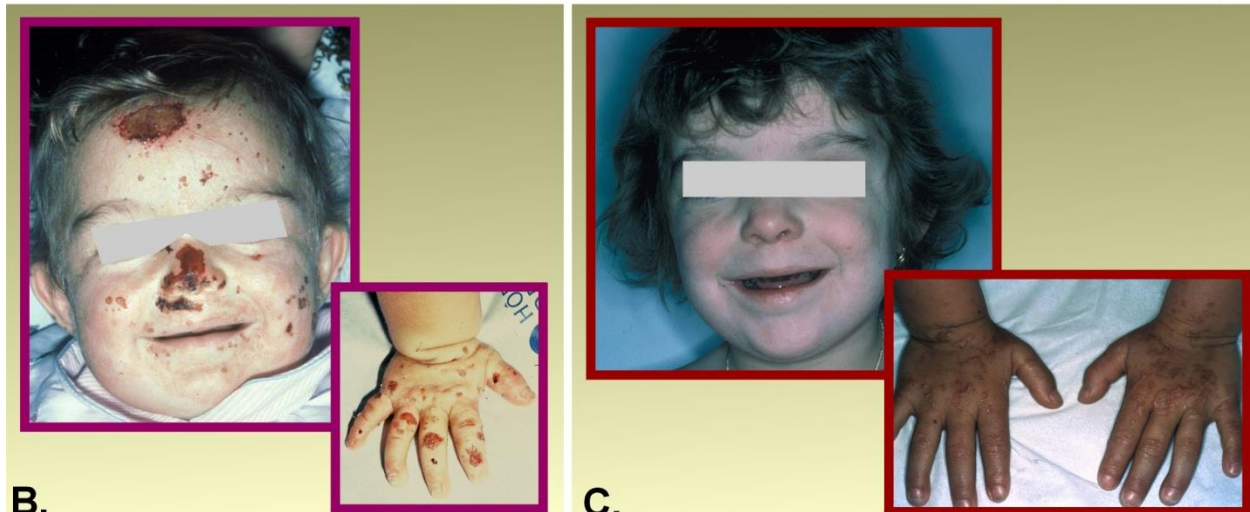
***Erythropoïétique : Enfant, Récessif***

Celle que seuls les gynéco-obstétriciens et pédiatres pourraient rencontrer ...

## Porphyrie Erythropoiétique Congénitale (PEC) *La porphyrie la plus rare*



A.



B.

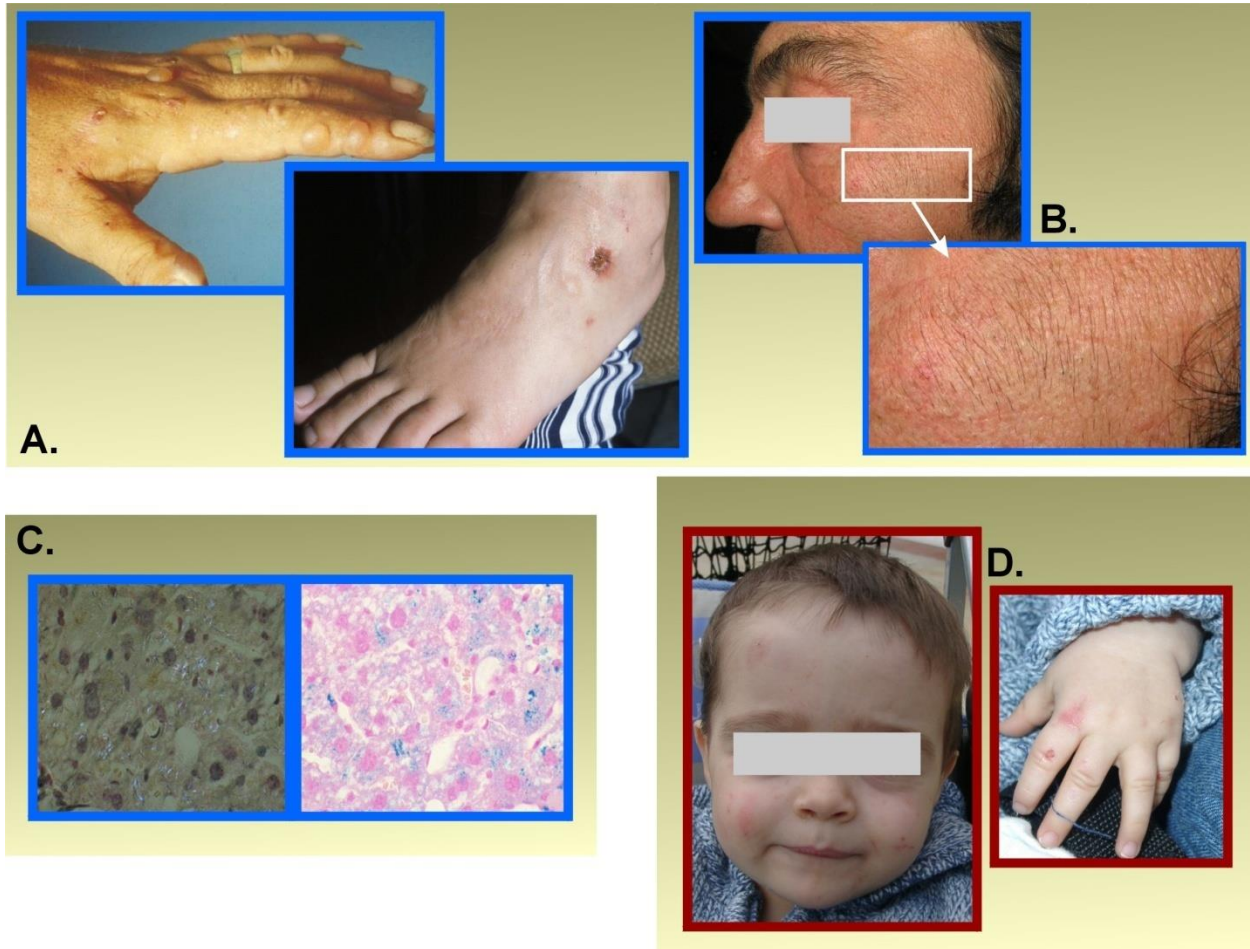
C.



Celle que tout médecin pourrait rencontrer au moins une fois...

## Porphyrie Cutanée Tardive (PCTs/f)

la porphyrie hépatique la plus fréquente et la moins sévère (non aiguë)



# Photodermatose bulleuse et lésions d'âge variable

## Porphyrie cutanée tardive





# Porphyrie Cutanée Tardive : Bulles





**Et celles auxquelles tout médecin doit savoir penser...**

## **3. Porphyrries Hépatiques Aiguës**

**Porphyrie Aiguë Intermittente, PAI**

**Coproporphyrrie Hériditaire, CH**

**Porphyrie Variégata, PV**

**Melle C..., 19 ans, (Mère: Infirmière à l'Hôpital)**

**Janvier 1998 : Hôpital Louis Mourier / Service des Urgences → Chirurgie :**

- ***Douleurs abdominales intenses*** +++, nausées ++, vomissements ++
- Examen clinique négatif sauf ***tachychardie isolée*** sans fièvre
- Imagerie abdomen négative, Échographie : doute sur kyste ovaire droit
- Biologie normale... ***Na<sup>+</sup> : 133***
- Aucun ATCD familial notable
- ***Pas de diagnostic de sortie*** : pancréatite médic.? / kyste ovarien? / «agitation nerveuse»
- Hospitalisation « écourtée » en chirurgie après tt intempestif par Haldol
- Le Centre Français des Porphyries (CFP, CRM Porphyrines) n'a pas été sollicité...

**Pendant les 3 mois suivants : plusieurs autres hôpitaux de la région...**

- ***Douleurs abdominales récurrentes***, intenses, sur plusieurs jours, ***en période lutéale*** +++, uniquement soulagées par les **opiacés**
- **Constipation**, tachycardie et **poussée hypertensive** sont notées
- Perte de 10 kilos
- Pas de réel diagnostic sinon ***histrionisme et/ou toxicomanie***

## *Melle C., Suite*

**Avril** : Hôpital Beaujon → service de gynéco-obstétrique

- **douleurs abdominales intenses récurrentes** +++
- examen clinique et imagerie négatifs
- Cœlioscopie exploratrice : RAS, petit kyste ovaire droit
- **Porphyrie aiguë** évoquée par un jeune interne (...*de Bichat*)  
*sur la notion d'urines colorées rose-rouge le matin*
- Envoi d'urines au CFP : acide delta-aminolevulinique ALA ↗↗, porphobilinogène **PBG** ↗↗

diagnostic de **crise aiguë de Porphyrie** confirmé

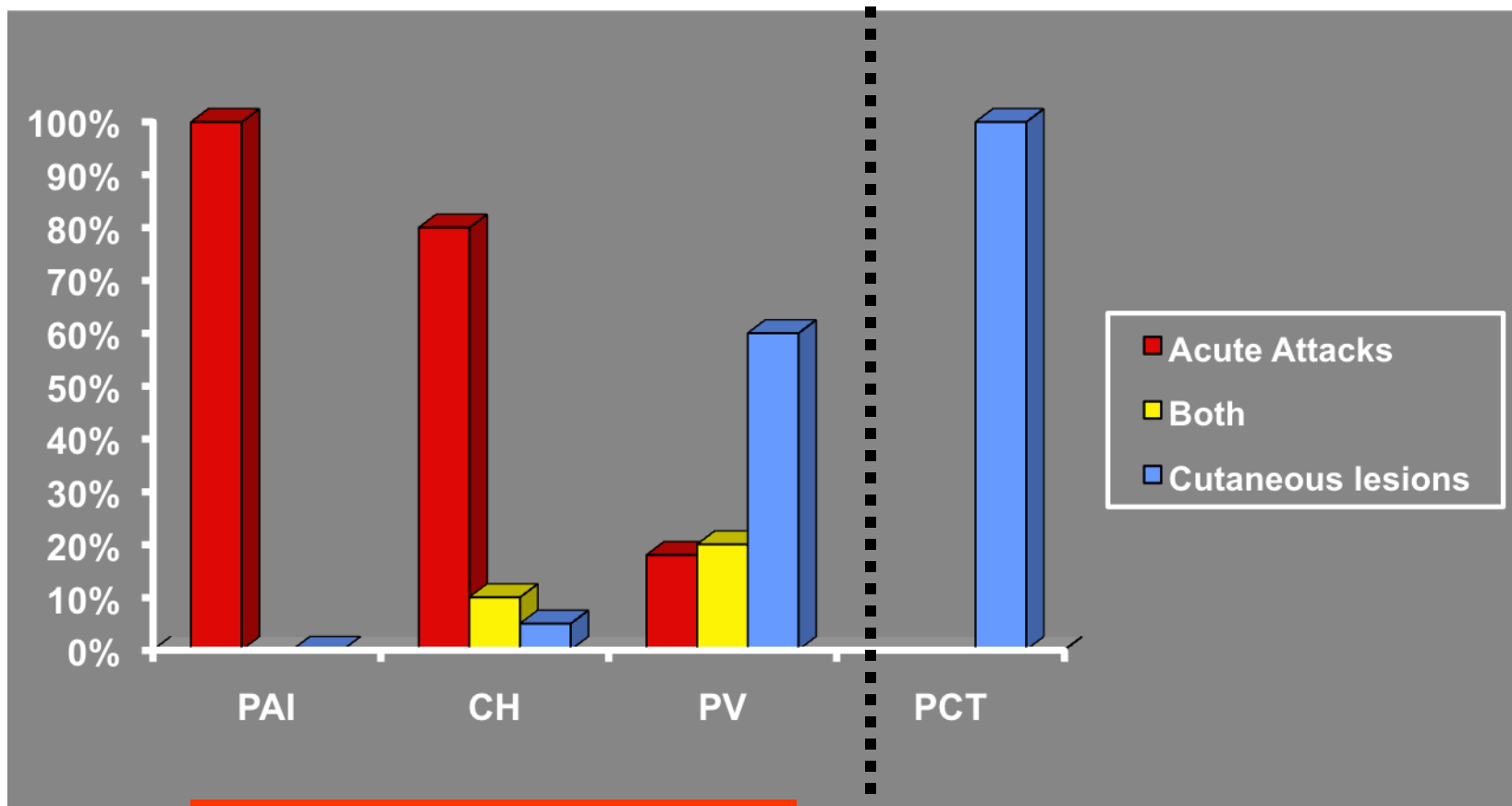
- **Traitement en urgence** *par hémine humaine* : Normosang® (Orphan Europe)
- **Résolution de la crise en 4 jours**
- **CFP** : Diagnostic biologique de **Porphyrie Aiguë Intermittente (PAI)** par déficit partiel (50%) en PBG désaminase (HMBS)
- **Evolution** : **crises récurrentes (8 J) depuis 16 ans traitée par hémine humaine en HDJ**
- **Traitement par siRNA (ALN-AS1, Anylam®) en attente**

## **Variante... Mme M. 25 ans**

- **Crises douloureuse abdominales récurrentes** mensuelles sur plus de 14 mois
- Δg de *volvulus intermittent du caecum*
- Héli-colectomie droite...
- ....Réanimation : **tétraplégie**, hyperalgie, Δg de **PAI** après 6 jours
- Récupération lente après **hémine humaine** (*Normosang®*)
- Evolution : **crises abdominales récurrentes** (8-10 j) et douleurs neurogènes épaules/membres sup
- Tt *Normosang®* moins efficace : 1-2 jours sans douleurs/semaine
- **transplantation hépatique** en Août 2009 (CHU Lyon)
- Suites simples, [ALA/PBG U] normales, plus de crises abdominales mais persistance de douleurs neurogènes

# Porphyries Hépatiques Aiguës

*crises aiguës vs signes cutanés*



**PHA**

# **Crise aiguë de porphyrie : caractéristiques cliniques générales**

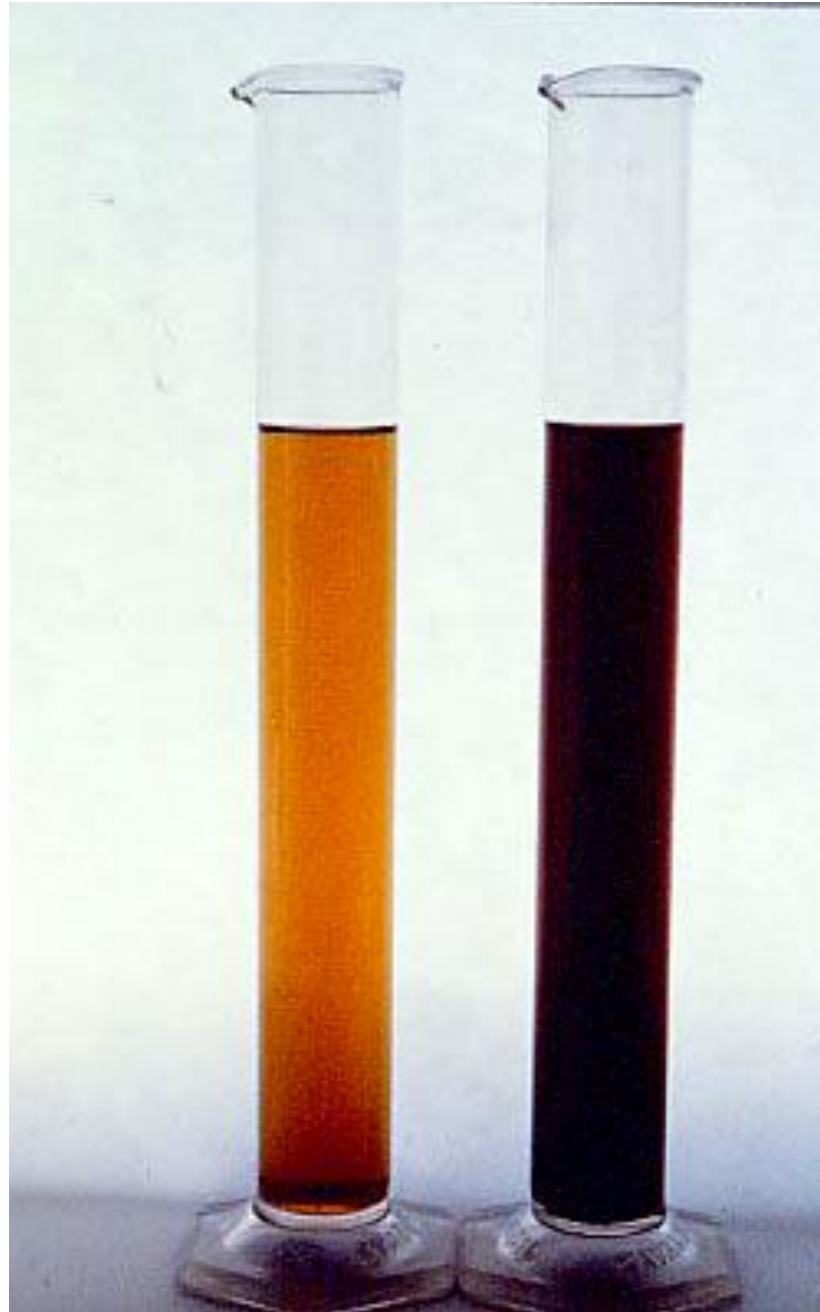
- **Femmes (80 %), hommes (20 %)**
- **Survenue entre 20 et 45 ans, exceptionnelle avant la puberté**
- **Douleurs abdominales : symptômes majeurs**
- **Risque de neuropathie (paralysie +++)**
- **Facteurs déclenchants (jeûne, infections, cycle hormonal, médicaments, alcool, choc affectif, stress,...)**

# Crise aiguë de porphyrie: Incidence des signes et symptômes

- **Douleurs abdominales  
et lombaires** **98 %**
- **Vomissements, Constipation** **72**
- **Faiblesse musculaire** **68**
- **Tachycardie** **62**
- **Insomnie, anxiété, agitation** **60**
- **Hypertension artérielle** **45**
- **Convulsions** **15**
- **Paralysies** **10**
- **HypoNatrémie** **65**
- **Urines colorées/rouges\*** **80**

## Urines rouges

**Couleur brun-rouge  
après exposition des  
urines à la lumière pdt  
au moins 30 à 45 mn**





# la crise aiguë de porphyrie est une neuropathie

## Neuro-végétative

**Douleur abdominale**

**Constipation**

**Vomissements**

**Hypertension**

**Tachycardie**

## Périphérique

**Neuropathie motrice**

**Douleur des extrémités**

## SNC

**Anxiété**

**Hallucinations**

**Agitation**

**Epilepsies**

# S.N. Périphérique : axonopathie métabolique porphyrique

- Atteinte nerfs périphériques >> nerfs proximaux
- Mais pour un nerf donné l' atteinte est proximale et peu distale
- Histologie:  
**Dégénérescence axonale primitive**, démyélinisation secondaire,  
nodules de régénération

PAI : Séquelles neuro



# Diagnostic biologique (1)

- ALA, PBG dans les urines (échantillon des urines du matin) : 10 à 50 x N

→ diagnostic de crise aiguë porphyrique

*Sensibilité et spécificité > 90%*



- Analyses des porphyrines dans les urines, les selles et le plasma (pic de fluorescence +++ ) au CFP

→ diagnostic de type de porphyrie hépatique aiguë

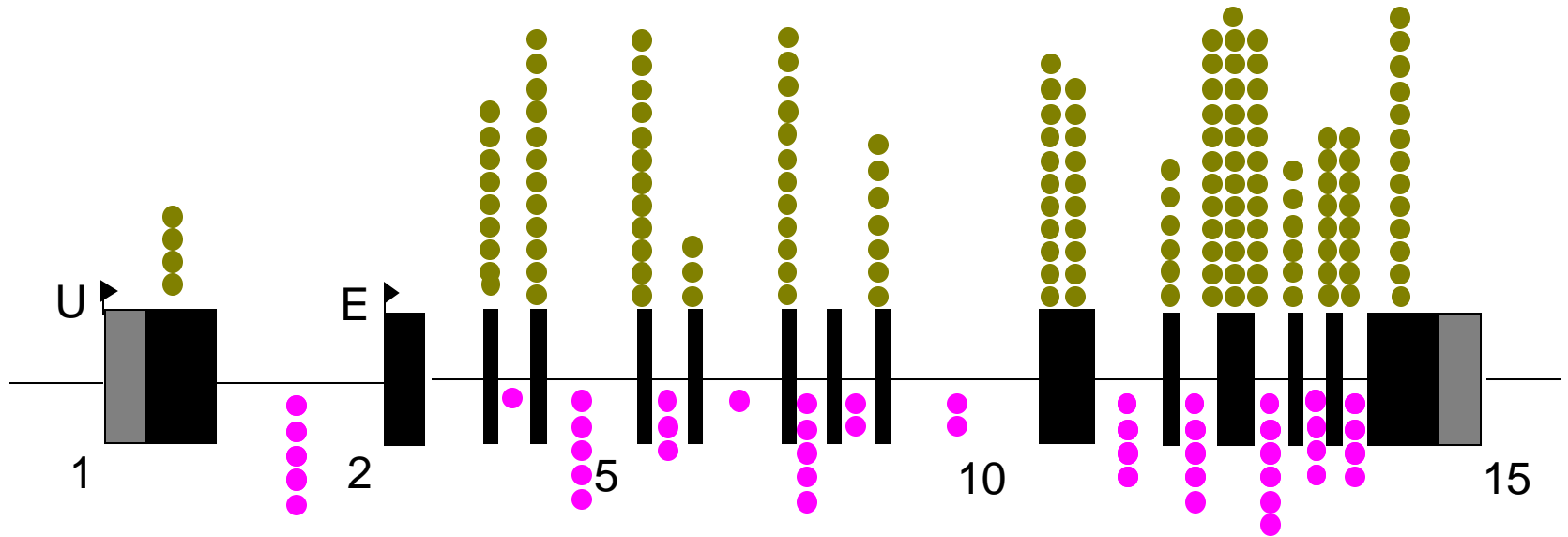
	<i>Urines</i>	<i>Selles</i>	<i>Plasma: Pic Emission Fluorescence (nm)</i>
<b>PAI</b>	ALA, PBG, Uroporphyrine	Normal	615-620
<b>CH</b>	ALA, PBG, Copro (III)	Copro (III)	615-620
<b>PV</b>	ALA, PBG, Copro (III)	Proto>Copro (III)	<b>626-628</b>

# Diagnostic biologique (2)

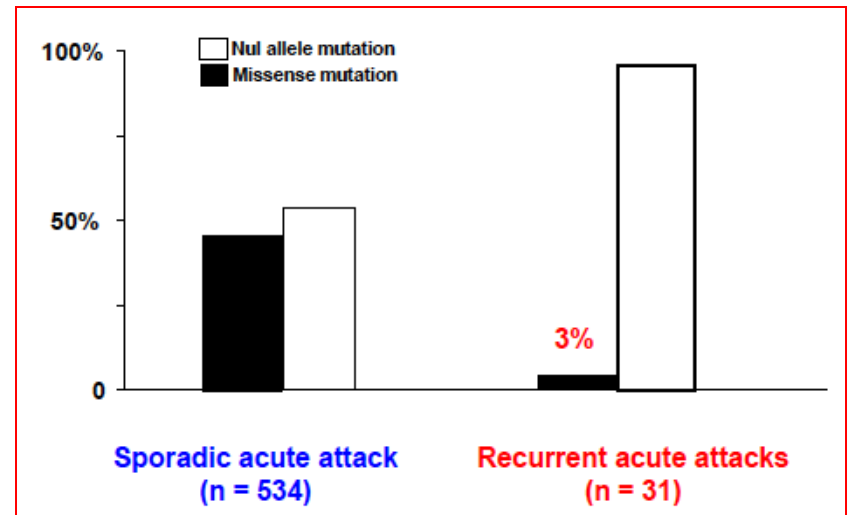
- **Déficit enzymatique spécifique** (*approche probabiliste*)
  - Confirmation du type de porphyrie
  - Identification des porteurs présymptomatiques dans la famille du patient
- **Analyse de l'ADN : diagnostic moléculaire** (*diagnostic de certitude*)
  - Identification de la mutation familiale spécifique
  - Identification des porteurs présymptomatiques dans la famille du patient

# PAI : mutations du gène HMBS

(Hydroxy Methyl Bilane Synthase)



- **Genotype-phenotype** : une activité HMBS résiduelle plus faible par un effet de mutations « allele nul » pourrait contribuer à l'expression clinique plus forte de la PAI



# Pour la pratique on retiendra

- Diagnostic de porphyrie évoqué dans le cadre de signes « neuro-viscéraux-psy » atypiques :

➤ ALA, **PBG**, dans les urines (échantillon) en urgence

Si **PBG** ↗↗ (> 10-50 x N) → Porphyrie en crise aiguë

→ Contacter le CRM R Porphyries !  
[www.porphyrie.net](http://www.porphyrie.net)

# Traitement d' une crise aiguë de porphyrie

- **Hospitalisation**
- **Eviction de tous les facteurs déclenchants classiques (médicaments, alcool, jeûne...)**
- **Traitement des infections intercurrentes**
- **Prise en charge de la douleur et du stress : Opiacés et chlorpromazine**
- **Hydrates de carbone (200-300 g/jour)**
- **Perfusion de Normosang® (hémine humaine, 3 mg/kg/24 heures x 4 jours)**

# Traitement Hémine humaine (Normosang®)

*Amélioration clinique rapide dans 99% des cas  
(CFP: >2000 crises aiguës traitées 1986-2013)*

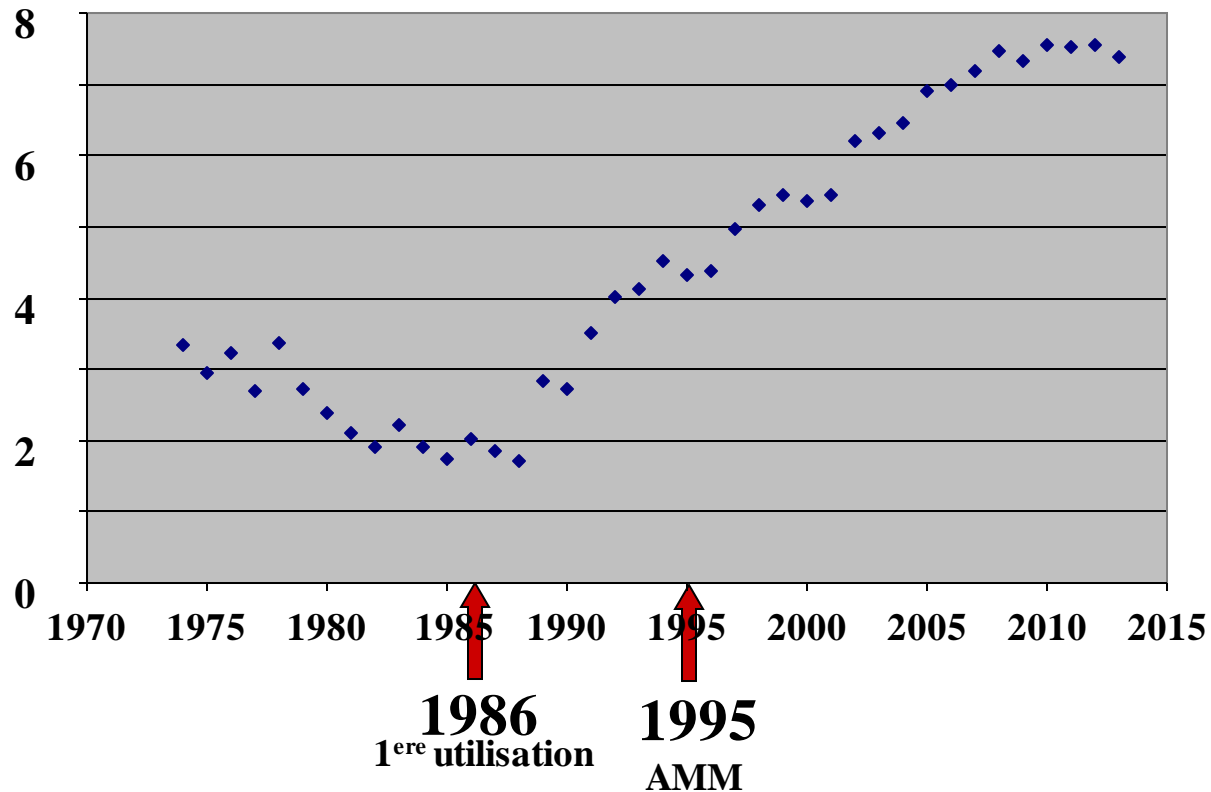
- Disparition douleurs abdo 2-3 jours
- Diminution ALA/PBG urines (1/5) 2-3 jours
- Durée moyenne hospitalisation 3-5 jours
- Complications neurologiques exceptionnelles
- Peu d'effets indésirables
- Pas de contre-indication pendant la grossesse



# Patients Recurrents (France 2014)

% de patients recurrents

2% en 1980 / 7.5% en 2014



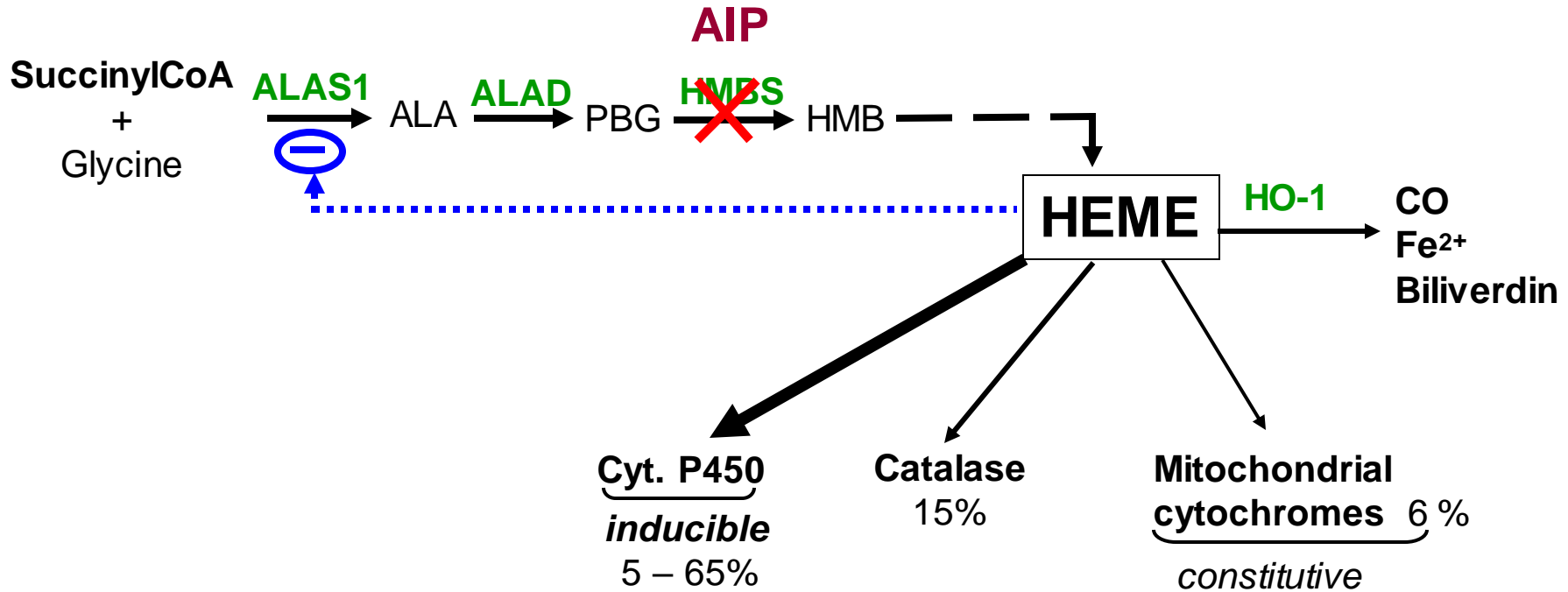
**Hemine Humaine**

# Physiopathologie des crises aiguës

- Déficit enzymatique spécifique
- Augmentation marquée de l'activité **ALA Synthase (ALAS1)** première enzyme régulatrice de la chaîne dans le foie
- Surproduction, accumulation et élimination accrue d'**ALA** et de **PBG** et/ou de porphyrines
- Profil d'excrétion des **porphyrines**, *variable* selon le siège du déficit enzymatique

# Porphyrie Aiguë Intermittente

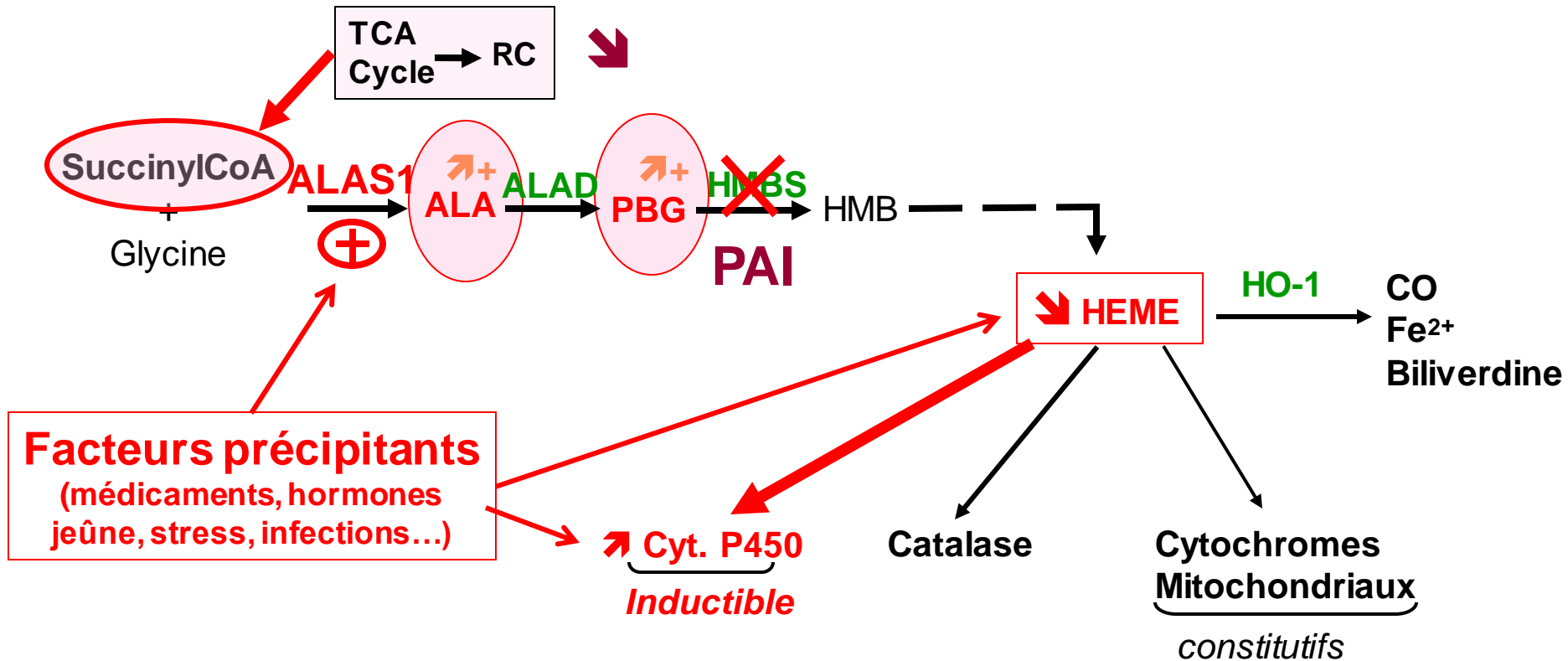
## Deux phases : latente et active



## Porphyrie Aiguë Intermittente, **phase latente : RAS !**

- Mutations hétérozygotes gène *HMBS*, 50% déficit en activité HMBS
- Transmission autosomique dominante – pénétrance très faible
- Pas d'accumulation des précurseurs ALA/PBG (ou faible...)
- Pas de symptômes : “porteur présymptomatique”

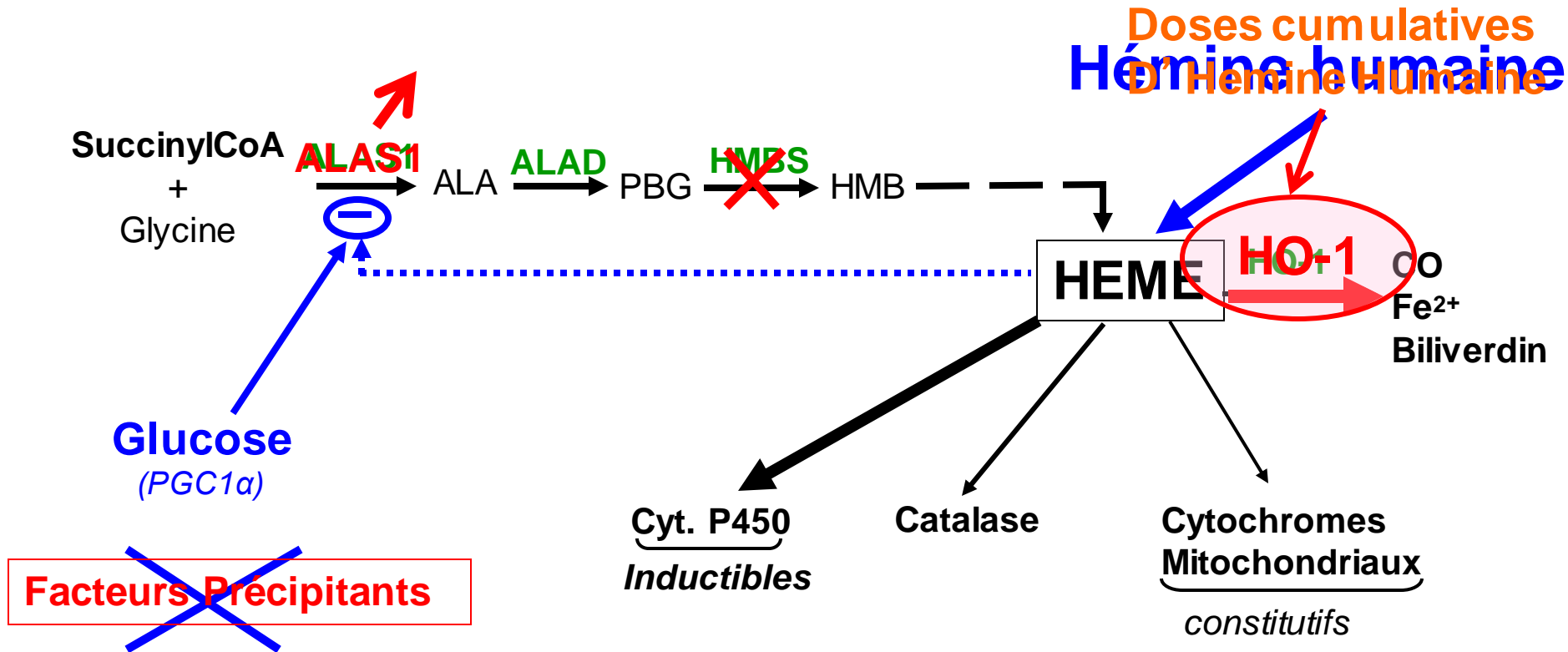
# PAI phase active : la crise aiguë, un « big bang » !



- Induction ALAS1 + déficit pool Hème, par les **facteurs précipitants**
- Accumulation ALA/PBG, ALA neurotoxique
- Symptomatologie aiguë neuro viscérale : Neuropathie porphyrique

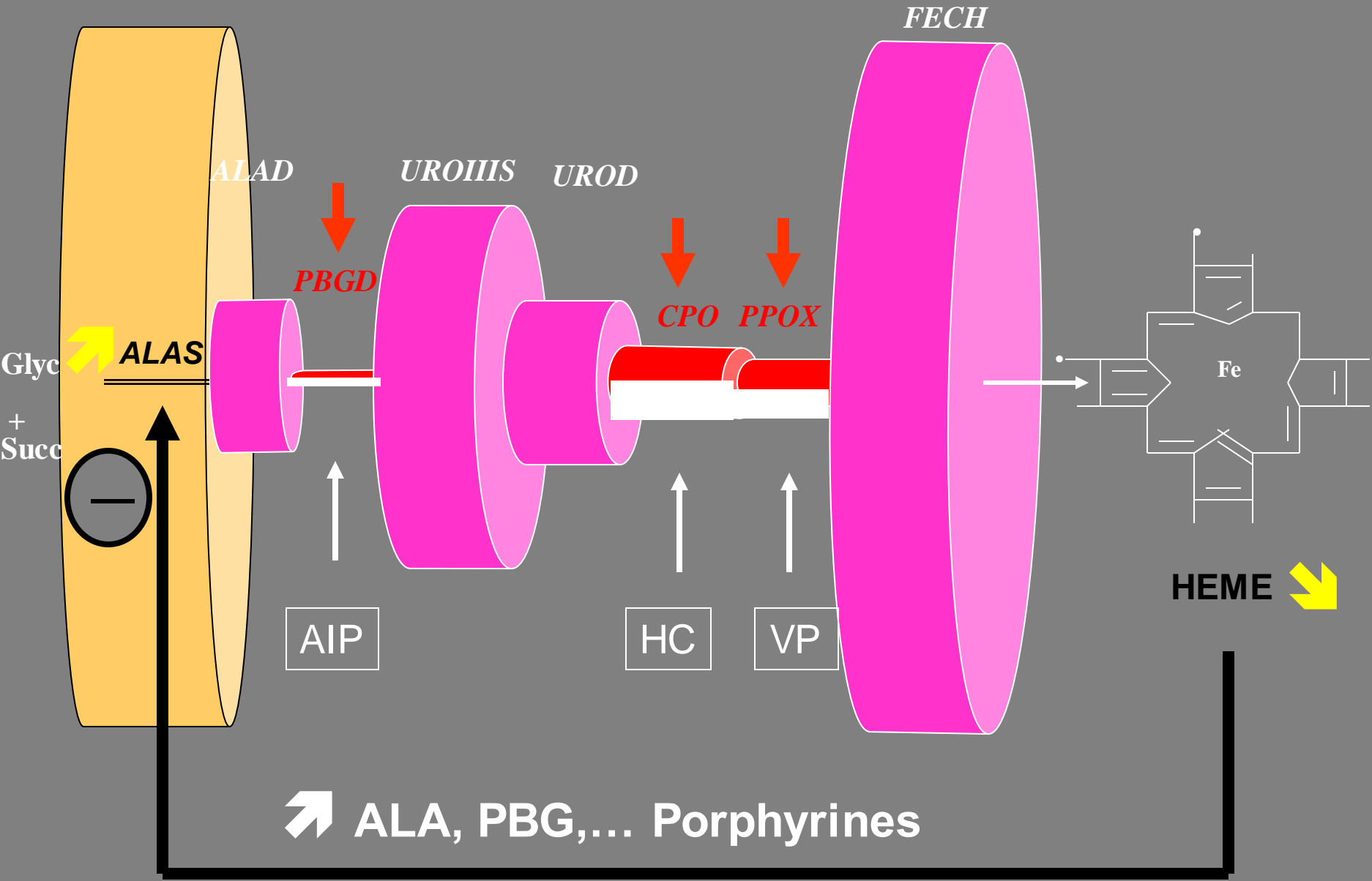
**SuccinylCoA « dérivé » du cycle TCA (Krebs) :**  
**Baisse du métabolisme énergétique mitochondrial ?**

# PAI crise aiguë : Traitement



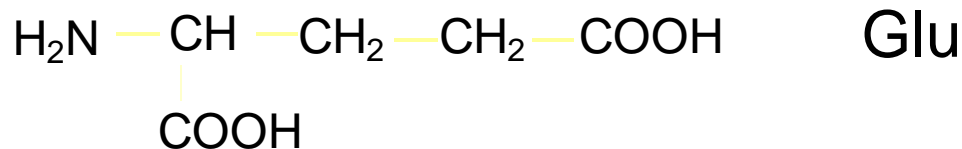
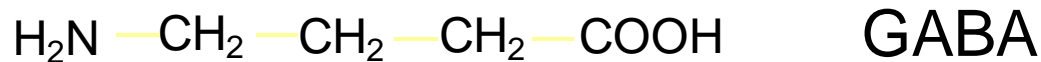
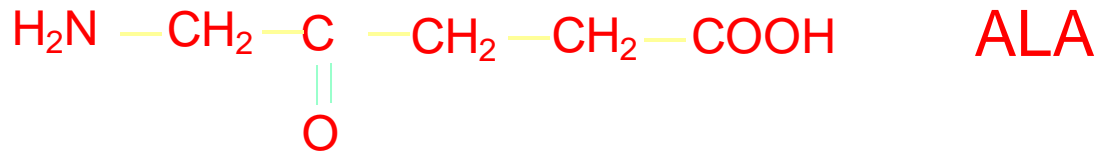
- ~~Risque de résurgence précipitants~~ HO-1 par l'hémine et
- ~~Reduction d'éléments d'AlAS1 par effet~~ Glucose
- ~~Resubstrat négatif négatif de l'augmentation de la~~ ALAS1
- ~~Abaissement la production d'ALA/PBG~~ HO-1

# Le flux de synthèse d'hème dans le foie



# Conséquences de la déplétion critique du pool d'hème et de l'emballlement d'ALAS1

- **Surproduction hépatique d'acide δ-aminolévulinique et/ou manque d'hème → neuropathies**



- **Surproduction hépatique de porphyrines  
→ lésions cutanées**

induites par le rayonnement solaire (photosensibilité), dues à l'accumulation de porphyrines dans la peau (sauf la PAI)

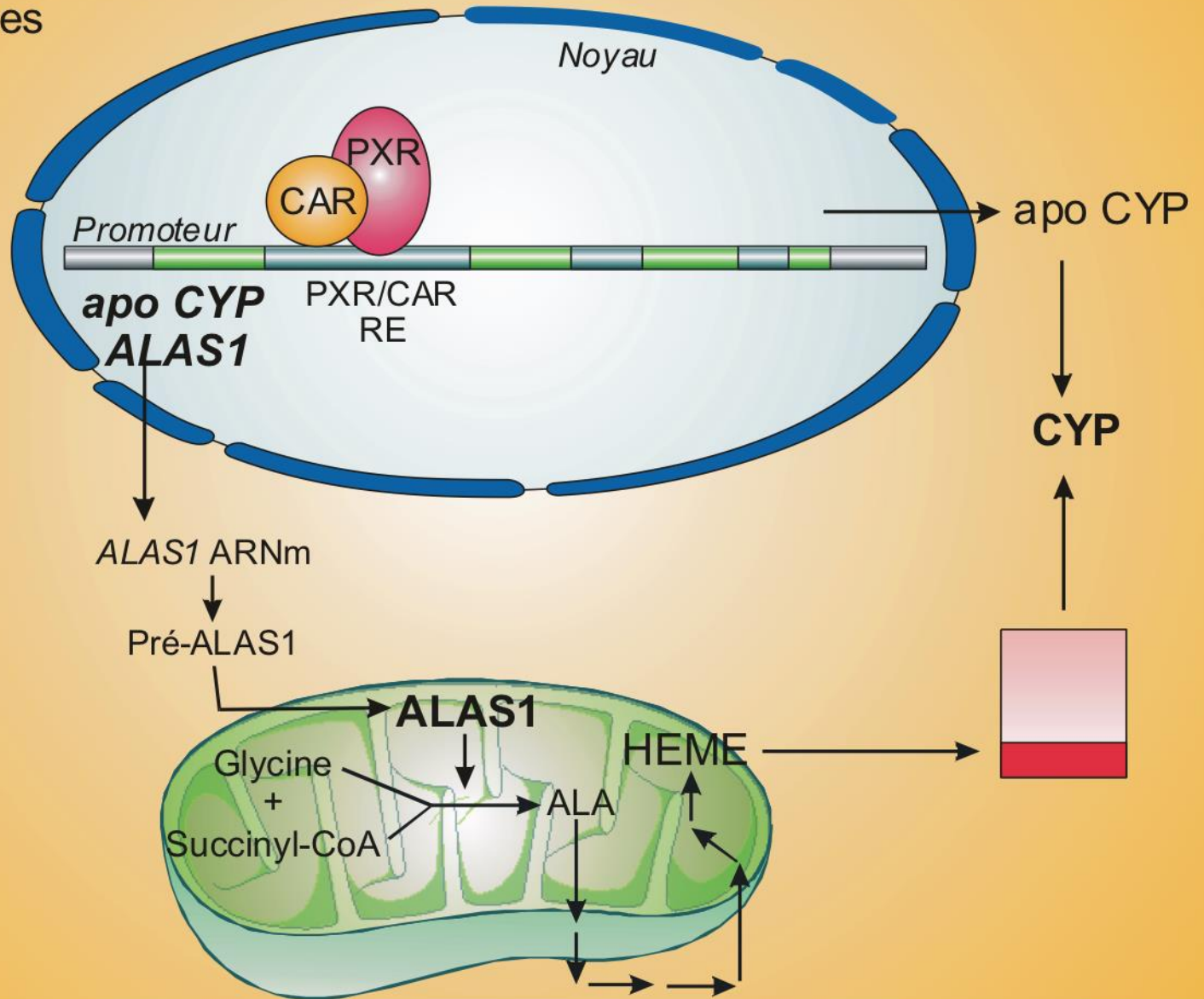
# Facteurs déclenchants et Physiopathologie de la crise aiguë

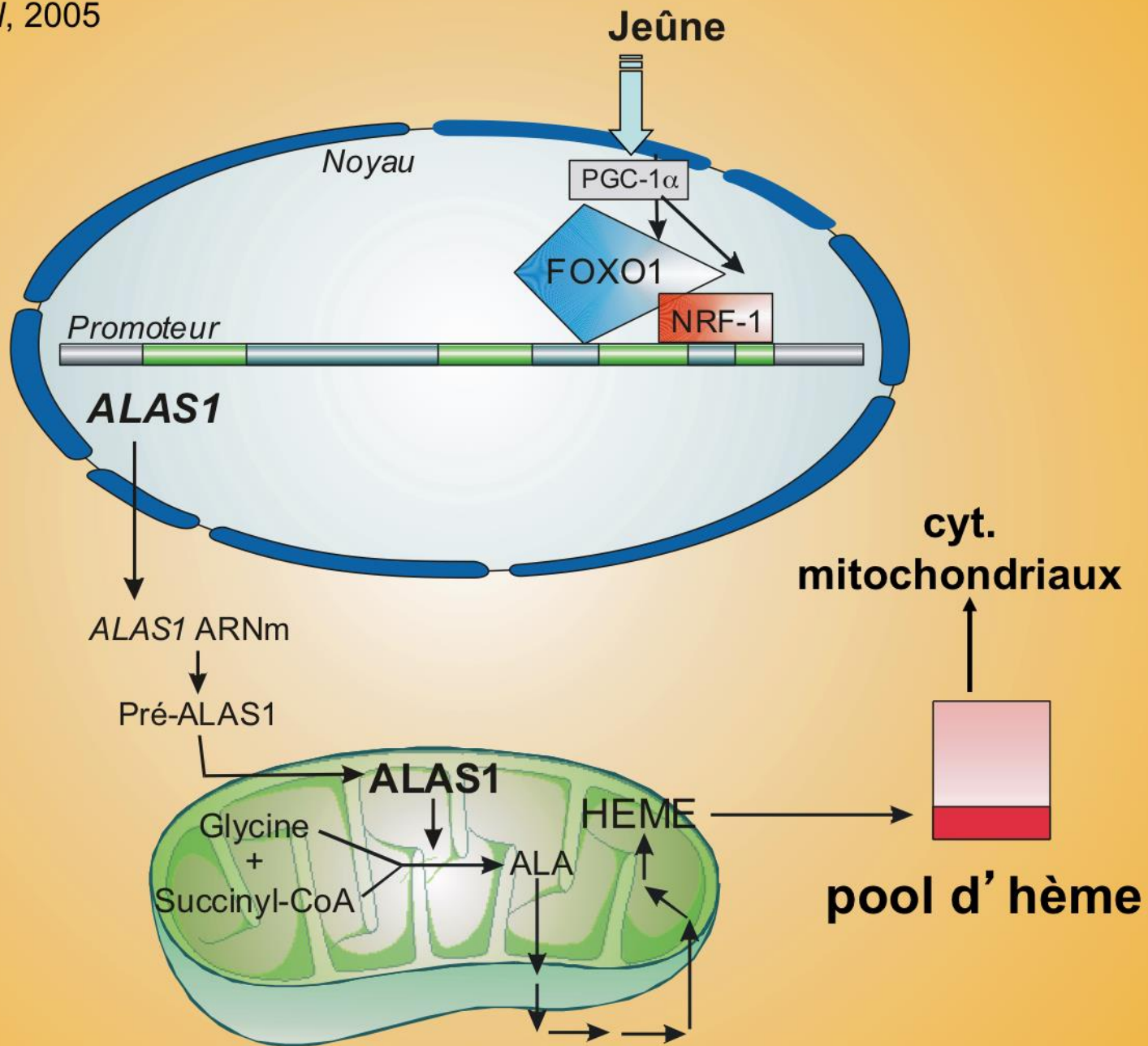
## Emballlement d' ALAS1 (hépatique)

- 1. médicaments lipophiles, hormones stéroïdes**
  - diminution du pool d' hème libre (levée d' inhibition de l' hème)  
pour la synthèse des cyt. P450
  - activation directe de l' expression d' ALAS1 (CAR/PXR)
- 2. jeûne**
  - activation directe de l' expression d' ALAS1 (PGC1- $\alpha$ )
- 3. infection, stress, inflammation**
  - activation directe de l' expression d' ALAS1 (FOXO-1 et HNF4)
  - hypercatabolisme de l' hème par HO-1



Médicaments lipophiles  
Hormones stéroïdes  
Solvants  
Pesticides





# Génétique des porphyries hépatiques aiguës

- Autosomique et dominante
- Prévalence (PAI) : **gène muté 1/1600 voire 1/1000 !**  
**maladie < 1/10<sup>5</sup>**
- Incidence : 0,14/an/10<sup>6</sup>
- Grande hétérogénéité allélique des mutations (HMBS >350)
- Tx de mutation *de novo* faible (<3%)
- Rares variants « homozygotes », clinique différente !
- **Pénétrance incomplète** et aggrégation familiale importante; 1 à 3 porteurs sur 10 atteints dans les familles, 1/100 population générale (cf diapo suivante)
- Expression clinique variable
- Quelques patients avec crises récurrentes, modulation du phénotype ?

# PAI et Pénétrance

## 1. Pénétrance familiale

- Dans 370 familles PAI françaises étudiées :
  - Forme « familiale » (>2 cas), pénétrance : 34,7 %
  - Forme « sporadique » (1 seul cas), pénétrance : 26,4 %

**Pénétrance familiale (moyenne) : 31 %**

## 2. Pénétrance en population générale

- Etude Y. Nordmann et al. (J Int Med, 1997) : prévalence mutations HMBS 1/1600
- Etude Exome Variant Server (L Gouya, 2014) : 6500 exomes : Prévalence mutations HMBS : 1/1000, donc France 60000 porteurs et 590 patients connus

**Pénétrance population générale (estimée) : 1%**

- **Comment expliquer cette différence :**
- **Facteurs génétiques et/ou épigénétiques de pénétrance ?**

# La PAI en France (CFP Nov 2013)

**Nouveaux patients**

**Patients en  
rémission  
(88%)**

**1ère  
crise**

- **Incidence PAI : 0,14/an/10<sup>6</sup>**
- **Prévalence PAI : 1/100 000**

**1974 - 2014 : 590 patients symptomatiques (F 81%)**  
**60 000 porteurs en France**  
**3 modes d'évolution de la maladie**

**Ep<sup>net</sup>  
Classification**

**Patients  
sporadiques  
(5%)**

**>1 crise  
<4 crises  
/an**

**Patients  
récurrents  
(7%)**

**>4 crises  
/an**

**?**

# Les nouvelles voies thérapeutiques

- Les **enzymes recombinants humains** :

Porphozyme<sup>®</sup> (PBG Désaminase) ➔ Essai clinique **négatif** en France et en Europe... Reprise avec ciblage hépatique toujours d'actualité

- La **transplantation hépatique (TH)** : une solution extrême ➔ *intérêt parfois clinique et surtout physiopathologique*

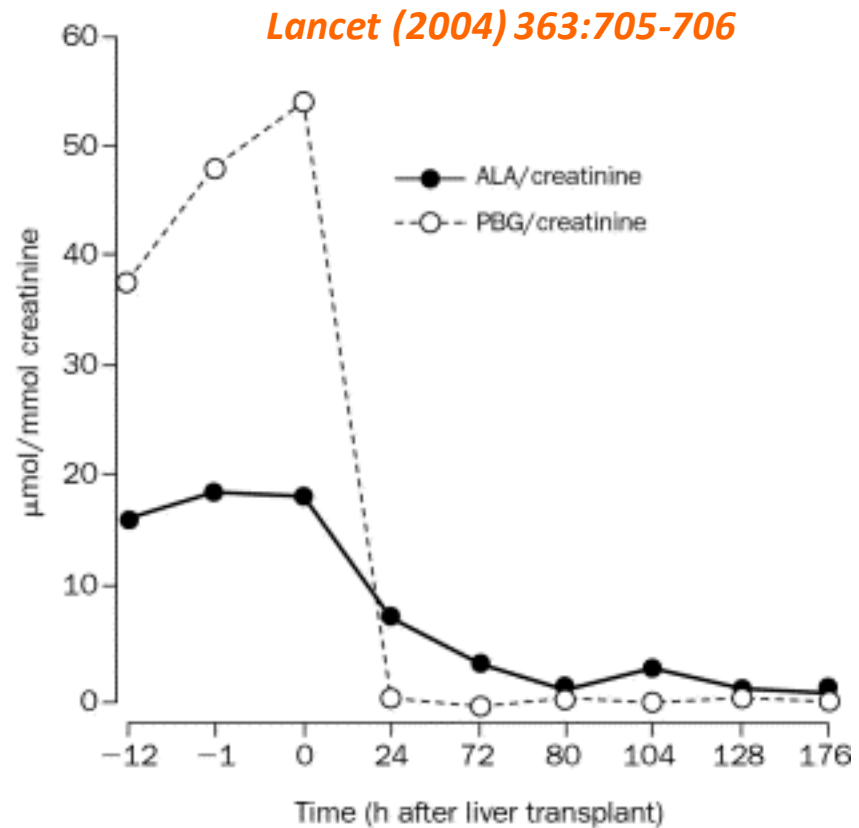
- la **thérapie génique**

- AAV5 – rhPBGD (AIPGene Project EU – Unicure) : essai **négatif** (2014)

- siRNA anti ALAS1 (AInylam USA) phase I/II en 2015/2016, phase III en 2017

# Transplantation hépatique comme traitement de la PAI

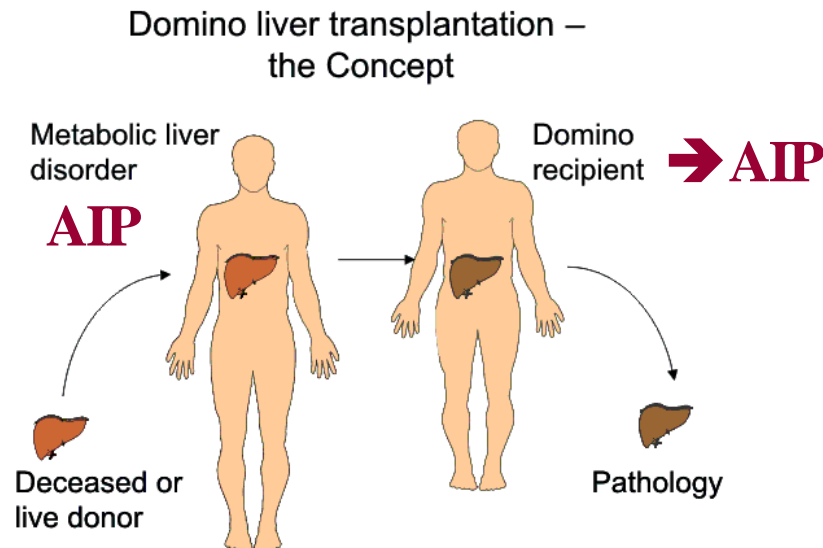
- **Crises aiguës de PAI**  
toujours associées à une hyperproduction d'ALA & PBG
- **La transplantation hépatique corrige le déficit enzymatique hépatique (HMBS) et normalise l'excretion d'ALA & PBG**
- Morbidité /Mortalité ?
- Tt irréversible
- Quels patients ?



# PAI acquire : Transplantation

## « domino »

- Liver transplantation corrects hepatic enzyme defect, normalizes excretion of ALA & PBG, cure the symptoms and the disease
- “Acquired AIP” (with high ALA/PBG and symptoms) in non porphyric « domino transplanted » recipients



3 patients in UK

Hepatology. 2014 Feb 22. Epub  
Lancet (2004) 363:705-706  
Transpl Intl (2009)23: e18-e21  
Ann Intern Med. 2011 19;154(8):571-2



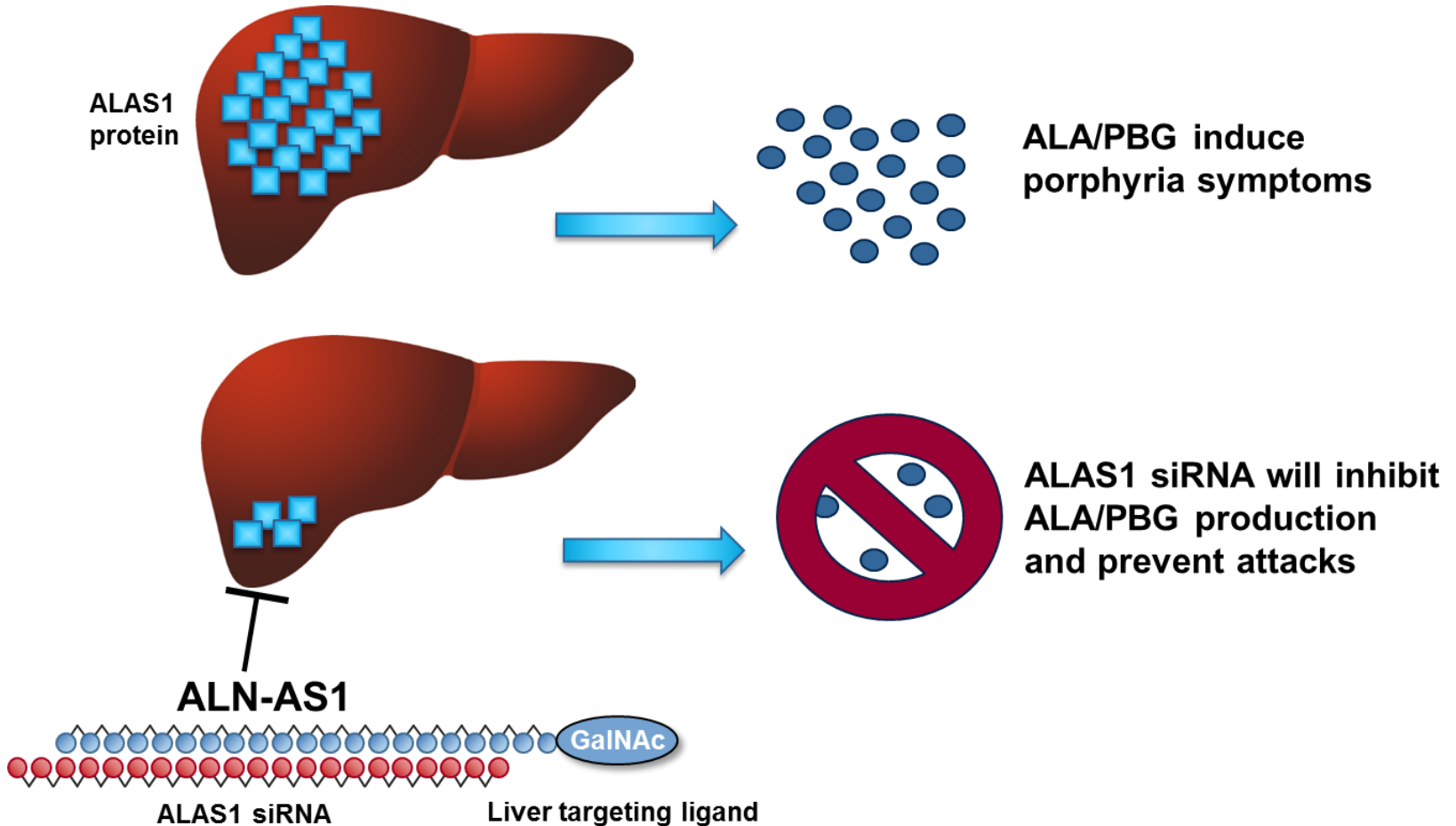
# Apports de la TH à la Physiopathologie

- **La PAI une maladie strictement hépatique (TH et “Domino”)**
- **Production hépatique d’une neurotoxine (ALA)**
- **Le ciblage hépatique est indispensable pour toute perspective thérapeutique nouvelle**

# Thérapie génique substitutive: rAAV5-cohPBGD

- **Tropisme hépatique important**
- **Essentiellement épisomal**
- **Non toxique mais pas d'effets ni biologique (baisse ALA/PBG) ni clinique sur 8 patients récurrents traités en 2014**
- **AC neutralisants anti AAV5 rares**
- **Avenir incertain...**

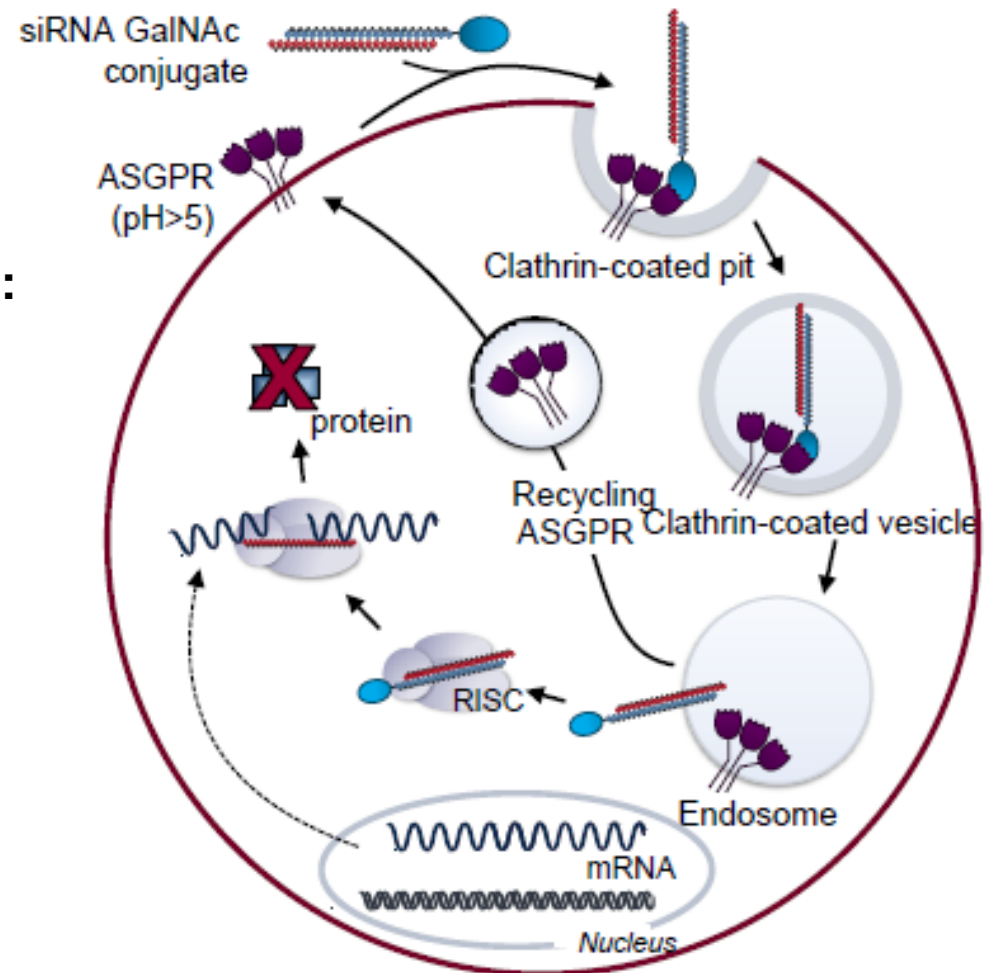
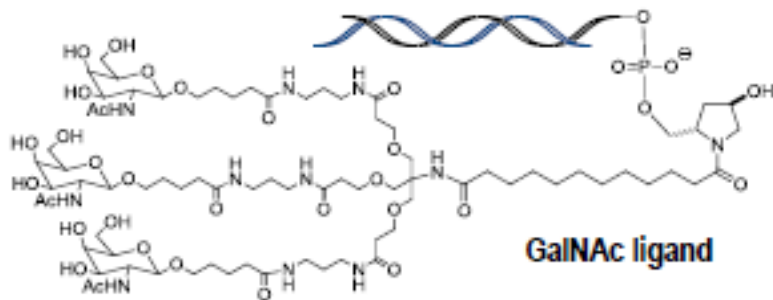
# siRNA anti *ALAS1* (*ALN-AS1*) *Alnylam*®



# siRNA anti *ALAS1* (*ALN-AS1*) *Alynlam*®

## Récepteur aux asialoglycoprotéines:

- 500000 copies par hépatocyte
- Epuration des glycoprotéines
- Endocytose médiée par la clatherine
- Endocytose rapide
- Recyclage: 15mm



# ALN-AS1 Phase 1 Study Initial Results (Sept 2015)

- Pharmacodynamic Data: Urinary ALA and PBG **Rapid, dose-dependent, and durable ALA and PBG lowering after single dose**
- Mean (SEM) maximal reduction in 0.35 mg/kg group:  $77 \pm 7\%$  (ALA) and  $73 \pm 6\%$  (PBG);  $p = 0.03$  and  $0.06$  vs. Placebo, respectively<sup>^</sup>
- 1.0 mg/kg group (ongoing): Up to 82% (ALA) and 93% (PBG) reduction

# **PAI: Une maladie autosomique dominante à pénétrance faible?**

- **585 patients PAI ont fait une crise en France depuis 1975 (CNMR Porphyrie)**
- **300 patients: forme familiale (récurrence intrafamiliale; 120 familles)**
- **280 patients: formes sporadiques (un malade par famille)**
- **L'analyse des pédigrées suggère une distribution non au hasard des malades**

# Relations Génotype/Phénotype

- Comparaison de la distributions des mutations allèle nul et faux-sens entre les formes sporadiques et familiales de PAI :

	Faux-sens	Allèle nul
Forme familiale	21 (26%)	60 (74%)
Forme sporadique	46 (42%)	63 (58%)

- $\chi^2: 5,393; p = 0,02$

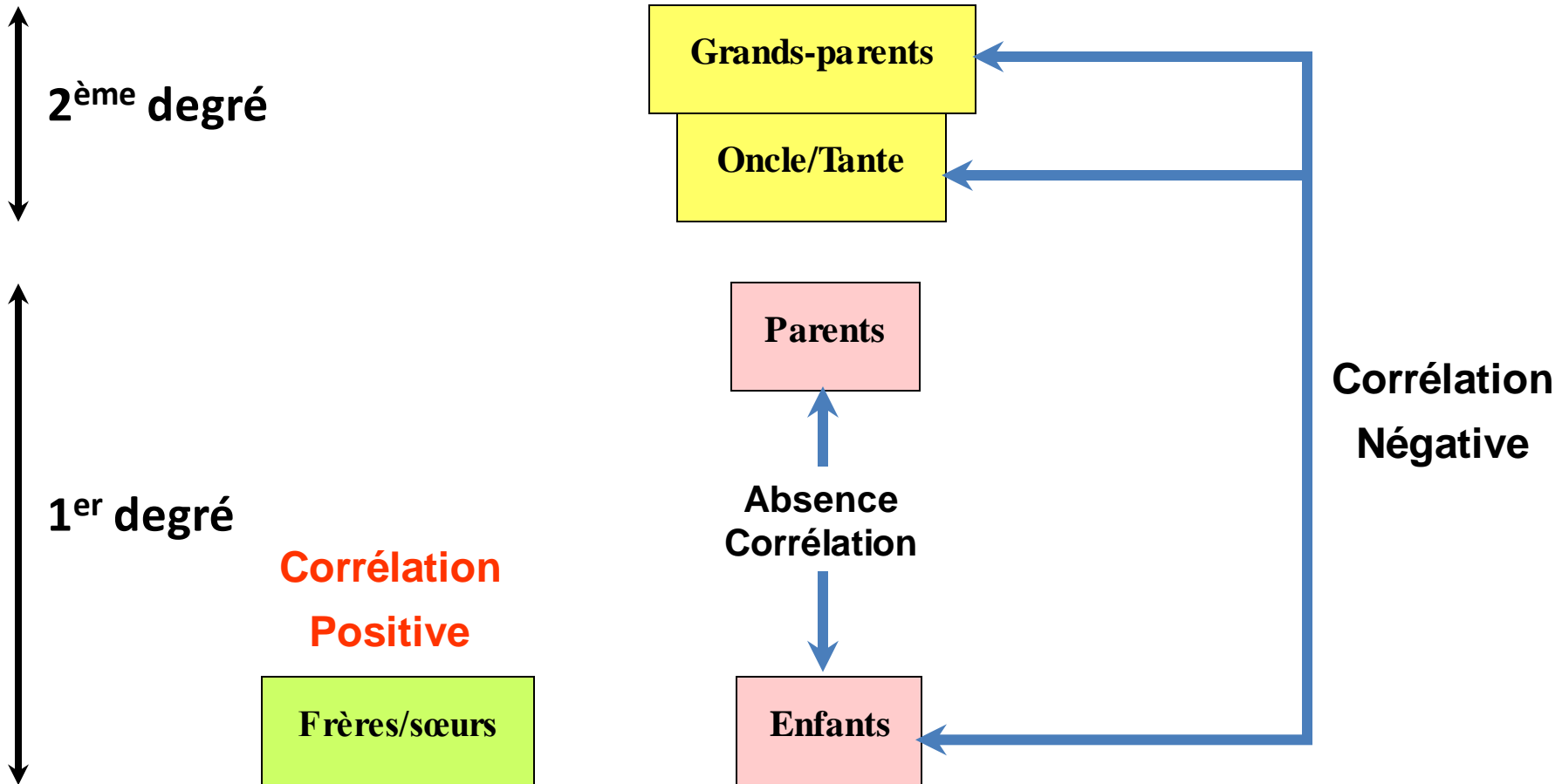
# Corrélations Intrafamiliales

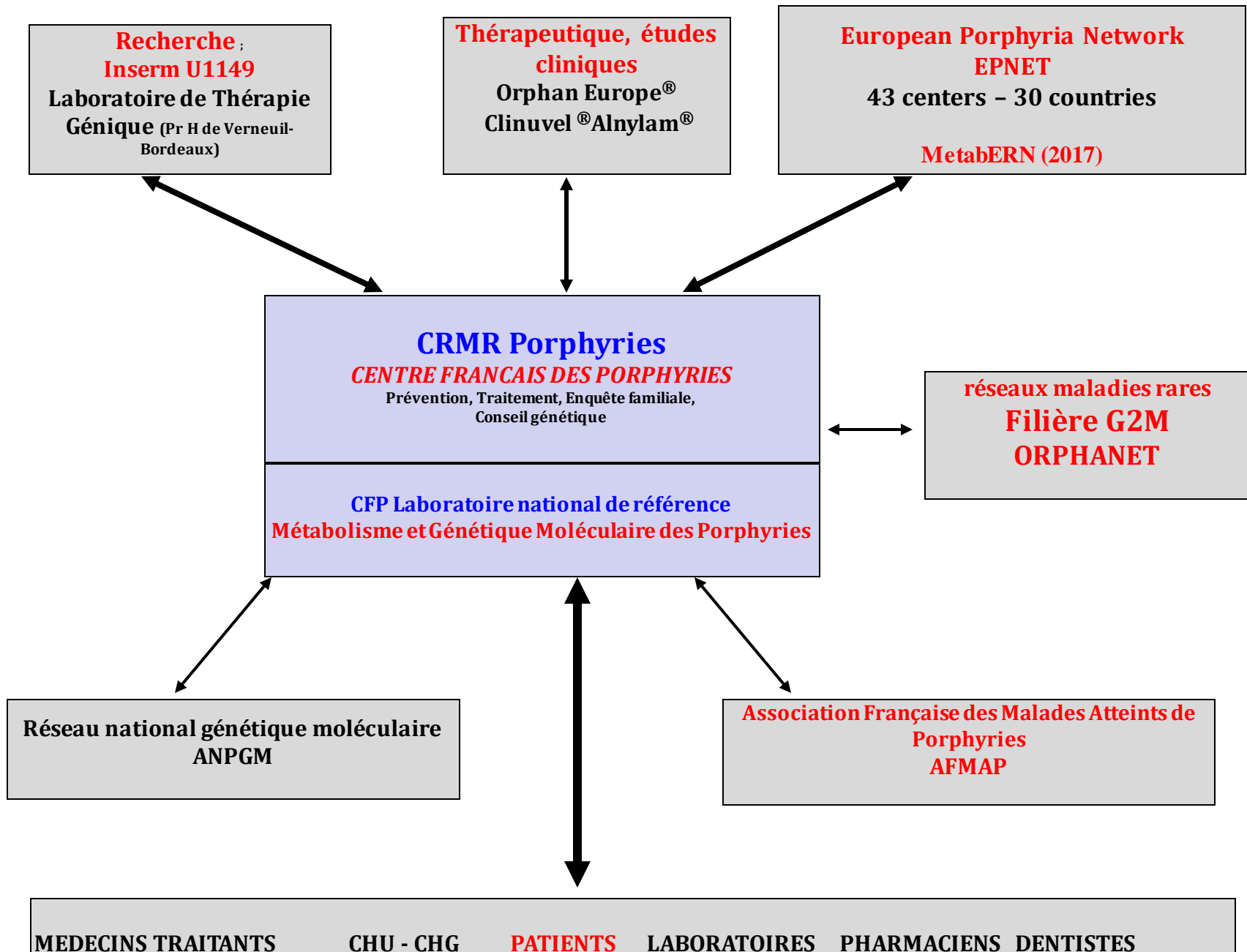
**Etablir des liens en comparant des paires d'individus porteurs de la mutation PBGD au sein d'une même famille et présentant différentes relations généalogiques.**



# Corrélations Intrafamiliales

---





# L' équipe du CRMR Porphyries :

- **Secrétariat :**
  - Catherine R.
  - Dominique T.
- **Personnel Médical :**
  - Jean-Charles Deybach
  - Laurent Gouya
  - Thibaud Lefebvre
  - Hervé Puy
  - Caroline Schmitt
  - Neila Talbi
- **Techniciens**
  - Corinne Curelier
  - Nathalie Dessendier
  - Anne-Marie Robréau
  - Sylvie Simonin
- **Recherche :**
  - Unité INSERM U1149*
    - *Laurent Gouya*
    - *Hervé Puy*
    - Zoubida Karim
    - Thibaud Lefebvre
    - Caroline Schmitt
    - Said Lyoumi
- **Génétique moléculaire :**
  - Jérôme Lamoril
  - Dimitri Tchernitchko
- **Bases de données :**
  - Isabelle Puy (Cemara/Bamara)
  - Vasco Pereira da Silva / J-Ch Deybach (European Porphyria Registry)

# Le CRMR Porphyries en 2016

- **1850 arbres généalogiques** (2-4 générations)
  - 450 PAI, 250 PV, 100 CH
  - 350 PPE, 400 PCTf
  - > 2 500 PCTs
- > 10 000 porteurs ou patients répertoriés
- **Files actives :**
  - Porphyries aiguës récurrentes : 45
  - Nouveaux patients aigus : 10-20/an
  - Nouvelles Porphyries cutanées bulleuses (PCT) : 300/an
  - Nouvelles Porphyries photo-algiques (PPE) : 20/an

# European Porphyria Network



”European Network of Center of Expertise for Porphyria : To Improve knowledge for patients and healthcare professionals, therapeutic care of patients and to promote research in the field”

<http://www.porphyrria-europe.org>

## BOARD

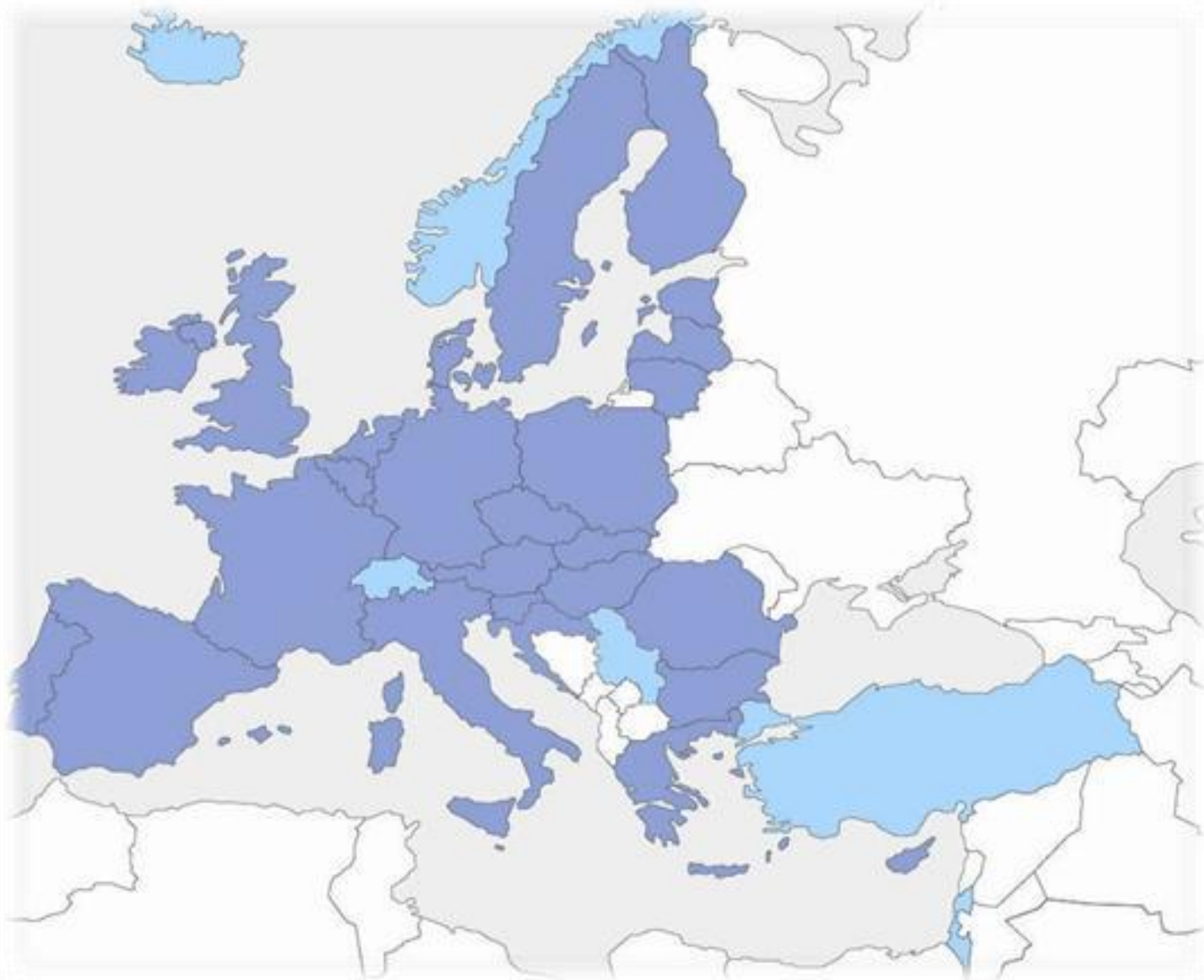
**Jean-Charles Deybach**  
**Mike Badmington**  
**Pauline Harper**  
**Samantha Parker**  
**Sverre Svandberg**

**INSERM U1149**  
**Centre Français des**  
**Porphyries**

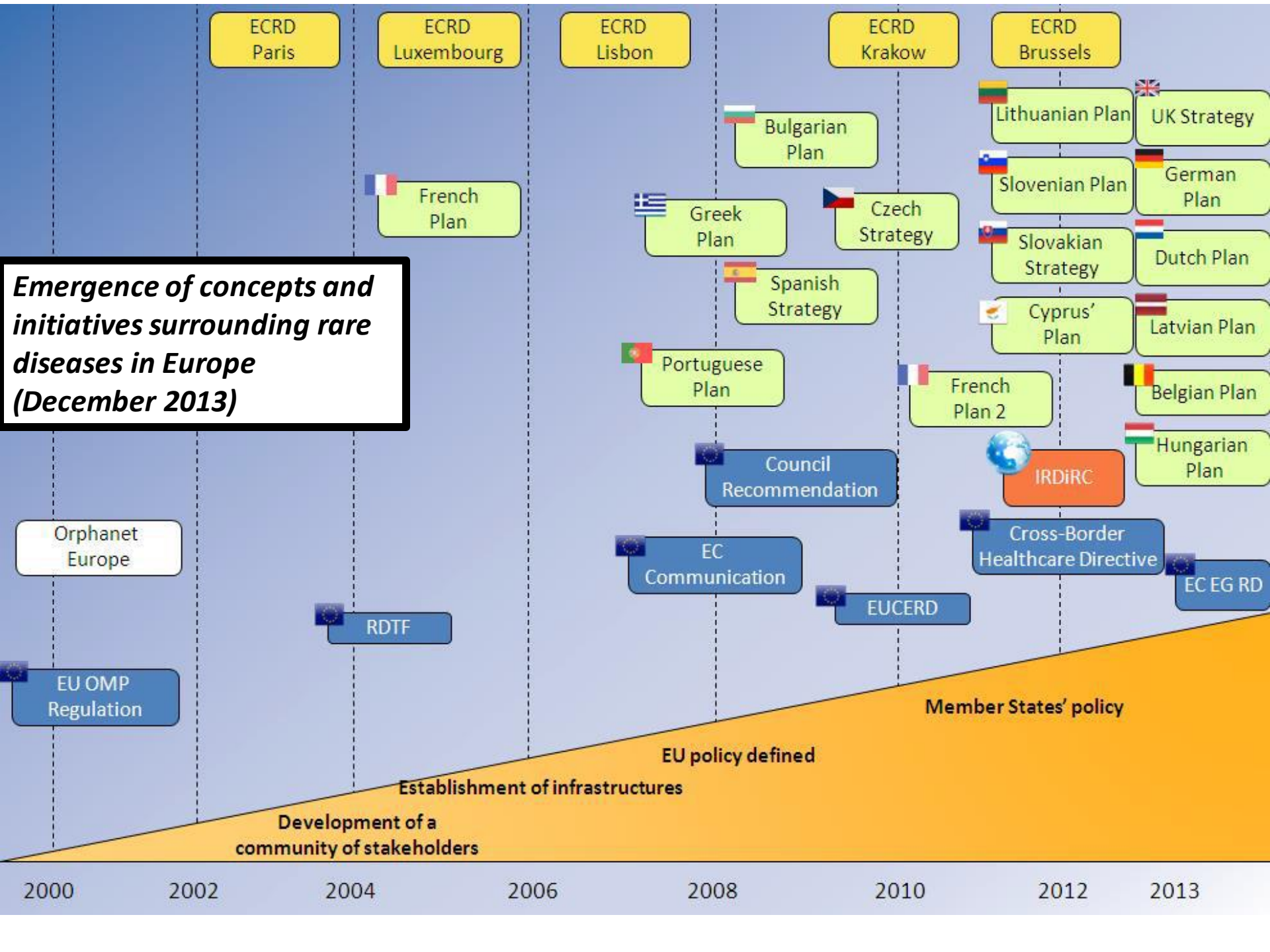
**Jean Charles Deybach**  
**Laurent Gouya**  
**Hervé Puy**  
**Caroline Schmitt**  
**Neila Talbi**



# EU Member States



***Emergence of concepts and initiatives surrounding rare diseases in Europe (December 2013)***



ECRD Paris

ECRD Luxembourg

ECRD Lisbon

ECRD Krakow

ECRD Brussels

Bulgarian Plan

Lithuanian Plan

UK Strategy

French Plan

Greek Plan

Czech Strategy

Slovenian Plan

German Plan

Spanish Strategy

Slovakian Strategy

Dutch Plan

Portuguese Plan

Cyprus' Plan

Latvian Plan

French Plan 2

Belgian Plan

Council Recommendation

IRDiRC

Hungarian Plan

Orphanet Europe

RDTF

EC Communication

EUCERD

Cross-Border Healthcare Directive

EC EG RD

EU OMP Regulation

Member States' policy

EU policy defined

Establishment of infrastructures

Development of a community of stakeholders

2000

2002

2004

2006

2008

2010

2012

2013



**Stages of development of national plans or strategies for rare diseases in EU MS in December 2013**

