

Hémine humaine dans le traitement des crises aiguës de porphyries hépatiques

Christophe Giraud¹, Hervé Puy²⁻³, Laurent Gouya², Michel Callanquin¹, Jean-Charles Deybac²
et la participation du comité de rédaction

1. Service de Pharmacie, Hôpital Louis Mourier 92700 Colombes

2. Service de Biochimie, Centre Français des Porphyries, INSERM U409, Hôpital Louis Mourier 92700 Colombes

3. Service de Biochimie, Hôpital Ambroise Paré, 92104 Boulogne Billancourt

Remerciement : Yvonnick Blanloeil (Nantes)

Résumé

Les porphyries sont des maladies héréditaires rares liées chacune à un déficit spécifique d'une des enzymes participant à la biosynthèse de l'hème. Selon la porphyrie, l'accumulation des porphyrines et/ou de leurs précurseurs (acide δ aminolévulinique et porphobilinogène) est prédominante soit dans le foie (porphyries hépatiques, traitées ici), soit dans la moelle osseuse (porphyries érythropoïétiques). Entre 1970 et 2001, des progrès remarquables ont été accomplis. Les déficits enzymatiques spécifiques ont été démontrés, la structure des gènes codant pour ces enzymes, leur localisation et la nature des mutations responsables des porphyries sont maintenant très largement déchiffrées. Les porphyries hépatiques aiguës (porphyrie aiguë intermittente, coproporphyrine héréditaire, porphyrie variegata) sont caractérisées par des douleurs abdominales intenses, de l'hypertension, de la tachycardie, des troubles neuro-psychiatriques pouvant engager le pronostic vital. Le traitement spécifique des crises aiguës par l'hémine humaine (NORMOSANG®), disponible en France depuis 1986 (importation) puis avec AMM depuis 1995, associé à un apport de glucose en grande quantité en a radicalement transformé le pronostic.

Mots clés : hème, hématine, hémine, porphyries hépatiques aiguës.

L'hémine humaine (NORMOSANG®) est un médicament dérivé du sang. Elle est utilisée comme médicament d'urgence dans le traitement spécifique des crises de porphyries hépatiques aiguës.

C'est le prototype du médicament orphelin. En 1986, il a été utilisé en France comme médicament importé puis il a obtenu en 1995 une AMM sans aucune subvention bien avant que la réglementation des médicaments orphelins en Europe ne s'applique.

Généralités : les porphyries

1. Rappel sur l'hème

1.1. Définitions et propriétés

L'hème est un composant essentiel à la vie. Il constitue le groupement prosthétique de très nombreuses hémoprotéines impliquées dans le transport de l'oxygène (hémoglobine, myoglobine) et le transfert d'électrons (cytochromes des chaînes respiratoires, cytochromes P450, NO synthétase, guanylate cyclase soluble, prostaglandine synthétase, tryptophane pyrrolase, peroxydases, catalases, par exemple).

L'hème, dérivé ferreux de la protoporphyrine IX, est maintenu dans l'hémoglobine sous sa forme réduite (Fe^{2+}), permettant la fixation et le transport de l'oxygène dans l'organisme avec la formation d'oxyhémoglobine (23).

Lorsque les mécanismes de réduction sont débordés il y a apparition de quantités notables de méthémoglobine, dérivé oxydé (Fe^{3+}).

In vivo, l'hème se combine à de nombreuses protéines et n'existe donc pratiquement pas à l'état libre.

In vitro, l'hème s'oxyde facilement par perte d'un électron (Fe^{3+} : et prend le nom d'hémine).

Dans les hémoprotéines, notamment de la chaîne respiratoire mitochondriale, le fer change en permanence d'état (oxydé ou réduit) par perte ou gain d'un électron. L'hème, administré par voie orale sans protection, est détruit au contact du milieu acide gastrique.

Le fer oxydé Fe^{3+} à l'état libre est très agressif pour les membranes lipidiques et participe ainsi à la peroxydation membranaire (9). Le fer réduit Fe^{2+} à l'état libre est beaucoup mieux toléré.

La thérapeutique martiale est administrée sous forme de complexe réduit pour faciliter sa tolérance digestive et permettre une meilleure absorption (64).

1.2. Biosynthèse (Figure 1)

Les précurseurs de la chaîne de biosynthèse de l'hème sont l'acide δ aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG). Leur dosage dans les urines est capital pour le diagnostic de la crise de porphyrie aiguë. Ce ne sont pas des porphyrines.

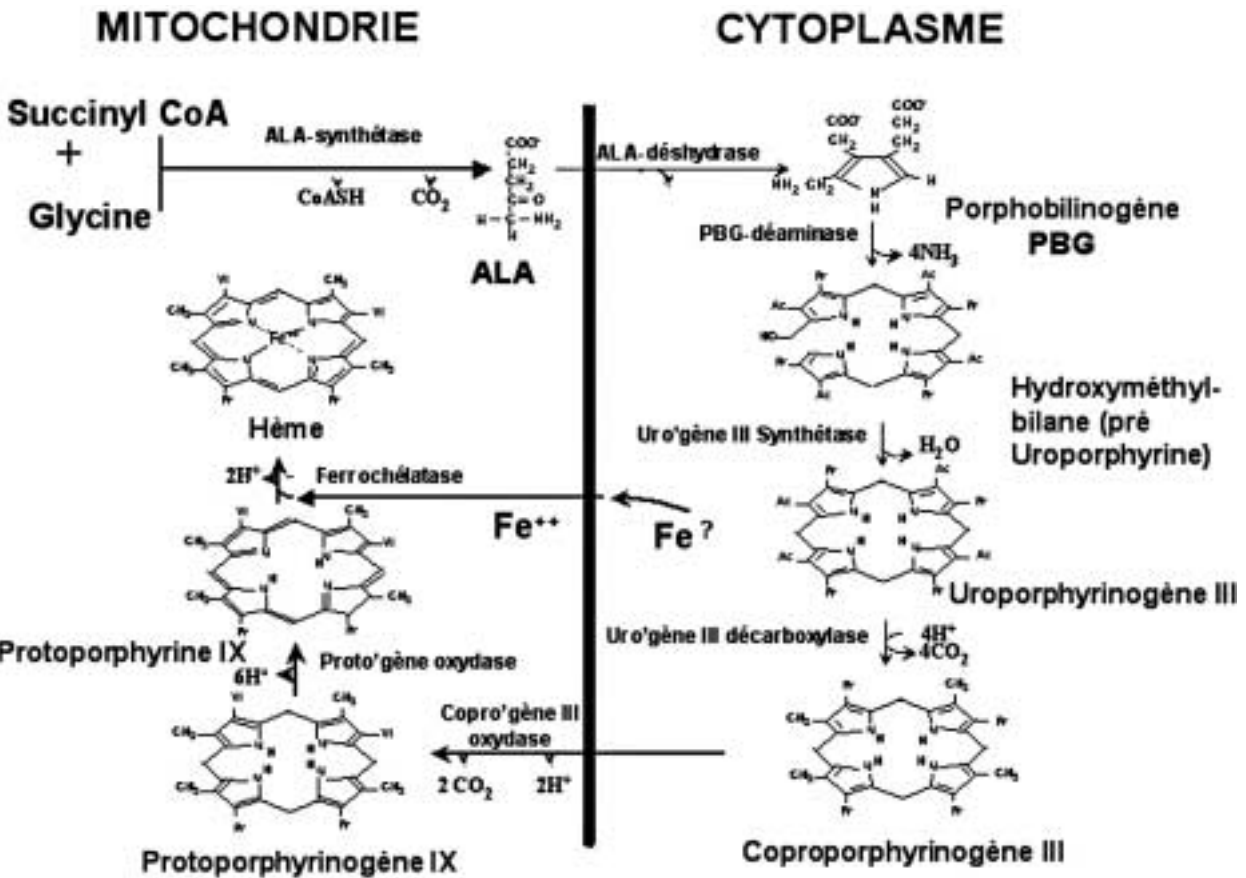


Figure 1 : biosynthèse de l'hème

Ala : acide delta aminolévulinique
Pr : propionyl

PBG : porphobilinogène
VI : vinyl

AC : acétyl

Les porphyrines sont les intermédiaires métaboliques de structure tétrapyrrolique de la biosynthèse de l'hème (Figure 1). Elles sont douées de propriétés de fluorescence. Elles correspondent à un état oxydé des ponts méthènes reliant les noyaux pyrroles entre eux (double liaison).

Les " porphyrinogènes ", non fluorescents, correspondent à un état réduit des ponts méthènes reliant les noyaux pyrroles entre eux (absence de double liaison).

Ces intermédiaires métaboliques ont des propriétés croissantes de lipophilie liées aux chaînes latérales des noyaux pyrroles (radicaux acétyl et propionate en début de biosynthèse, remplacés par des radicaux méthyl ou vinyl en fin de biosynthèse) d'où une élimination urinaire ou fécale différentielle de ces intermédiaires :

- ALA et PBG : urinaire stricte,
- URO-, COPRO-, PROTO-porphyrinogène : élimination mixte,
- protoporphyrine IX : élimination fécale stricte.

2. Rappels sur les porphyries

2.1. Définitions

Les porphyries peuvent être :

- soit consécutives à une inhibition acquise (saturnisme, intoxication par des métaux lourds, pesticide),
- soit héréditaires (14).

Ce sont des maladies génétiques caractérisées par l'existence d'un bloc métabolique avec déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème (figure 2). Il en résulte, en amont du blocage enzymatique, une accumulation dans les tissus et les milieux d'excrétion des précurseurs (ALA, PBG) ou des porphyrines (7, 43).

A l'heure actuelle, les porphyries sont classées selon le tissu dans lequel prédomine le trouble métabolique.

C'est ainsi que peuvent être distinguées :

- les porphyries hépatiques : porphyrie aiguë intermittente (PAI), coproporphyrine héréditaire (CH), porphyrie *variegata* (PV), porphyrie de Doss, porphyrie cutanée,
- les porphyries érythroïétiques : porphyrie érythroïétique congénitale (maladie de Günther), protoporphyrine érythroïétique.

Au niveau de l'hépatocyte, l'hème est :

- soit utilisé pour la synthèse de nombreuses hémoprotéines,
- soit dégradé en bilirubine, CO et fer par l'hème oxygénase,

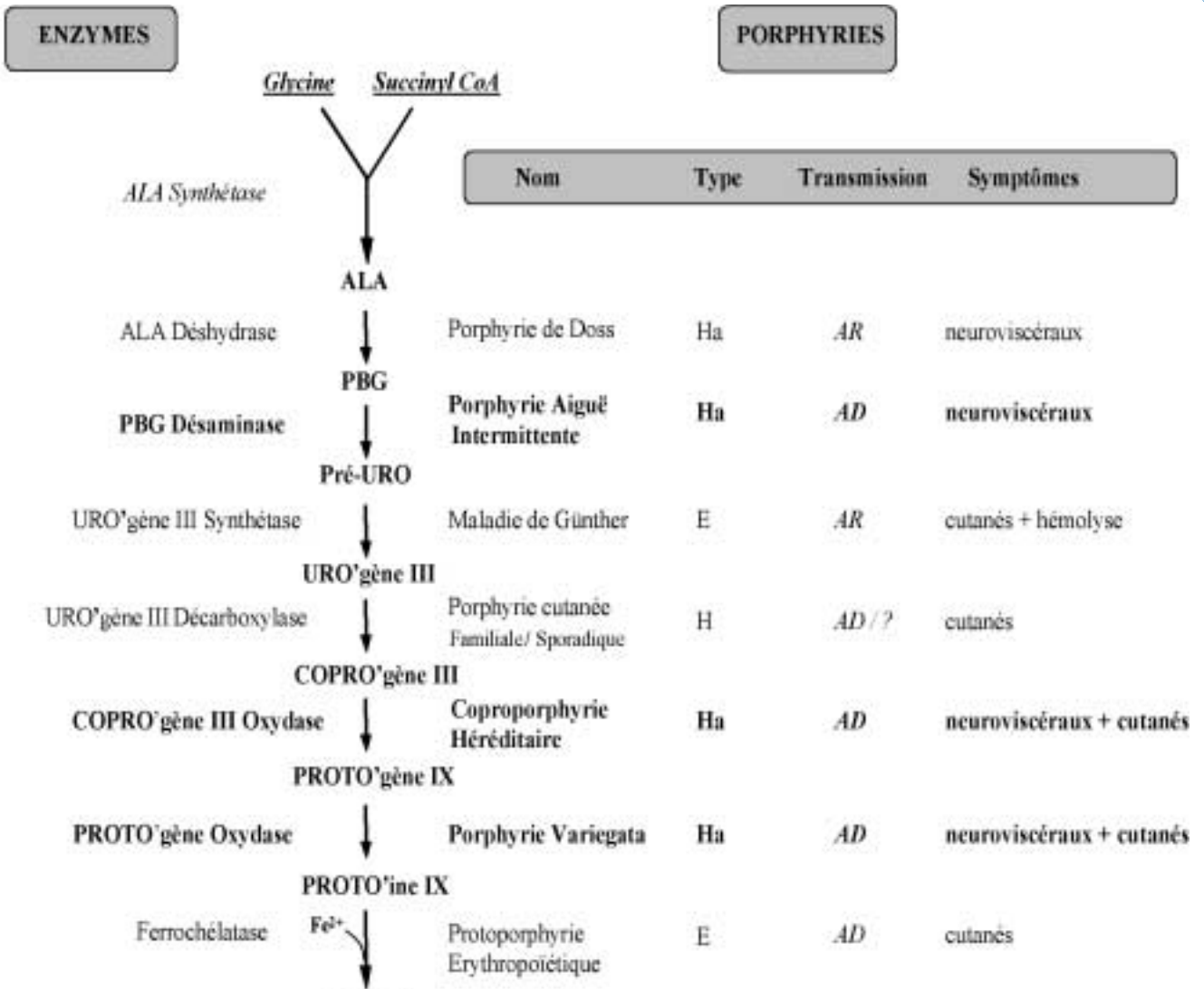


Figure 2 : Porphyries héréditaires – classifications – transmission - symptômes.

AD : autosomique dominant
 AR : autosomique récessif
 E : érythropoïétique
 Ha : hépatique aiguë
 Pré-URO : pré uroporphyrine
 PROTO'ine IX : protoporphyrine IX

ALA : acide delta aminolévulinique
 COPRO'gène III : coproporphyrinogène III
 H : hépatique
 PBG : porphobilinogène
 PROTO'gène IX : protoporphyrinogène IX
 URO'gène III : uroporphyrinogène III

- enfin une petite partie de l'hème libre exerce un rétrocontrôle inhibiteur sur l'ALA synthétase, première enzyme de la chaîne de biosynthèse (Figure 3).

Une consommation accrue d'hème (par les médicaments inducteurs des cytochromes P450 (40) entraîne une levée de ce rétrocontrôle et un emballement de la chaîne de synthèse, qui chez le patient porphyrique, sera responsable de l'accumulation des précurseurs et/ou porphyrines.

Les porphyries aiguës hépatiques sont essentiellement au nombre de trois : PAI, CH et PV.

La porphyrie de Doss (7 cas dans le monde) est caractérisée par une atteinte neurologique éventuellement précoce.

2.2. Prévalence et génétique

La fréquence des trois porphyries hépatiques aiguës est difficile à évaluer compte tenu du très grand nombre de "porteurs" méconnus. En effet, les 2/3 des porteurs ne présentent aucune anomalie clinique ou biologique : l'excrétion des porphyrines urinaires et fécales est normale.

En France, c'est la PAI qui prédomine largement et une étude récente sur la prévalence du gène muté a permis d'évaluer la fréquence de ces mutations à 1/1650 dans la population générale (46).

Dans la plupart des pays européens, la fréquence de la maladie est estimée à 1-2 pour 100 000 individus, la pénétrance clinique étant très incomplète (crises aiguës rares).

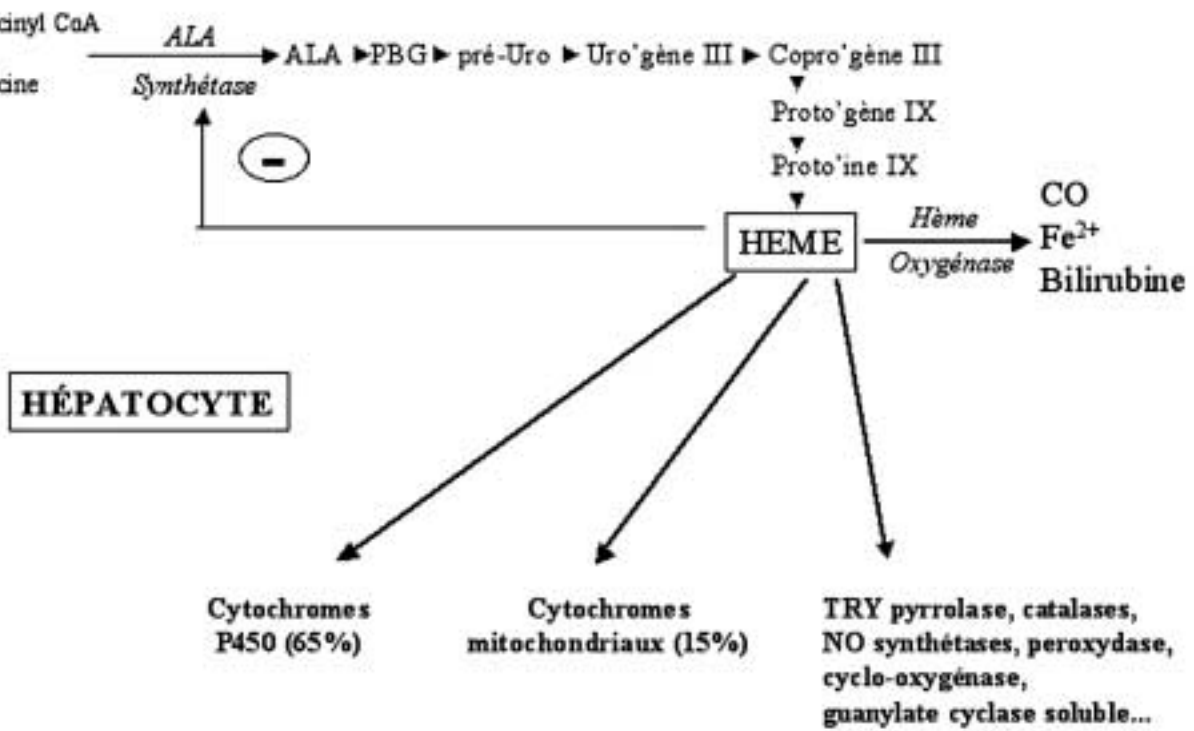


Figure 3 : Régulation hépatique de la biosynthèse de l'hème.

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de préciser les anomalies génétiques en cause dans les trois porphyries hépatiques aiguës (30, 55, 72). Ces maladies sont de transmission dominante : un seul allèle atteint.

Elles sont caractérisées par une faible pénétrance : seuls 10 % à 20 % des porteurs du gène muté développeront des signes cliniques et/ou biologiques de la maladie.

Aucune corrélation n'a été faite actuellement entre la mutation (génotype) et la gravité de la maladie (phénotype). Quelle que soit la porphyrie envisagée, une très grande hétérogénéité des atteintes moléculaires a été retrouvée : presque chaque famille a une mutation spécifique. Toutefois, en raison d'un faible brassage de population, quelques effets fondateurs ont été rapportés dans certains pays européens (Suède, Finlande, Suisse, pour la porphyrie aiguë intermittente) et en Afrique du Sud (mutation R59W responsable de la porphyrie *variegata*).

2.3. Symptomatologie des crises aiguës de porphyries hépatiques

Bien que le déficit héréditaire concerne des enzymes différentes dans chacune des trois porphyries hépatiques aiguës, le tableau clinique, la sévérité des symptômes neurologiques (17, 18) et les principes thérapeutiques sont les mêmes dans les trois cas. Ces patients porphyriques sont susceptibles de présenter par intermittence des crises plus ou moins graves.

Les crises aiguës de porphyrie sont rares avant la puberté, affectent plus volontiers les femmes et se déclarent généralement chez des patients entre 20 et 40 ans.

Chez les femmes les crises sont souvent associées au cycle menstruel. Après une crise initiale, il peut se produire des récurrences à intervalles irréguliers qui tendent à décroître en fréquence et en sévérité avec le vieillissement, notamment après la ménopause. Un certain nombre de facteurs déclenchants sont maintenant bien identifiés : médicaments (barbituriques, sulfamides, stéroïdes...), jeûne, infections, stress, alcool, cycles menstruels, traitements hormonaux (13, 35).

2.3.1. La crise aiguë

La crise aiguë touche le plus souvent des jeunes femmes (80 % des malades sont des femmes âgées de 15 à 45 ans) qui se plaignent de douleurs abdominales intenses, souvent associées à des douleurs lombaires ou à des irradiations vers les cuisses. Cette symptomatologie douloureuse s'accompagne dans la plupart des cas de vomissements et de constipation.

L'examen clinique et radiologique de l'abdomen ne révèle aucune anomalie objective.

Il peut parfois être noté une tachycardie modérée, un fébricule discret et une sudation abondante. Cette crise douloureuse abdominale est souvent associée à des anomalies relevant de la psychiatrie, qu'elles soient mineures (anxiété, irritabilité, émotivité) ou majeures (dépression, état confusionnel, désorientation, hallucinations visuelles, délire).

L'essentiel des anomalies cliniques sont communes aux trois types de porphyries hépatiques (Tableau I)

Tableau I : Porphyries hépatiques aiguës : principales anomalies cliniques (47, 48)

Anomalies cliniques	Pourcentage (%)
Douleurs abdominales	95 %
Vomissements	90 %
Asthénie	89 %
Constipation	8 %
Myalgies	72 %
Tachycardie	70 %
Hypertension artérielle	36 %
Troubles psychiatriques	25 %
Convulsions	12 %
Parésies	10 %
Paralysies	2 %
Amaurose transitoire	1 %

2.3.2. Évolution de la crise

L'évolution de la crise est fréquemment favorable, *a fortiori* si un traitement correct est mis en route.

Malheureusement, souvent, le diagnostic n'est pas évoqué et l'orientation se fait alors :

- vers la simple utilisation d'antalgiques dont certains (dextropropoxyphène, floctafénine, tramadol, paracétamol, certains AINS...) peuvent entraîner l'apparition de complications redoutables avec atteinte du système nerveux périphérique et/ou central ; de nombreux médicaments sont à proscrire formellement chez les patients souffrant de porphyrie, et tout particulièrement les médicaments lipophiles inducteurs de l'ALA synthétase (progestatifs, estrogènes...),
- vers une intervention chirurgicale exploratrice (avec l'utilisation éventuelle d'anesthésiques barbituriques),
- vers une "psychiatisation" abusive de ces patients.

2.3.3. Complications

Parmi les symptômes neurologiques observés, les paralysies imprévisibles, d'installations parfois brutales et très polymorphes, constituent le risque majeur. Il peut s'agir :

- de parésies discrètes d'un petit groupe musculaire (extenseurs des doigts centraux de la main par exemple),
 - de paralysies flasques des membres avec troubles sensitifs subjectifs intenses et amyotrophie ; ces paralysies s'étendent le plus souvent d'une façon désordonnée atteignant parfois les nerfs crâniens ou réalisant un pseudo Guillain-Barré (37).
- Toute atteinte du système nerveux doit absolument entraîner l'hospitalisation d'urgence en service de réanimation, afin d'éviter avant tout la complication majeure qu'est la paralysie respiratoire.

Lorsque le malade parvient à dépasser les premières semaines de la crise, une régression progressive de ces complications peut être observée. Les paralysies régressent plus ou moins complètement en 12 à 18 mois et les séquelles sont le plus souvent discrètes, voire absentes.

L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle, mais il n'est pas rare d'observer des formes convulsives souvent associées à une hyponatrémie parfois sévère dont l'étiologie est encore discutée (surcharge hydrique intempestive, perte par voie gastro-intestinale, sécrétion inappropriée d'ADH, fuite tubulaire rénale par effet toxique de l'acide δ aminolévulinique). Son importance est souvent telle que l'association d'une hyponatrémie à une crise douloureuse abdominale intense et/ou à des anomalies neurologiques chez une jeune femme devrait faire suspecter systématiquement l'existence d'une porphyrie.

2.4. Diagnostic d'une crise de porphyrie hépatique aiguë

Le diagnostic d'une crise de porphyrie hépatique aiguë repose sur 3 éléments, cliniques et biologiques :

- douleurs abdominales intenses et persistantes d'origine inexpliquée,
- coloration éventuelle des urines rouge 'porto' virant au noir,
- valeurs élevées des précurseurs urinaires :
 δ ALA > 5 à 10 fois la normale,
 PBG > 50 à 100 fois la normale,

(Valeurs de référence données par le Centre Français des Porphyries :

- δ ALA : < 2,5 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine
ou < 38 mmol/l
- PBG : < 1 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine
ou < 5 mmol/l).

Seuls des taux urinaires élevés de δ ALA et de PBG permettent d'apporter un diagnostic formel et pathognomonique de crise de porphyrie aiguë entraînant l'instauration en urgence d'un traitement par NORMOSANG®.

En dehors de contexte personnel ou familial évocateur, la classique coloration anormale des urines (brun rouge "porto" apparaissant en quelques heures) devrait faire évoquer immédiatement le diagnostic. Toutefois, cet élément majeur manque souvent car cette coloration est rarement observée dès la miction et n'apparaît fréquemment que 30 à 120 minutes après l'émission des urines ; de plus, bien d'autres causes peuvent entraîner un aspect rougeâtre de l'urine. La présence d'une coloration dans les urines permet donc d'évoquer le diagnostic de porphyrie. En revanche, l'absence de coloration ne permet pas d'écarter ce diagnostic.

En pratique, en présence d'une crise abdominale douloureuse sans étiologie évidente, un dosage urinaire des précurseurs (δ ALA et PBG) doit être demandé en urgence à un laboratoire de biochimie ou au laboratoire de référence. Les résultats peuvent être obtenus dans les deux heures qui suivent le prélèvement.

Deux cas peuvent alors se présenter :

- les précurseurs (δ ALA et PBG) sont très élevés : la crise aiguë de porphyrie est certaine ; le type de porphyrie sera précisé ultérieurement (dans le but de pouvoir pratiquer une enquête familiale à la recherche de porteurs asymptomatiques) ; le traitement doit être initié immédiatement après le diagnostic,
- les précurseurs sont normaux : il ne s'agit pas d'une crise de porphyrie aiguë et il faut rechercher une autre étiologie ; le clinicien peut alors utiliser la thérapeutique antalgique habituelle sans risquer de déclencher une crise.

2.5. Diagnostic différentiel entre les divers types de porphyries

2.5.1. - Arguments cliniques

En présence de manifestations cliniques typiques associées à une coloration évocatrice des urines, il est possible théoriquement de préciser le type de porphyrie. La porphyrie aiguë intermittente est de nature neurologique pure et ne s'accompagne jamais de manifestation cutanée.

La porphyrie *variegata* a une symptomatologie cutanée fréquente, superposable à celle de la porphyrie cutanée (fragilité mécanique de la peau, photosensibilité, bulles, hyperpigmentation, macules atrophiques, etc...).

L'absence de signes cutanés ne permet toutefois pas d'éliminer la porphyrie *variegata* car les crises aiguës ne sont pas toujours précédées ou accompagnées de manifestations cutanées.

Il en est de même pour la coproporphyrine, qui s'accompagne classiquement aussi de manifestations cutanées. Ces dernières sont cependant beaucoup plus rares que dans la porphyrie *variegata*. De manière plus marquée que dans le cas précédent, l'absence de signes cutanés n'autorise pas à éliminer ce type de porphyrie.

La présentation clinique en fonction du type de porphyrie aiguë est rapportée figure 4.

2.5.2. Arguments biologiques

Chacune des porphyries hépatiques graves a des caractéristiques biologiques qui permettent en général de la distinguer aisément des autres.

Elles reposent sur le dosage des précurseurs (ALA et PBG) et des porphyrines dans le sang, les urines et les selles, ainsi que sur les dosages enzymatiques dans les globules rouges (porphobilinogène déaminase) ou les lymphocytes (coproporphyrinogène oxydase, protoporphyrinogène oxydase). Le tableau II résume ces données.

Les trois porphyries aiguës en situation de crises sont caractérisées par un taux élevé des précurseurs, δ ALA et PBG ; en dehors des crises ou chez les porteurs sans manifestation clinique, près des 2/3 des sujets n'ont aucune anomalie décelable dans les urines.

Toutefois, une élévation du coproporphyrinogène III dans les urines et surtout dans les selles est en faveur d'une coproporphyrine héréditaire (61), tandis qu'une élévation importante de la protoporphyrine fécale ou la présence d'un pic plasmatique d'émission de fluorescence à 626 nm sont typiques de la porphyrie *variegata* (contre 620 nm pour la porphyrie cutanée) (11).

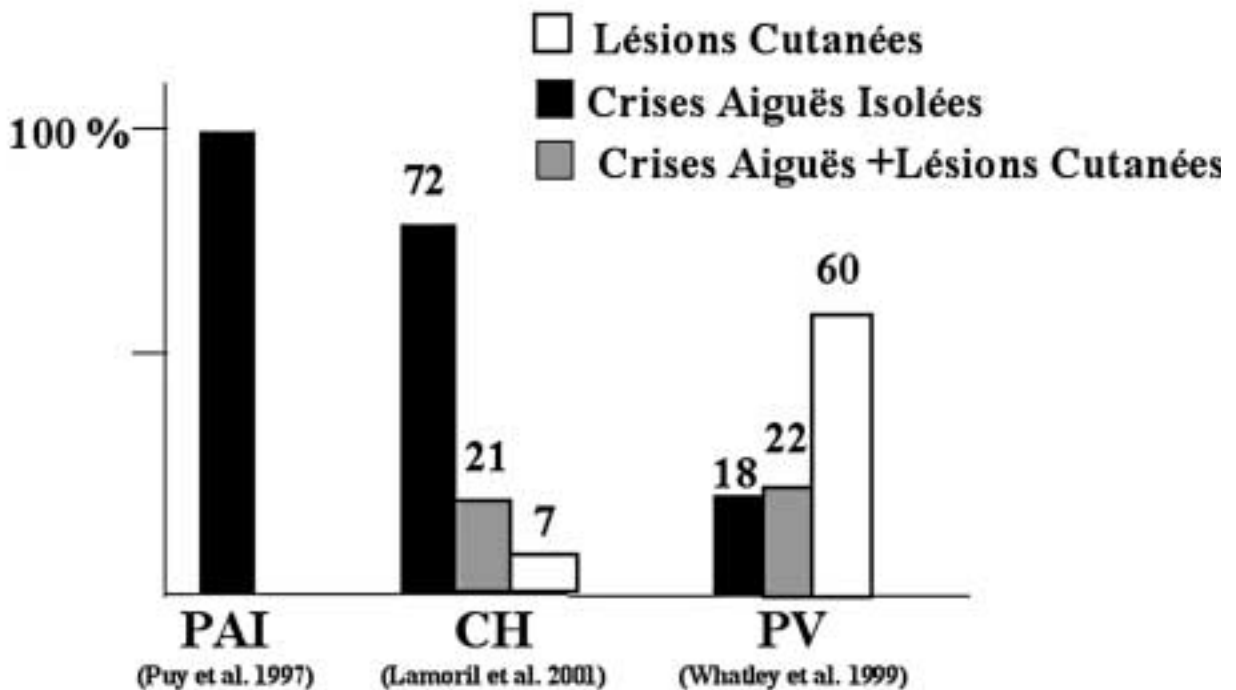


Figure 4 : Fréquence respective des signes cliniques rencontrés dans les trois Porphyries Aiguës Hépatiques (30, 55, 72).

Tableau II : Diagnostic biochimique des porphyries hépatiques aiguës (14)

Porphyrie		Urines			Selles		
		ALA/PBG	URO	COPRO	URO	COPRO	PROTO
Porphyrie aiguë intermittente	1	+++	++	+	+	+	-
	2	++	-	+	+	-	-
Coproporphyrie	1	++	++	+++	+	+++	+
	2	+	-	+	-	+++	-
Porphyrie <i>variegata</i>	1	++	++	+++	+	++	+++
	2	+	-	+	-	+	++

1 : patient en crise

ALA : acide d aminolévulinique

COPRO : coproporphyrinogène III

2 : patient en rémission

PBG : porphobilinogène

PROTO : protoporphyrinogène

URO : uroporphyrinogène

Cependant ces dosages, s'ils permettent en général de typer la porphyrie en cause chez le patient, n'autorisent pas la réalisation d'une enquête familiale fiable.

2.5.3. Déficits enzymatiques spécifiques

L'approche enzymatique affirme le type de porphyrie dont le patient est atteint. Elle décèle les "porteurs asymptomatiques" au sein des familles, étape indispensable à la mise en place d'une prévention efficace des crises aiguës.

Les trois porphyries aiguës sont de transmission dominante autosomale, les malades et les "porteurs" ont un déficit enzymatique d'environ 50 %. Le dosage de la porphobilinogène déaminase érythrocytaire (porphyrie aiguë intermittente) est actuellement pratiqué dans plusieurs centres hospitaliers universitaires.

Les activités lymphocytaires coproporphyrinogène oxydase (coproporphyrine héréditaire) et protoporphyrinogène oxydase (porphyrie *variegata*) ne sont encore dosées que par le centre français des porphyries.

3. Médicaments et inductions des crises aiguës

Chez un patient atteint de porphyrie hépatique, de nombreux médicaments peuvent engendrer l'apparition d'une crise aiguë. Historiquement, les sulfonamides et les barbituriques se sont révélés les premiers médicaments provoquant une maladie métabolique par leur effet porphyrinogénique.

3.1. Analyse de la littérature

La plupart des porteurs de l'anomalie génique peuvent tolérer beaucoup de médicaments, le plus souvent lors de la phase quiescente de leur maladie, le problème qui se pose est double :

- il est actuellement impossible de prédire quels individus sont vulnérables ou non,
- il est faux d'établir des listes à partir d'observation unique et/ou de quelques observations (informations de portée limitée pouvant souvent être trompeuses : certains médicaments porphyrinogéniques ne provoquent pas systématiquement des crises et la prise de médicaments non porphyrinogéniques peut coïncider avec une crise).

En effet, les données de la littérature sont souvent controversées et il est indispensable de les analyser avec circonspection :

- le diagnostic est-il sûr ?
- les symptômes proviennent-ils d'une exacerbation de porphyrie aiguë ?
- tous les agents potentiellement porphyrinogéniques ont-ils été pris en compte ?

En France, l'information réglementaire sur les médicaments (RCP), précise des contre-indications ou des précautions d'emploi pour un certain nombre de classes de spécialités pharmaceutiques (tableau III), notamment les anesthésiques locaux, la lidocaïne (très fréquemment utilisée notamment dans les antibiotiques administrés par voie IM).

3.2. Analyse des propriétés pharmacocinétiques des médicaments

Expérimentalement, de nombreux médicaments, surtout lipophiles, bien que de structures diverses, après absorption et migration jusqu'au foie induisent une augmentation de l'activité de l'ALA synthétase.

- Deux types de médicament peuvent être distingués :
- la majorité des médicaments concernés subissent au niveau du foie une détoxification par hydroxylation et possèdent en commun des propriétés d'induction des cytochromes P450 avec augmentation dans la cellule hépatique de la quantité et/ou du taux de renouvellement du groupe des cytochromes P 450 (CYP) ; il en résulte une déplétion du pool d'hème régulateur et une levée du rétrocontrôle sur l'ALA synthétase,

Tableau III : Médicaments faisant l'objet de contre-indications ou de précautions d'emploi vis à vis des porphyries (selon RCP)

Classe	Contre-indications			Précautions d'emploi
Anesthésiques locaux	aptocaïne* étidocaïne prilocaïne	articaïne lidocaïne	bupivacaïne mépivacaïne	—
Anesthésiques généraux	kétamine			—
Estrogènes	estradiol			estriol
Estrogènes et association estroprogestative	diéthylstilbestrol éthinyloestradiol	estrone hydroxy-estrone		—
Autres stéroïdes	danazol*			—
Barbituriques et dérivés de structure proche	phénobarbital thiopental** aminogluthétimide	butobarbital** Proxibarbal**		—
Antiépileptiques	phénytoïne primidone	fosphénytoïne acide valproïque		—
Inducteurs CYP	griséofulvine	rifampicine*		—
Phénothiazines	lévomépromazine* pipotiazine*	perphénazine* propériciazine*		—
Sulfamides	pyrazinamide	sulfasalazine**		—
Sulfamides hypoglycémiant	glibenclamide carbutamide**	glibornuride**		—
Anti-inflammatoires et antalgiques	noramidopyrine (métamizole sodique) méphénésine		pentazocine*	diclofénac*
Tranquillisants	méprobamate			—
Dérivés de théophylline	théodréaline** théophylline	aminophylline bamifylline**		—
Dérivés des porphyrines	hématoporphyrine** verteporfine**	porfimère sodique**		—
Psoralènes	méthoxsalène*	5 méthoxypsoralène		—
Divers	benzbromarone			ranitidine

* Principes actifs pour lesquels les conclusions du modèle animal et du CFP sont opposées.

** Principes actifs non testés chez l'animal mais classe interdite en raison de structure très proche.

- quelques rares médicaments non inducteurs des CYP sur le modèle animal et l'homme, métabolisés par d'autres voies que les CYP, ou non métabolisés, mais cliniquement porphyrinogéniques (ciclosporine, ciprofloxacine, doxycycline, chloroquine) ont été récemment cités [S.Thunell, Communication personnelle].

L'analyse des médicaments inducteurs des CYP se complique encore compte tenu des deux faits suivants :

- de nombreux médicaments substrats des cytochromes P450 chez l'animal ou l'homme ne sont pas porphyrinogéniques en clinique (non inducteur de l'ALA synthétase) :

cimétidine, indométacine, oméprazole, paroxétine, dexchlorphéniramine, clomipramine, fluoxétine, halopéridol, méthadone*, diltiazem) (http://georgetown.edu/departments/pharmacology/da_vetab.html).

- l'étude des iso-enzymes des cytochromes P450, à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses (60), ne démontre pas de voie préférentielle selon les types d'iso-enzymes : les médicaments se répartissent entre médicaments porphyrinogéniques ou non pour toutes les catégories d'iso-enzymes.

* non encore testé sur le modèle animal.

3.3. Différents types de liste

3.3.1. Liste du CFP

Le Centre français des porphyries (CFP) teste depuis des années l'activité porphyrinogénique de nombreux médicaments (nouvellement commercialisés ou anciens sur demande des prescripteurs) sur un modèle animal expérimental (embryon de poulet *in vivo*) reproduisant artificiellement un état porphyrique latent, en suivant l'accumulation des métabolites intermédiaires (3, 69).

Il publie régulièrement une liste de médicaments autorisés et interdits sur la base de cette expérimentation animale, de leur expérience personnelle en clinique et de l'expérience transmise par d'autres centres de porphyries (13, 14, 42). Cf Annexe 1, pages 66-70.

Ce modèle animal est intéressant même s'il n'est pas entièrement transposable à l'homme pour prédire les médicaments non porphyrinogéniques :

- très peu de faux négatif (molécule non porphyrinogénique chez l'animal mais porphyrinogénique chez l'homme),
- très peu de faux positif (molécules porphyrinogéniques chez l'embryon de poulet, ne provoquant pas de crises chez l'homme) comme par exemple le propofol

Il est à noter l'existence de nombreuses différences avec la liste du tableau III (rifampicine, pentazocine...).

3.3.2. Autres listes

D'autres listes ont été publiées par différentes équipes notamment en Afrique du Sud (32, 37, Hift and Meissner : <http://www.porphyrina@uctgshl.uct.ac.za>).

Elles établissent une classification des médicaments selon leur classes pharmacologiques et 4 catégories d'échelle de risque :

- S : safe ; PS : probably safe; PNS : probably not safe, NS : not safe (35).

et

- Use, UWC : Use with caution ; UWEKO : use with extreme caution ; Avoid ; ND/avoid / No data/avoid [Hift, Meissner].

Les sites internet français et d'Afrique du Sud sur les porphyries, respectivement, <http://www.porphyrines.com.fr> et <http://www.porphyrina@uctgshl.uct.ac.za> sont utiles car ils permettent de consulter les dernières données régulièrement mises à jour.

En conclusion, les recommandations sont parfois discordantes pour certains principes actifs, soit entre les données animales et l'homme, soit entre les différentes publications cliniques.

En outre, ces listes mentionnent souvent des principes actifs et des spécialités non commercialisées en France. C'est pourquoi la dernière liste établie par le CFP selon une classification simple, autorisés et interdits, a été publiée sans modification (Annexe I).

Il faut rappeler que les patients porphyriques doivent éviter les médicaments interdits ou non testés. Mais l'intérêt du patient doit avant tout être pris en compte afin de ne pas lui refuser l'administration d'un médicament jugé indispensable, au prétexte de sa porphyrie. Des précautions devront cependant être prises.

L'établissement d'une liste européenne de médicaments pour les patients porteurs du gène de porphyrie aiguë, d'où seraient extraites des listes nationales, serait très utile pour les patients porteurs de cette maladie orpheline.

Elle est actuellement à l'étude avec la mise à disposition d'un site internet européen sur les porphyries.

4. Traitements des crises aiguës de porphyries

La prise en charge des crises aiguës de porphyries présente trois aspects.

4.1. Prévention

La prévention des crises consiste à éliminer les facteurs déclenchants

Il faut insister sur le rôle majeur de la prophylaxie dans ce type de maladie récurrente. La prévention des crises aiguës repose sur le dépistage systématique des porteurs du déficit enzymatique parmi les membres de la famille d'un patient porphyrique.

Les sujets porteurs bénéficient des études de différents médicaments sur un modèle animal qui ont permis de classer ces médicaments en autorisés et interdits (13, 42, 69). Cette liste, constamment réactualisée, est le résultat d'une confrontation permanente entre les résultats expérimentaux et les données cliniques transmises au CFP sur les médicaments ayant déclenchés des crises aiguës.

En 2001, une carte de porteur de porphyrie aiguë a été distribuée à l'échelle européenne (Orphan Europe et les Centres européens de porphyries) afin de généraliser la prévention chez ces porteurs et d'éviter les erreurs iatrogéniques.

Il convient :

- de tenir compte de la liste des médicaments autorisés / interdits (Annexe I),
- de supprimer les contraceptifs hormonaux, l'alcool et le tabac,
- de s'assurer d'une alimentation équilibrée (pas de jeûne),
- d'éviter, tant que faire se peut, le surmenage, la fatigue et le stress,
- de traiter rapidement les épisodes infectieux ou syndromes inflammatoires.

4.2. Traitement symptomatique

Sans détailler l'ensemble des soins relevant de la réanimation et visant à assurer un équilibre biologique, quelques points doivent être soulignés :

- avant tout ,s'assurer que les médicaments utilisés ne sont pas nocifs.
- calmer le malade, en lui administrant la chlorpromazine qui, à haute dose, est très efficace et sans danger,
- apaiser les douleurs en ayant recours à une association morphine + SPASFON LYOC® qui a remplacé le DOLOSAL® en voie de retrait du marché.
- D'autres médicaments peuvent être administrés pour le traitement des divers symptômes accompagnant la crise :
 - . hypertension et tachycardie : propranolol, aténolol, labétalol,
 - . troubles psychiatriques : chlorpromazine, lorazépam,
 - . épilepsie : clonazépam,
 - . constipation : néostigmine,
 - . survenue des crises aiguës rythmées par les règles (4) : analogues de la LHRH (3).

4.3. Traitement à visée étiopathogénique

Le traitement à visée étiopathogénique consiste à utiliser deux types de substances, les hydrates de carbone et les dérivés de l'hème. Ils entraînent une amélioration biologique et clinique chez les malades en crise. Deux dérivés de l'hème sont utilisés :

- l'hématine : hème dont le fer ferreux (bivalent) a été transformé en fer ferrique (trivalent) et qui devient impropre au transport de l'oxygène,
- et l'hémine : chlorhydrate d'hématine (cf page 59).

4.3.1. Hydrates de carbone à haute dose

La mise en place d'une perfusion de glucose permet :

- d'une part, d'alimenter le patient : en effet une des caractéristiques de la crise aiguë de porphyrie est la présence de vomissements et donc l'impossibilité pour les patients de se nourrir,
- d'autre part, de limiter l'induction de l'ALA synthétase.

Les perfusions à haute dose (400 à 500 g/24 heures) d'hydrates de carbone (généralement le glucose) peuvent donner de bons résultats, puisque l'excrétion des porphyrines et de leurs précurseurs peut revenir à la normale (chez l'animal, les hydrates de carbone préviennent l'induction de l'ALA synthétase). Cependant, les effets sont lents à se mettre en place et tous les patients ne répondent pas de façon favorable.

4.3.2. Intérêt des dérivés de l'hème

Dès le milieu des années 1960, des préparations d'hématine ont été utilisées dans le traitement des crises des porphyries aiguës. Il s'agissait de préparations extemporanées à partir d'hémine (extraite de globules rouges animaux ou humains) en solution alcaline.

Ces **préparations d'hématine** produites dans les pharmacies hospitalières étaient très instables et devaient être injectées immédiatement ; leur dégradation rapide pouvait même rendre le traitement peu efficace.

De plus, les produits de dégradation provoquaient des effets indésirables : thrombophlébites (avec une fréquence allant jusqu'à 45 % des cas), modifications de l'hémostase (allongement des temps de prothrombine et d'agrégation plaquettaire).

Plusieurs dérivés de l'hème ont été utilisés comme médicament d'urgence

dans les crises aiguës de porphyries hépatiques depuis 1971 (5, 22, 29).

La plus répandue était l'hématine sous forme lyophilisée, commercialisée aux USA par les Laboratoires Abbott sous le nom de PANHEMATIN® (1).

Elle fut commercialisée à la suite d'un programme sur les drogues orphelines humaines élaboré par la FDA ; cette présentation représentait un progrès dans la standardisation de la formulation, mais ne permettait pas d'en améliorer la stabilité.

L'hématine a ensuite été remplacée par l'hémine dans cette spécialité.

La majorité des effets indésirables observés ont été décrits pour les solutions reconstituées à partir d'hématine lyophilisée, l'hémine étant en principe mieux tolérée (27, 50, 51, 70). Ceux-ci concernent essentiellement des thrombophlébites et des troubles de l'hémostase avec agrégation plaquettaire (74).

Un essai avec de l'hématine chez 9 volontaires sains a retrouvé un allongement du TCA (25 %) et du TP (20 %) chez 8 sujets et du temps de thrombine (15 %) chez 5 sujets ; enfin, une diminution des plaquettes s'est révélée chez 3 sujets et une thrombophlébite est apparue chez 4 sujets (62).

Ces nombreux résultats d'intolérance à l'hématine dépendaient beaucoup de son instabilité en fonction de sa méthode de préparation et de son stockage. La responsabilité des produits de dégradation de l'hématine, en particulier dans les troubles de l'hémostase, a été démontrée (37).

Des essais d'administration avec de l'albumine ont été menés pour diminuer la toxicité : un complexe équimoléculaire hématine albumine est alors utilisé (6).

Les dérivés de l'hème peuvent entraîner une augmentation du métabolisme hépatique oxydatif mesuré par la clairance de l'antipyrine pris comme index de la fonction oxydative des Cytochromes P 450 (25). Cette action est cependant limitée avec l'hémine (38).

4.3.3. Emploi de l'hémine

Sous l'impulsion du Centre Français des Porphyries, créé en 1974, le service de pharmacie de l'hôpital Louis Mourier (92 - Colombes) a fait développer une préparation d'hématine équine lyophilisée par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris pour répondre aux besoins nationaux (12).

En Finlande en 1985, les Laboratoires Leiras Médica (Helsinki) en partenariat avec le Centre Finlandais des Porphyries (Pr. P. Mustajoki), ont commercialisé l'hémine humaine (NORMOSANG® ; Annexe II) (33).

En France, le Ministère de la Santé a octroyé l'autorisation d'importation du NORMOSANG® pour l'hôpital Louis Mourier en 1986 pour traiter l'ensemble des patients français (12, 20).

Cette autorisation d'importation avec procédure d'approvisionnement national centralisé au niveau du CFP et du service de pharmacie à l'hôpital Louis Mourier (21) a été prorogée chaque année jusqu'à l'obtention de l'AMM en 1995 pour le Laboratoire ORPHAN EUROPE. Désormais tout hôpital peut se procurer auprès de ce laboratoire ce médicament réservé à l'usage hospitalier. L'efficacité biologique de l'hémine humaine (NORMOSANG®) est indiscutable (abaissement rapide du taux des précurseurs urinaires) en exerçant un rôle de répresseur sur l'ALA synthétase (66).

L'amélioration clinique est également spectaculaire : régression voire disparition des symptômes en 48 à 72 heures. Il faut cependant insister sur la nécessité d'instituer ce traitement le plus rapidement possible (39), avant la survenue de complications neurologiques (41). L'hémine ne peut en effet "réparer" les lésions retardées touchant le système nerveux.

Chaque dose de 250 mg d'hémine sous forme d'arginate contient 22,7 mg de fer soit environ 1/10^{ème} de la quantité de fer présente dans un culot globulaire.

La surcharge, potentielle, en fer n'est à prendre en compte que chez les malades traitées de manière récurrente par ce médicament, en suivant l'évolution de la ferritinémie (56). Enfin, il faut signaler qu'à ce jour, un seul cas de choc anaphylactique attribué à l'arginine a été publié (10).

5. Apport thérapeutique de l'hémine humaine

5.1. Pharmacologie

5.1.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'hémine est assez complexe et pas définitivement établi.

L'hémine agirait principalement en réprimant par rétroaction la δ aminolévulinatase synthétase, ce qui limite la synthèse de l'hème. La conséquence de cette action est une diminution de production des précurseurs directement ou indirectement toxiques pour le système nerveux (24)

L'hémine contribue également à combler le déficit du pool en hème (6) en rétablissant des taux normaux d'hémoprotéines et de pigments respiratoires avec restauration de certaines activités enzymatiques à hémoprotéines, notamment l'activité tryptophane pyrrolasique hépatique, ainsi que l'activité des cytochromes P450 (40). L'activité tryptophane pyrrolasique serait aussi impliquée dans le dysfonctionnement neurologique constatée lors des crises de porphyrie, par accumulation de tryptophane et de sérotonine.

Son efficacité se vérifie en phase de latence de la maladie comme en période de crise. Dans les deux cas, mais surtout en cas de crise aiguë, les perfusions d'hémine sont susceptibles de normaliser l'excrétion urinaire d'acide delta aminolévulinique et de porphobilinogène, les deux principaux précurseurs dont l'accumulation est une des caractéristiques de la maladie (45).

Ces données sont valables à la fois pour la porphyrie aiguë intermittente et pour la porphyrie *variegata* (44, 49, 67).

5.1.2. Pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'hémine humaine est comparable à celle de la méthémalbumine (31, 68).

Après administration IV, l'hémine se dissocie rapidement de l'arginine et se lie à des protéines de transport, l'hémopexine et à l'albumine. Son affinité pour l'hémopexine (transporteur spécifique de l'hème) est supérieure à celle pour l'albumine. Mais, quand la capacité de liaison de l'hème à l'hémopexine est saturée, la plupart de l'hémine est liée à l'albumine sur un site de liaison à haute affinité pour former la méthémalbumine qui assure une forme de stockage (i est la principale forme de transport naturelle de l'hème) (58).

Lors d'une thérapeutique usuelle, la capacité de l'albumine n'est jamais dépassée. La concentration de l'hémopexine décroît parallèlement à celle de l'hème. En effet, seule, l'hémopexine libère l'hémine dans les hépatocytes où elle est captée par un mécanisme d'endocytose après fixation sur un récepteur spécifique.

L'hémine est dégradée par l'hème oxygénase microsomale en biliverdine puis en bilirubine (sous l'effet de la biliverdine réductase) qui est excrétée dans la bile et les fèces. L'incorporation de l'hémine dans les hémoprotéines, ainsi que son rôle inducteur sur l'hème oxygénase, limitent le risque de peroxydation membranaire par excès d'hémine.

La demi-vie de l'hémine humaine est de $10,8 \pm 0,6$ heures et le volume de distribution est de $3,37 \pm 0,34$ litres ce qui correspond au volume plasmatique. La clairance plasmatique totale de l'hème est d'environ 4 ml/mn chez l'homme (66).

Il faut noter l'absence de passage de la barrière hémato-méningée, ce qui pourrait expliquer l'absence d'efficacité sur les signes neurologiques installés si leur origine est bien due à un déficit cérébral en hème (33).

Après une perfusion intraveineuse d'hémine (3 mg/kg), les paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm DS) observés chez des volontaires sains et chez des patients atteints de porphyrie sont les suivants :

- C(0) ou C_{max} extrapolée à l'origine :
60 μ g/ml \pm 17,
- demi-vie d'élimination :
10,8 heures \pm 1,6,
- Clairance plasmatique totale :
3,7 ml/min \pm 1,2,
- Volume de distribution :
3,4 l \pm 0,9.

Après des perfusions répétées, la demi-vie de l'hème dans l'organisme augmente : elle s'élève à 18,1 heures après la 4^{ème} perfusion.

5.2. Clinique

5.2.1. Évaluation de l'efficacité clinique

5.2.1.1. Étude clinique et médicament orphelin

L'évaluation de l'efficacité clinique des médicaments orphelins est délicate du fait de la rareté de la maladie qui empêche d'employer le médicament chez un nombre suffisant de patients pour obtenir un effet statistiquement significatif. De plus, les manifestations cliniques des porphyries aiguës sont imprévisibles ; bien que la plupart soient spontanément résolutive, la survenue de complications gravissimes n'est jamais à exclure. Il est difficile, voire éthiquement impossible, de réaliser des études en double aveugle pour apprécier l'effet thérapeutique d'un médicament.

5.2.1.2. Les différents traitements

* Le glucose

Le glucose a été longtemps utilisé comme seul traitement des crises aiguës. Il reposait sur l'"effet glucose" dans la réduction de l'activité de certaines enzymes hépatiques dont l'ALA synthétase.

Si cet effet n'a pu être démontré de manière probante chez les patients en crise, l'apport de glucose par voie orale ou en perfusion reste fondamental dans le traitement précoce des crises aiguës, surtout par l'apport énergétique qu'il représente. En effet, le jeûne est une cause fréquente de déclenchement et/ou d'aggravation des crises par l'effondrement de l'acétylCoA qui entraîne la formation d'oxalo-acétate impliqué à la fois dans la néoglucogénèse et dans la formation de succinate qui se combine à la glycine pour constituer l'ALA.

* L'hématine et l'hémine

— Les différentes préparations

. Hématine

Les préparations orales d'hématine sont inefficaces. L'efficacité supérieure de l'hématine par voie IV sur le glucose a été établie dès 1978 (29, 71).

. Hémine humaine = NORMOSANG®.

— Les études cliniques

L'effet clinique peut être apprécié par la réduction de la douleur (score de douleur, réduction des doses d'analgésiques centraux, durée d'hospitalisation).

. Hématine

L'amélioration obtenue est constante d'un point de vue biochimique (diminution de l'ALA et du PBG urinaire) et plus ou moins importante sur le plan clinique selon les auteurs (de 50 % à 91 %) (33, 50).

Dans une étude (51) portant sur 145 patients ayant reçu 2484 injections d'hématine, il a été démontré qu'une efficacité clinique (diminution des douleurs et des signes neurovégétatifs) et biologique (baisse des précurseurs urinaires) apparaît après un jour ou deux de traitement.

. Hémine humaine

Les travaux plus récents utilisent l'hémine humaine. De très nombreux auteurs s'accordent désormais à reconnaître l'efficacité du NORMOSANG® au stade précoce de la maladie, particulièrement sur la symptomatologie douloureuse, les troubles psychiques mineurs et la disparition des complications neurologiques (28, 47, 60, 65).

De plus, l'incapacité de l'hémine à corriger les atteintes neurologiques installées, qui sont souvent irréversibles, incite à traiter toutes les crises sans délai (5, 12, 20, 36).

Enfin, en raison du risque inhérent aux produits d'origine sanguine humaine, certains auteurs préconisent de restreindre son utilisation aux crises graves (26, 74).

A ce jour, un seul essai contrôlé en double aveugle, NORMOSANG® *versus placebo*, a été conduit chez 12 patients atteints de porphyries aiguës intermittentes (26). Les conclusions de cette étude (légère amélioration peu significative avec l'hémine humaine) sont très critiquables en raison principalement d'un biais méthodologique de recrutement des patients.

En effet,

- le protocole prévoyait une instauration retardée après deux jours d'observation, pendant lesquels étaient uniquement autorisés un apport calorique et glucidique adéquat par voie orale ou sonde nasogastrique ainsi que des analgésiques à la demande ce qui ne correspond pas à la démarche française,

- l'étude manquait de puissance de comparaison étant donnée la très petite taille des effectifs,

- la mise de deux patients sous NORMOSANG® après détérioration de leur état sous *placebo* (aux jours 13 et 15 de l'essai) a été analysée comme s'il s'agissait d'une crise différente, pénalisant ainsi les résultats de Normosang® (aucune détérioration n'a été rapportée sous NORMOSANG®)

* Association hémine-inhibiteurs de l'hème oxygénase

L'association à l'hémine d'inhibiteurs de l'hème oxygénase (protoporphyrine-étain et mésoporphyrine-zinc) pourrait être utile chez les patients atteints de crises récurrentes en entraînant une rémission plus longue chez ces patients (15, 16). Cependant ces médicaments ne sont pas commercialisés et sont difficiles à administrer (insolubilité, photosensibilisation). Cette approche reste du domaine de la recherche appliquée (19).

5.2.2. Expérience du centre français des porphyries

5.2.2.1. Matériel et Méthodes

De 1987 à 1999, le centre français des porphyries a été amené à traiter 856 crises aiguës de porphyrie aiguë hépatique chez 172 malades.

La moyenne d'âge de survenue de la première crise chez un patient été de 35 ± 4 ans (Tableau IV).

La crise est authentifiée dès l'admission par le dosage des précurseurs urinaires, montrant de 20 à 100 fois le taux normal. Le traitement est instauré le plus rapidement possible, associant une recherche systématique des causes déclenchantes, un apport glucidique important, un opiacé comme antalgique, de la chlorpromazine et le traitement spécifique par l'hème arginate, selon les recommandations usuelles (53).

Les principaux critères de surveillance sont :

Tableau IV : Crises aiguës de porphyries traitées au Centre Français des Porphyries (1987-1999)

Porphyries	Nombre de patients	Femme	Homme
PAI	137	110	27
CH	20	16	4
PV	15	12	3
Total	172	138	34

- cliniquement : outre l'appréciation de l'intensité des douleurs abdominales, des vomissements, du pouls, et de la tension artérielle, la recherche systématique d'anomalies neurologiques, même minimales ; après chaque perfusion, l'état des veines perfusées est apprécié (recherche de thromboses, veinites éventuelles),

- biologiquement : l'appréciation quotidienne du taux des précurseurs, indispensable, tandis que la recherche de troubles de la coagulation n'est plus pratiquée car elle s'est rapidement révélée inutile ; l'ionogramme sanguin quotidiennement surveillé en cas d'hyponatrémie initiale.

5.2.2.2. Résultats

* Douleurs

La durée moyenne de la persistance des douleurs abdominales et des vomissements, après la première perfusion d'hème arginate a été de 2,8 jours (DS : 0,72), la demande d'opiacés cessant en règle générale à la fin du 3^{ème} jour d'hospitalisation.

* Durée d'hospitalisation

Dans 97 % des cas, la durée d'hospitalisation totale a été inférieure à 5 jours, la plupart des malades quittant l'hôpital le jour même de la dernière perfusion.

* Posologie

Seuls 4 malades, déjà tétraplégiques avant que le diagnostic ne soit posé, ont reçu jusqu'à 16 perfusions d'hème humaine pour faire disparaître les algies ; dans ces cas difficiles, une récupération motrice partielle n'a été obtenue qu'après 18 mois dans un centre spécialisé de rééducation.

* Paramètres biologiques

L'évolution des résultats des principaux paramètres biologiques est représentée sur la figure 5.

La diminution spectaculaire (en 48 heures, en général) des précurseurs est le meilleur reflet de l'efficacité du traitement : elle est parallèle à l'amélioration clinique qu'elle devance parfois de quelques heures.

* Efficacité clinique

Le traitement rapide par l'hème humaine de tous les patients en crise simple, sans complications neurologiques initiales, a permis de voir disparaître ces signes de gravités de la maladie.

Aucune résistance biologique ou clinique n'a été observée.

* Grossesse

Jusqu'aux travaux du centre français des porphyries, l'utilisation de l'hème humaine durant la grossesse n'avait fait l'objet que d'un rapport isolé chez une patiente (73). Lors de ces travaux, 18 femmes enceintes (9 au premier, 6 au second et 3 au troisième trimestre) ont eu recours au traitement durant leur grossesse. Sans adaptation posologique particulière, l'hème arginate s'est avéré très efficace, sans qu'aucun effet secondaire ou indésirable n'ait été observé tant au niveau de la mère que des nouveau-nés.

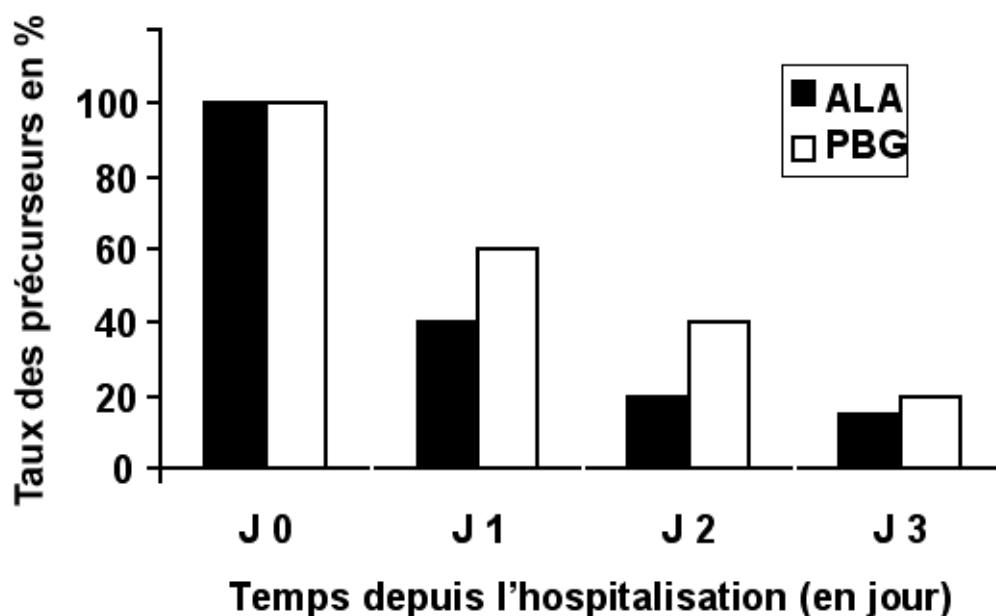


Figure 5 : Évolution des taux urinaires d'acide δ aminolévulinique et de porphobilinogène exprimés en % de la valeur initiale. Chaque patient a bénéficié de l'administration d'une ampoule d'hémine humaine à J0, J1, J2 et J3.

Dans cette étude, la sécurité d'utilisation de ce médicament pendant la grossesse semble ainsi établie [à paraître], bien que l'effectif étudié soit faible..

*** Crises répétées**

Sur les 856 crises aiguës correspondant à 172 malades, 554 sont concentrées chez seulement 17 patientes, toutes atteintes de porphyrie aiguë intermittente (Figure 6). Ces crises récurrentes observées chez 10 % des patients, surviennent sans facteurs déclenchants évidents et nécessitent des perfusions répétées de NORMOSANG®.

*** Toxicité veineuse**

Le recours intensif au NORMOSANG® chez certaines patientes a eu pour effet de révéler une toxicité veineuse locale du médicament imposant la pose d'une chambre implantable chez ces patientes. De plus, la viscosité importante du médicament entraîne une tendance à l'obturation du cathéter et de la chambre implantable, limitant leur efficacité.

*** Inocuité virale**

La quantité très importante d'hème exogène injectée, plus de 400 ampoules d'hème arginate chez certaines patientes, a permis de vérifier l'innocuité virale du médicament vis à vis du VIH, VHC et VHB chez ces patientes.

5.2.2.3. Protocole d'administration

Malgré la bonne tolérance apparente du médicament en dose cumulée, le protocole d'administration chez ces malades récurrents a été modifié :

- 1) réduction des doses : une ampoule d'hémine humaine à intervalle régulier (10-15 j), au lieu des quatre ampoules systématiques par crise,
- 2) pré-dilution de l'hémine humaine dans l'albumine afin de réduire la toxicité veineuse, de conserver le capital veineux des patients et de faciliter la solubilité du médicament,

- 3) implantation de chambres et cathéter à gros diamètre avec rinçage en flush systématique après chaque injection.

Les détails de ce protocole sont rapportés en Annexe III. Son emploi, systématisé depuis 1999, a permis :

- 1) de diminuer les doses d'hémine administrées tout en conservant une efficacité contrôlée cliniquement et biologiquement,
- 2) de ne plus changer aucune chambre implantable chez les patientes qui en bénéficient, voire de retrouver un abord veineux périphérique,
- 3) et surtout, de ne plus poser de nouvelles chambres implantables chez de nouveaux patients chroniques.

La tolérance est relativement bonne sous réserve de respecter les conditions d'administration notamment de perfuser juste après sa dilution (préparation extemporanée et utilisation exclusive de flacon en verre). Le risque de thrombophlébite est faible (moins de 1 %) et très inférieur à celui des préparations d'hématine utilisées autrefois (38-45 %) et administrées sans albumine. Il n'y a pas d'effet sur l'hémostase

5.3. Conclusion

L'hémine humaine permet un traitement aisé, efficace (si la thérapeutique est installée précocement) et bien toléré des crises de porphyrie aiguë sans complications neurologiques installées. L'hémine est supérieure au traitement par le glucose et doit être administré dès que le diagnostic est établi dans les 48 heures de l'apparition des symptômes. Néanmoins, il faut insister sur le rôle majeur de la prophylaxie dans ce type de maladie récurrente. Celle-ci, en évitant notamment la prise des médicaments inducteurs répertoriés, doit permettre aux porphyriques de mener une vie normale.

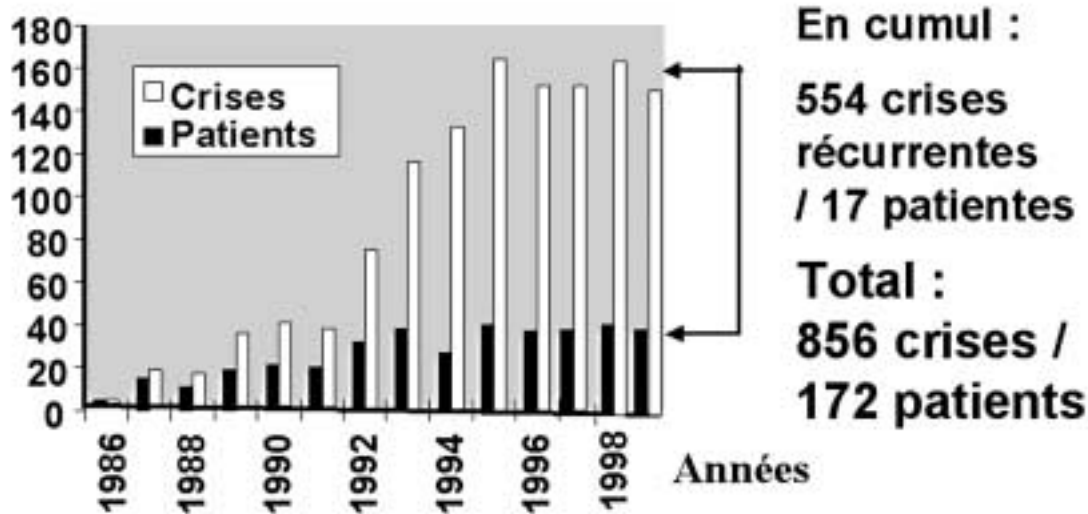


Figure 6 : Nombre de patients et de crises de porphyries aiguës traitées entre 1987 et 1999 au centre français des porphyries

Hémine humaine (NORMOSANG®)

1. Renseignements généraux et galéniques

Tableau I

2. Renseignements physicochimiques

2.1. De la substance active (2)

Tableau II

La terminologie des dérivés de l'hème varie en fonction de l'état d'oxydation du fer.

- **Le terme d'hème** est utilisé pour définir la protoporphyrine IX liée au fer à l'état réduit (+II) ; le fer y est facilement oxydable (passage à l'état +III). Il est lié à la protoporphyrine par l'intermédiaire de 4 liaisons avec les azotes du cycle tétrapyrrolique, 2 liaisons covalentes et 2 liaisons de coordination.

- **Le terme d'hématine** a été utilisé pour décrire le produit de la réaction chimique de l'hémoglobine et d'une solution de carbonate de sodium. Dans cette structure, à l'état solide, il y a une liaison ionique entre le fer (+III) et un radical hydroxyle.

- **Le terme d'hémine** (ou chlorohémine) correspond au produit de la réaction chimique par chauffage de l'hémoglobine et d'une solution d'acide acétique et de chlorure de sodium. Dans cette structure, à l'état solide, il y a une liaison ionique entre le Fer (+III) et un chlore.

- **En solution**, du fait de la rupture des liaisons ioniques, il n'y a plus de différence de structure entre hémine et hématine (partie cationique identique).

- **Dans le plasma**, l'hémine (ou l'hématine) est liée à l'hémopexine et à l'albumine avec formation de méthémalbumine, formes de transport oxydé [déplacement du groupement Cl ou OH par une liaison avec l'azote d'une histidine].

- **Dans l'hémine humaine** (NORMOSANG®), une molécule d'hémine est liée à trois molécules d'arginine ce qui forme un complexe dont la bonne stabilité en solution hydro-alcoolique et propylène glycol permet une solution prête à l'emploi.

- **Extraction de l'hémine** : le principe détaillé de l'extraction de cette matière première d'origine humaine est fourni en annexe II

2.2. Stabilité des dérivés de l'hème

Les solutions d'hématine sont instables (PANHEMATIN® ou Hématine équine PCH AP-HP), ce qui oblige à les préparer extemporanément à partir d'un lyophilisat.

- Stabilité

La stabilité d'une solution aqueuse d'arginate d'hémine dépend de sa concentration. Des études de résonance paramagnétique électronique (RPE) ont montré qu'à fortes concentrations, l'hémine existe sous forme d'agrégats de haut poids moléculaire, ce qui concourt, à une meilleure stabilité du produit. Cette stabilité est encore améliorée par l'addition de propylène glycol et d'éthanol. Le NORMOSANG® est présenté sous une forme suffisamment concentrée (25 mg d'hémine par ml), ce qui limite la dégradation de l'hémine à moins de 4 % en 2 ans et demi.

- Particules

Du fait de la coloration noir foncé de la solution, il est difficile de vérifier l'absence de particules et il est donc recommandé d'administrer les solutions d'hémine avec un perfuseur muni d'un filtre (d'une porosité ≈15 µm, ce qui est élevée) car il peut parfois apparaître un léger dépôt au fond de certaines ampoules après prélèvement.

- Compatibilité avec le contenant

Le contenant préconisé (flacon en verre) est compatible avec la solution. Ne jamais utiliser de flacon en polypropylène, ni de poche en PVC.

- Compatibilité avec le vecteur de perfusion

A l'exception d'une solution isotonique de chlorure de sodium, NORMOSANG® ne doit être mélangé avec aucun médicament, aucun agent chimique sauf si leur effet sur la stabilité chimique et physique a été préalablement étudié (albumine).

- Photosensibilité

Comme toutes les porphyrines, l'hémine est photosensible, dégradée par les UV. Il est recommandé de conserver les solutions d'hémine à l'abri de la lumière. Lors des perfusions, il convient de protéger le flacon de verre par un papier d'aluminium - ou d'utiliser des sacs opaques (type OPABAG®) s'ils s'avèrent aussi efficaces que l'aluminium - et d'utiliser une tubulure opaque ou d'enrober la tubulure dans un papier d'aluminium.

3. Pharmacologie expérimentale

Dans les porphyries expérimentales chez le rat, obtenues par traitement par l'allyl-2 isopropyl-2 acétamide (AIA), l'arginate d'hémine est aussi efficace que l'hématine.

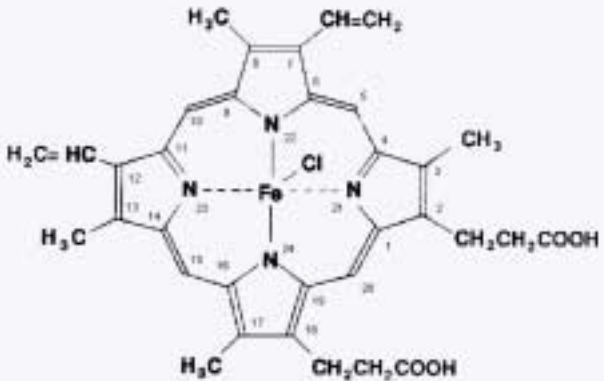
4. Toxicologie

La toxicité aiguë (DL 50) de l'arginate d'hémine chez la souris est de 56,3 mg d'hémine par Kg après administration intraveineuse, 112,5 mg/kg par voie intrapéritonéale et supérieure à 5000 mg/kg par voie orale, avec un intervalle de confiance de 95 %. La DL 50 est 20 à 35 fois plus grande que la dose utilisée en thérapeutique.

Tableau I : Hémine humaine - Renseignements généraux et galéniques

Nom de spécialité en France	NORMOSANG®	
DCI	Hémine humaine	
Classe pharmacothérapeutique	Sang et organes hématopoïétiques	
Code ATC	B06AB	
N° CAS	[16009-13-5]	
Forme pharmaceutique	Solution concentrée pour perfusion à 25 mg/ml en hémine, à diluer avant emploi.	
Conditionnement	Ampoules verre de 10 ml - Boîte de 4 ampoules	
Composition unitaire		
Substance active	Hémine :	250 mg
Excipients	L Arginine	267 mg
	Ethanol 96°	1000 mg
	Propylène glycol	4000 mg
	Eau ppi	QSP 10 ml
	Le produit ne contient pas de conservateurs.	
Conservation	+ 2 à + 8°C (au réfrigérateur) et à l'abri de la lumière.	
Stabilité	Durée de stabilité : 2 ans entre + 2 à + 8°C.	
Statut en France Conditions de prescription et de délivrance	Médicament dérivé du sang humain, spécialité pharmaceutique avec AMM N° d'AMM : 558 611.1 (1995, révisée 04.02.2000)]. Réservé à l'usage hospitalier, Agréé aux collectivités, Liste I. Remb. SS 65%	
Titulaire de l'AMM	Laboratoire pharmaceutique ORPHAN Europe Immeuble Le Guillaumet. 92046 Paris-La Défense. Tél : 01 47 73 64 58. Fax : 01 49 06 00 04	
Fabricant	LEIRAS Y E Turku, Finlande,	
Référent	Centre Français des Porphyries, Hôpital Louis-Mourier. 92700 Colombes Tél : 01 47 60 63 31 (ou 34 / 35) ; Fax : 01 47 60 67 03 Email : http://www.porphyries.com.fr	
Modalités d'approvisionnement	<ul style="list-style-type: none"> - Commande téléphonique de l'hôpital demandeur auprès d'Orphan Europe Livraison de boîtes de 4 ampoules avec la mention à conserver entre +2 et + 8°C. Les boîtes ne sont jamais déconditionnées. Afin de réduire au maximum les délais de mise en route du traitement, le colis est adressé directement au service utilisateur. - En cas d'urgence, le Centre Français des porphyries (en période de garde) oriente l'hôpital demandeur vers l'hôpital le plus proche possédant un stock. - Quantité minimale livrable : 4 ampoules - Prix : 1 boîte de 4 ampoules = 1907,23 euros (en 2001). 	

Tableau II : Hémine humaine - Renseignements physicochimiques (2)

Dénomination chimique	Chloro [21H,23H-porphine-2,18-dipropanoato(2-)- N21,N22,N23,N24] ferrate (2-) dihydrogène. Chloro[7,12-diéthényl-3,8,13,17-tétraméthyl-21H,23H-porphine-2,18-dipropanoato(2-)- N21,N22,N23,N24] ferrate (2-)
Formule brute	C ₃₄ H ₃₂ ClFeN ₄ O ₄
Formule développée	
Masse relative	651,96 g.mol ⁻¹
Caractères organoleptiques	Poudre noir foncé
Solubilité	- Soluble : . en solution ammoniacale diluée, ainsi que dans les solutions d'hydroxyde de sodium avec formation d'hématine. Le chlore lié au fer est alors déplacé par un groupement hydroxyle, . dans des bases organiques fortes telles que la diméthylaniline, la p-toluïdine et la triméthylamine, . dans l'acide sulfurique concentré (avec perte du fer). - Modérément soluble dans 70-80 % d'alcool. - Pratiquement insoluble dans les solutions contenant des carbonates, solutions d'acide diluées et dans l'eau (≤ 0,5 %). L'addition de L arginine permet sa dissolution et donc l'obtention d'une solution basique (de pH 9 environ) instable. Cette solution est stabilisée par addition d'alcool et de propylène glycol.
Photosensibilité	oui

5. Renseignements thérapeutiques (AMM)

5.1. Indications

Traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques avérées cliniquement et prouvées biologiquement (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie *variata*, coproporphyrine héréditaire).

Le NORMOSANG® est à débiter sans délai dès confirmation de l'étiologie.

5.2. Posologie

La posologie journalière recommandée est de 3 mg/kg une fois par jour pendant 4 jours.

La posologie ne doit pas dépasser 250 mg (une ampoule) par jour.

Chez le sujet âgé, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Chez l'enfant (18) et l'adolescent, les crises de porphyrie sont rares. Une expérience limitée dans le cadre de la tyrosinémie suggère qu'une posologie journalière maximale de 3 mg/kg pendant 4 jours est bien tolérée, si elle est administrée avec les mêmes précautions que chez l'adulte (57, 59).

5.3. Mode d'administration

Les ampoules de NORMOSANG® sont à diluer extemporanément dans 100 ml d'une solution de NaCl 0,9 % en flacon de verre.

La quantité de médicament nécessaire, calculée en fonction du poids du patient, est transférée de l'ampoule dans le flacon de verre. Ne pas utiliser plus d'une ampoule par jour (250 mg).

La solution doit être utilisée dans l'heure qui suit la dilution.

La solution de NORMOSANG® étant foncée, il est difficile de vérifier visuellement l'absence de particules en suspension. De ce fait, l'utilisation d'un dispositif de perfusion opaque muni d'un filtre est recommandée.

L'administration de la solution se fait par perfusions dans une grosse veine antébrachiale sur une durée d'au moins 30 minutes. Après la perfusion, la veine peut être rincée par une perfusion rapide de NaCl 0,9 % pendant 10 à 15 minutes.

Le nouveau protocole à l'albumine en cours d'évaluation au CFP (annexe III) permet une meilleure tolérance veineuse.

5.4. Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi

Contre-indication : la seule contre-indication formelle est l'hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.

Précautions d'emploi

- Il convient avant la mise en œuvre du traitement, d'authentifier la crise de porphyrie hépatique à l'aide d'arguments cliniques et biologiques : anamnèse familiale ou personnelle évocatrice, signes cliniques, détermination quantitative dans les urines de l'acide δ aminolévulinique et du porphobilinogène (de préférence aux tests de Watson-Schwartz ou de Hoesch peu fiables).

- L'efficacité de l'hémine humaine est d'autant plus grande que le traitement est mis en route plus précocement par rapport au début de la crise. Après l'administration d'hémine humaine, les douleurs abdominales et les autres symptômes gastro-intestinaux disparaissent généralement en 2 à 4 jours. Les complications neurologiques (paralysies et troubles psychiques) sont moins sensibles au traitement.

- Les crises porphyriques étant souvent associées à un risque de complication cardiovasculaire et neurologique, une surveillance adaptée doit être instaurée.

- Il est également important d'avertir les patients du risque d'aggravation ou de déclenchement des crises par le jeûne ou la prise de certains médicaments (cf. liste jointe), car, en augmentant les besoins du foie en hème, ils sont susceptibles de stimuler indirectement l'activité de l'acide delta aminolévulinique synthétase.

- La solution diluée étant hypertonique, elle doit être administrée très lentement par voie intraveineuse stricte. Pour éviter la survenue d'une irritation veineuse, la perfusion doit être administrée au moins en 30 minutes dans une grosse veine de l'avant-bras.

- La couleur foncée du médicament peut donner au plasma une coloration inhabituelle.

- Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux non encore connus, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ce risque est cependant limité par :

- de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons par un entretien médical avec les donneurs et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don, en particulier pour trois virus pathogènes majeurs, VIH, VHC, VHB ;

- le procédé d'extraction/purification, qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée pour le VIH, le VHC, le VHB, à l'aide de virus modèles.

- NORMOSANG® (25 mg/ml) contient 1 g d'éthanol (96 %) par ampoule. Il est déconseillé de l'administrer chez les patients souffrant d'atteinte hépatique, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.

5.5. Grossesse et allaitement

Grossesse

En l'absence de données expérimentales et de données cliniques spécifiques, les risques au cours de la grossesse ne sont pas définis ; cependant, à ce jour, il n'a pas été observé d'effet sur les nouveau-nés issus de mères traitées par NORMOSANG® durant leur grossesse. L'hémine humaine ne doit être prescrite qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse.

Allaitement

NORMOSANG® n'a pas fait l'objet d'étude au cours de l'allaitement. Toutefois, dans la mesure où de nombreuses substances sont excrétées dans le lait maternel, il convient d'être attentif lors de l'administration de NORMOSANG® au cours de l'allaitement. Le médicament ne doit alors être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

5.6. Effets indésirables

Contrairement à des préparations galéniques plus anciennes, les perfusions d'arginate d'hémine n'ont provoqué aucune modification significative des paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse chez des volontaires sains. Tous ces paramètres sont restés inchangés à l'exception des concentrations en facteurs IX et X qui ont diminué de 10 à 15 % de façon transitoire.

Le médicament peut entraîner des douleurs locales si la perfusion est réalisée dans des veines trop fines.

Des cas de thrombophlébites ont été rapportés. Une hyperthermie et des réactions allergiques ont été rarement observées.

Les effets indésirables répertoriés avec les solutions d'hématine, dûs en particulier aux produits de dégradation sont bien moindres avec l'hémine humaine ; notamment, il y a peu ou pas de troubles de la coagulation et les thrombophlébites sont moins fréquentes.

5.7. Durée du traitement

La durée classique du traitement d'une crise est de 4 jours à raison d'une injection par jour.

5.8. Interactions médicamenteuses

Au cours du traitement par l'hémine humaine, l'activité enzymatique des enzymes P450 augmente.

Le métabolisme des médicaments administrés simultanément et qui sont métabolisés par les enzymes à cytochrome P450 (tels que les estrogènes, les barbituriques et les stéroïdes) peut augmenter lors de l'administration d'hémine humaine, entraînant ainsi une activité plus faible.

5.9. Surdosage

Dans les expérimentations animales menées avec NORMOSANG®, le foie était l'organe cible des effets toxiques aigus après administration d'une forte dose. Des doses totales de 10 fois supérieures à la posologie recommandée chez l'homme ont également fait baisser la pression artérielle chez le rat.

De fortes doses sont susceptibles d'entraîner des troubles de l'hémostase.

- Propylène glycol

NORMOSANG® contient 4 000 mg de propylène glycol par ampoule de 10 ml. Le propylène glycol à forte dose peut entraîner des effets indésirables sur le système nerveux central, une acidose lactique, une toxicité rénale et hépatique, une hyperosmolarité plasmatique et des réactions d'hémolyse.

- *Trois cas de surdosage* avec NORMOSANG® ont été signalés.

Dans deux cas, l'étiquetage avait été mal lu et les patients ont reçu 10 fois la dose recommandée. Une patiente a récupéré sans incident. Elle a présenté de légers vomissements, des douleurs et une sensibilité dans l'avant-bras (au site de perfusion). Un autre patient ayant reçu un surdosage de NORMOSANG® (2 500 mg) en une seule perfusion a développé une insuffisance hépatique fulminante.

Le dernier patient a reçu six ampoules de NORMOSANG® par jour pendant deux jours (soit 3 000 mg), ce qui a entraîné l'apparition d'une hyperbilirubinémie, d'une anémie et d'une diathèse hémorragique généralisée. Les effets ont persisté plusieurs jours après l'administration, mais l'état du patient s'est ensuite amélioré sans séquelles.

Une insuffisance rénale transitoire a également été rapportée chez un patient qui avait reçu une forte dose (1 000 mg) d'hématine.

- *En cas de surdosage*, une surveillance stricte de l'hémostase, des fonctions hépatique, rénale et pancréatique devra être réalisée jusqu'à leur normalisation. Une surveillance cardiovasculaire (tension artérielle, rythme cardiaque) devra également être effectuée.

- Mesures thérapeutiques

Des perfusions d'albumine devront être administrées pour fixer l'hémine circulante libre et potentiellement réactive.

L'administration de charbon activé permettra d'interrompre la recirculation entérohépatique de l'hème.

L'hémodialyse est nécessaire pour éliminer le propylène-glycol.

Remarque

L'hémodialyse n'est pas un traitement de première intention de l'intoxication au propylène-glycol : une surveillance et un traitement symptomatique, avec notamment administration de bicarbonate de sodium en cas d'acidose, sont généralement suffisants. Bien que le risque lié au propylène-glycol semble faible, il est nécessaire, en cas de surdosage, de rechercher une acidose lactique et une hyperlactacidémie.

Pour en savoir plus

Une vidéo sur le NORMOSANG® est disponible auprès des laboratoires Orphan Europe.

Une information sur les porphyries (définitions, prélèvements, dosages, traitement, liste exhaustive, régulièrement mise à jour, des médicaments autorisés et interdits) peut être obtenue directement auprès du centre français des porphyries :

Tel : 01 47 60 63 31 / 34 / 35

Fax : 01 47 60 67 03 ;

Minitel : 3617 code AFARP

Internet : <http://www.porphyrries.com.fr>

Références bibliographiques

1 - Anonyme I. Product information Panhematin®, Hemin. Abbott laboratories. Ref : 58-0458-R6 revised august 1998 In Physician's Desk Reference, 55ème édition, Ed. Medical economics company, Oradell, 2001 p.483.

2 - Anonyme II. Hematin, heme, hemin, In Merck Index 12ème édition. Ed. Merck and Co Inc., Rahway, 1996 ; 4668-4678.

3 - Anderson K. E., Freddara U., Kappas A. Induction of hepatic cytochrome P450 by natural steroids : relationship to the induction of δ ALA synthase and porphyrin accumulation in the avian embryo. Arch Biochem Biophys 1982 ; **217** : 597-608.

4 - Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, Kappas A. A gonadotrophin releasing hormone analogue prevents cyclic attacks of porphyria. Arch intern med 1990 ; **150** : 1469-1474.

5 - Bissel DM. Treatment of acute hepatic porphyria with hematin. J Hepatol 1988 ; **6** : 1-7.

- 6** - Bonkovsky HI, Healey JF, Lourie AN, Guerron GG. Intravenous Heme-albumine in acute intermittent porphyria : evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. *Am J Gastroenterol* 1991 ; **86** : 1050-5.
- 7** - Bottomley S, Muller-Eberhard U. Pathophysiology of heme synthesis. *Semin Hematol* 1988 ; **25** : 282-302
- 8** - Blanloeil Y, Deybach JC, Portier D, Joyau M, Nordmann Y. Anesthésie et porphyries hépatiques. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1989 ; **8** : 109-25.
- 9** - Camejo G, Halberg C, Manschik-Lundin A, Hurt-Camejo E, Rosengren B, Olsson H, Hansson GI, Forsberg GB, Ylhen B. Hemin binding and oxydation of lipoproteins in serum : mechanisms and effect of the interaction of LDL with human macrophages. *J Lipid Res*, 1998 ; **39** : 755-66.
- 10** - Daimon M, Susa S, Igarashi M, Kato T, Kameda W. Administration of heme arginate, but not hematin, caused anaphylactic shock. *Am J Med*, 2001 ; **110** : 240.
- 11** - Da Silva V, Simonin S, Deybach J-C, Puy H, Nordmann Y. Variegated porphyria : diagnostic value of fluorometric scanning of plasma porphyrins. *Clin Chim Acta* 1995 ; **238** : 163-168.
- 12** - Devars Du Mayne JF, Deybach JC, Phung L, Likforman J, Cerf M, Nordmann Y. Crises aiguës de porphyries hépatiques. Traitement par l'hématine. Cinq observations. *Presse Med*, 1986 ; **15** : 1673-6.
- 13** - Deybach JC, Puy H, Nordmann Y. Porphyrie aiguë hépatique et médicaments. *Gastroentérol Clin Biol* 1994 ; **18** : 348-53.
- 14** - Deybach JC. Porphyries hépatiques aiguës : classification, diagnostic, traitement et prévention. In *Encycl Méd chir (Elsevier Paris), AKOS Encyclopédie pratique de médecine*, 1999, pp 325-35.
- 15** - Dover SB, Graham A, Fitzsimmons EJ, Moore MR, Mc Coll KEL. Haem arginate plus tin protoporphyrin for acute hepatic porphyria. *Lancet*, 1991 ; **338** : 263.
- 16** - Dover SB, Moore MR, Fitzsimmons EJ, Graham A, Mc Coll KEL. Tin protoporphyrin prolongs the biochemical remission produced by heme arginate in acute hepatic porphyria. *Gastroenterology* 1993 ; **105** : 500-6.
- 17** - Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997 ; **349** : 1613-7.
- 18** - Elder GH. Hepatic porphyrias in children. *J Inher Metab Dis*, 1997 ; **20** : 237-46.
- 19** - Elder GH, Hift RJ. Treatment of acute porphyrias. *Hospital Medicine*, 2001 ; **62** : 7-10.
- 20** - Fontaine B, Bakchine S, Derouesne C, Nordmann Y, Laplane D. Efficacité et tolérance d'une nouvelle hématine dans le traitement d'une crise aiguë de porphyrie. *Presse Med* 1987 ; **16** : 177.
- 21** - Giraud C, Deybach JC, Callanquin M, Nordmann Y. Traitement des crises aiguës de porphyries hépatiques. *J Pharm Clin*, 1991 ; **10** : 55-60.
- 22** - Goetsch A, Bissel MD. Instability of hematin used in the treatment of acute hepatic porphyria. *N Eng J Med*, 1986 ; **315** : 235-8.
- 23** - Hargrove MS, Whitaker T, Olson JS, Vali RJ, Mathews AJ. Quaternary structure regulates hemin dissociation from human hemoglobin. *J Biol Chem*, 1997 ; **272** : 17385-9.
- 24** - Helson L, Braverman S, Mangiardi J. δ -Aminolevulinic acid effects on neuronal and glial tumor cell lines. *Neurochem Res* 1993 ; **18** : 1255-8.
- 25** - Herrick AL, Mac Coll KEL, Mac Lellan A, Moore MR, Brodie MJ, Goldberg A. Effect of haem arginate therapy on porphyrin metabolism and mixed function oxygenase activity in acute hepatic porphyria. *Lancet* 1987 ; **21** : 1178-9.
- 26** - Herrick AL, Mac Coll KE.L, Moore MR, Cook A, Goldberg A. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet* 1989 ; **10** : 1295-7.
- 27** - Khanderia U. Circulatory collapse associated with hemin therapy for acute intermittent porphyria. *Clin Pharm*, 1986 ; **5** : 690-2.
- 28** - Kalman DR, Bonkovsky HL. Management of acute attacks in the porphyrias. *Clin Dermatol*, 1998 ; **16** : 299-306.
- 29** - Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, Tschudy DP. Hematin therapy for acute porphyria. *Medicine*, 1979 ; **58** : 252-69.
- 30** - Lamoril J, Puy H, Whatley S, Martin C, Woolf JR, Da Silva V, Deybach JC, Elder GH. Characterization of mutations in the CPO gene in British patients demonstrates absence of genotype-phenotype correlation and identifies relationship between hereditary coproporphyria and harderoporphyria. *Am J Hum Genet* 2001 ; **68** : 1130-8
- 31** - Linden IB, Tokolla O, Karlsson M, Tenhunen R. Fate of haem after parenteral administration of haem arginate to rabbits. *J Pharm Pharmacol* 1987 ; **39** : 96-102.
- 32** - Litman DA, Correia MA. L tryptophan : a common denominator of biochemical and neurological events of acute hepatic porphyria ? *Science* 1983 ; **222** : 1031-3.
- 33** - Mac Coll KEL, Moore M.R., Thompson G.G., Goldberg A. Treatment with haematin in the acute hepatic porphyria. *Q J Med* 1981 ; **50** : 161-74.
- 34** - Mac Eneaney D, Hawkins D, Trimble E, Smye M. Porphyrin neuropathy a rare and often neglected differential diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1993 ; **114** : 231-3.
- 35** - Moore MR, Disler PB. Drug induction of the acute porphyrias. *Adv. Drug React Ac Pois Rev* ; 1983 ; **2** : 149-89.
- 36** - Mustajoki P., Tenhunen R., Tokola O., Gothoni G. Haem arginate in the treatment of acute hepatic porphyrias. *Br Med J*, 1986 ; **293** : 538-9.
- 37** - Mustajoki P., Tenhunen R., Pierach C., Volin L. Heme in the treatment of porphyrias and hematological disorders. *Semin Hematol* 1989 ; **26** : 1-9.
- 38** - Mustajoki P, Himberg JJ, Tokola O, Tenhunen R. Rapid normalization of antipyrine oxydation by heme in variegated porphyria. *Clin pharmacol ther* 1992 ; **51** : 320-4.
- 39** - Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993 ; **153** : 2004-8
- 40** - Mustajoki P, Mustajoki S., Rautio A., Arvela P., Pelkonen O. Effects of heme arginate on cytochrome P 450 metabolism of drugs in patients with variegated porphyria and in healthy men. *Clin Pharmacol Ther*, 1994 ; **56** : 9-13.
- 41** - Muthane UB, Vengamma B, Bharathi KC., Mamatha P. Porphyrin neuropathy: prevention of progression using haem-arginate. *J Intern Med*, 1993 ; **234** : 611-3.
- 42** - Nordmann Y, Deybach JC. Porphyries hépatiques, médicaments autorisés et interdits. *Press Med*, 1987 ; **16** : 327-30.
- 43** - Nordmann Y. Les porphyries humaines héréditaires. In : Behamou JP, Bircher J, Mc Intyre N éditeurs. *Hépatologie clinique*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1993 : 974-85.
- 44** - Nordmann Y, Deybach JC. Crises aiguës de porphyries hépatiques : traitement spécifique avec l'hème arginate. *Ann Med Interne* 1993 ; **144** : 165-7.
- 45** - Nordmann Y, Puy H, Deybach JC. Traitement des porphyries hépatiques aiguës en crise par l'hémine humaine. *Méd Chir Dig* 1995 ; **24** : 167-9.
- 46** - Nordmann Y, Puy H, Da Silva V, Simonin S, Robreau AM, Bonaiti C, Phung LN, Deybach JC. Acute intermittent porphyria: Prevalence of mutations in the PBG deaminase gene in blood donors in France. *J Intern Med* 1997 ; **242** : 213-7.
- 47** - Nordmann Y. Porphyries héréditaires. *Encycl Méd chir (Elsevier, Paris), Pédiatrie*, 04-059-Q 10 1999, 6 pp.
- 48** - Nordmann Y, Puy H., Deybach JC. Porphyries hépatiques. *Rev Med Interne* 1999 ; **20** : 333-40.
- 49** - Peters HA, Levine R, Cripps D. Acute intermittent porphyria. *Neurology*, 1998 ; **50** : 1932-3.
- 50** - Pierach CA. Haematin therapy for the porphyric attack. *Semin Liver Dis* 1982 ; **2** : 125-31.
- 51** - Pierach CA. The treatment of the porphyric attack with hematin. In *Porphyrins and porphyrias*. Ed. Y. Nordmann, John Libbey Eurotext, Paris, 1986, 217-24.

- 52** - Puy H, Deybach JC, Baudry P, Callebert J, Touitou Y, Nordmann Y. Decreased nocturnal plasma melatonin levels in patients with recurrent acute intermittent porphyria attacks. *Life Sci*, 1993 ; **53** : 621-7.
- 53** - Puy H, Deybach JC, Nordmann Y. Porphyries à manifestation abdominale : Quand y penser ? Que faire ? *Gastroentérologie pratique* 1996 ; **78** : 16-9.
- 54** - Puy H, Deybach JC, Bogdan A, Callebert J, Baumgartner M, Voisin P, Nordmann Y, Touitou Y. Increased δ aminolevulinic acid and decreased pineal melatonin production : a common event in Acute Intermittent Porphyria. *Studies in rat. J Clin Invest* 1996 ; **97** : 1-7
- 55** - Puy H, Deybach JC, Lamoril J, Robreau AM, Da Silva V, Gouya L, Grandchamp B, Nordmann Y. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *Am J Hum Genet* 1997 ; **60** : 1373-83.
- 56** - Puy H, Nordmann Y, Deybach JC. Heme arginate in the treatment of acute porphyrias : effect on iron metabolism and heme catabolites. In *Millenium Meeting on Porphyrins and porphyrias 2000* Institut Pasteur Paris, 10-13 Septembre 2000.
- 57** - Rank JM, Pascual-Leone A, Payne W. Hematin therapy for the neurologic crisis of tyrosinemia. *J. Pediatr*, 1991 ; **118** : 136-9.
- 58** - Robinson CP. Hemin. *Drugs of Today* 1984 ; **20** : 25-31.
- 59** - Salo MK, Holmberg C, Heikinheimo M, Sipila I, Simell O. Heme arginate therapy for porphyria crisis of tyrosinemia. *Pediatric Res* 1990 ; **28** : 292-4.
- 60** - Sassa S. Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria. *Blood Rev* 1996 ; **10** : 53-8.
- 61** - Schoenfeld N, Mamet R, Dotan I, Szttern M, Levo Y, Aderka D. Relation between uroporphyrin excretion, acute attacks of hereditary coproporphria and successful treatment with haem arginate. *Clin Science* 1995 ; **88** : 365-9.
- 62** - Simionatto C.S, Cabal R, Jones RL, Galbraith RA. Thrombophlebitis and disturbed hemostasis following administration of intravenous hematin in normal volunteers. *Am J Med*, 1988 ; **85** : 538-40.
- 63** - Taburet A-M. Cytochromes P 450 et interactions médicamenteuses. *Dossier du CNHIM* 2000 ; **21** : 52-53
- 64** - Tacco F. Sidérophérapie : intérêt du fer par voie parentérale. *Dossier du CNHIM* 1998 ; **XIX** (4) : 7-49.
- 65** - Tenhunen R, Mustajoki P. Acute porphyria : Treatment with heme. *Sem Liver Dis*, 1998 ; **18** : 53-5.
- 66** - Tenhunen RO, Tokola O, Linden IB. Haem arginate : a new stable haem compound. *J Pharm Pharmacol* 1987 ; **39** : 780-6.
- 67** - Timonen K, Mustajoki P, Tenhunen R, Lauharanta J. Effects of haem arginate on variegated porphyria. *British J Dermatol* 1990 ; **123** : 381-7.
- 68** - Tokola O, Tenhunen R, Volin L, Mustajoki P. Pharmacokinetics of intravenously administered haem arginate. *Br J Clin Pharmacol* 1986 ; **22** : 331-5.
- 69** - Verneuil (de) H, Deybach JC, Phung LN, Da Silva V, Nordmann Y. Study of anaesthetic agents for their ability to elicit porphyrin biosynthesis in chick embryo liver. *Biochem Pharmacol* 1983 ; **32** : 1011-8.
- 70** - Volin L, Rasi V, Vahtera E, Tenhunen R. Heme arginate : effects on hemostasis. *Blood* 1988 ; **71** : 625-8.
- 71** - Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R. Use of hematin in the acute attack of the inducible hepatic porphyrias. *Adv Intern Med* 1978 ; **23** : 265-86.
- 72** - Whatley SD, Puy H, Morgan RR, Robreau AM, Roberts AG, Nordmann Y, Elder GH, Deybach JC. Variegated porphyria in western Europe : identification of PPOX gene mutations in 104 families, extent of allelic heterogeneity and absence of correlation between phenotype and class of mutation. *Am J Hum Genet*, 1999 ; **65** : 984-94.
- 73** - Wenger S, Meisinger V, Brucke T, Deecke L. Acute porphyric neuropathy during pregnancy-effect of hematin therapy. *Eur Neurol* 1998 ; **39** : 187-8.
- 74** - Yeung Laiwah AC, Mac Coll KEL. Management of attacks of acute porphyria. *Drugs* 1987 ; **34** : 604-16.

Abstract**Human hemin in acute hepatic porphyrias**

Porphyrias are rare inherited disorders : each type of porphyria is the result of a specific decrease in the activity of one of the enzymes of heme biosynthesis. Porphyrias are presently classified as erythropoietic or hepatic in type depending on the primary organ in which excess production of porphyrins or precursors takes place.

From 1970 to 2001, there have been important advances in the understanding of these diseases : specific enzyme deficiencies have been demonstrated, genes have been isolated and localised. These progresses have been followed rapidly by identification of mutations.

Acute hepatic porphyrias are clinically characterised by intermittent attacks including abdominal pain, hypertension, tachycardia, various neuro-psychiatric dysfunctions. Their treatment by human hemin (Normosang®) associated with high carbohydrate intake completely changed the prognosis of patients.

Key words : Heme, hematin, hemin, acute hepatic porphyrias.

Annexe I

CENTRE FRANÇAIS DES PORPHYRIES (CFP)
HOPITAL LOUIS MOURIER - 92701 Colombes cedex - <http://www.porphyrries.com.fr>.
Professeur Jean-Charles DEYBACH

MEDICAMENTS ET PORPHYRIES HEPATIQUES (édition juillet 2001)
Liste alphabétique selon la Dénomination Commune Internationale

IMPORTANT : La majorité des médicaments ci-dessous a été testée sur un modèle animal. Les médicaments "interdits" le seront aussi formellement que possible. Ne pas hésiter à contacter le CFP en cas de problème.

Substances actives autorisées

acide acétylsalicylique	acide clavulanique
acide fusidique	acide niflumique
acide oxolinique	acide pamidronique
ac. para-aminobenzoïque	acide tiaprofénique
acide tiénilique	acide tranéxamique
acamprosate	acarbose
acébutolol	acénocoumarol
acétazolamide	aciclovir
ACTH	adrénaline
alendronate	alfentanil
alfuzosine	alimémazine
amantadine	amfépramone
amikacine	amiloride
amitriptyline	amlodipine
amoxapine	amoxicilline
amphotéricine B	aptocaïne
aténolol	atorvastatine
atracurium	atropine
aurothiopropanolsulfonate	azathioprine
azithromycine	bénazépril
bensérazide	bêta-alanine
bétaxolol	bézafibrate
bléomycine	bromazépam
bromure	buflomédil
buprénorphine	butacaïne
butylhyoscine	calcium
candésartan	carbimazole
carpipramine	caspara

Substances actives interdites

acide méfénamique	acide nalidixique
acide pipémidique	acide piromidique
acitrétine	adrafinil
alcool	alizapride
allopurinol	alminoprofène
alprazolam	alvérine
ambroxol	amidopyrine
amineptine	aminogluthétimide
amiodarone	amisulpride
amobarbital	androgènes
articaïne	astémizole
baclofène	barbituriques
benfluorex	benzbromarone
benzylthiouracile	bépridil
bétahistine	bipéridène
bisoprolol	bromocriptine
bupivacaïne (*)	captopril
buspirone	carbamazépine
céfaclor	cefpodoxime
céfuroxime	célécoxib
chloramphénicol	chlormézanone
chloroquine (*)	cibenzoline
ciclétanine	ciprofibrate
clindamycine	clobazam
clofibrate	clométhiazole
clomifène	clonidine
clopidogrel	clorazébate
clotiazépam	cyclophosphamide

Substances actives autorisées (suite 1)

céfatrizine	céfazoline
céfépime	céfixime
céfotaxime	ceftazidime
ceftriaxone	céliprolol
cérivastatine	cétirizine
chloral hydrate	chlordiazépoxyde
chlorpromazine	ciclosporine
cilazapril	cimétidine
ciprofloxacine	cisapride
citalopram	clarithromycine
clidinium	clobenzorex
clomipramine	clonazépam
clozapine	codéine
colchicine	colistine
corticoïdes	cortivazol
cyamémazine	cyproheptadine
danaparoïde	deslanoside
dexchlorphéniramine	diacérhéine
diazoxide	dibékacine
diclofénac	diflunisal
digitoxine	digoxine
diltiazem	diphenhydramine
diphénoxylylate	dipyridamole
dobutamine	dompéridone
donépézil	doxorubicine
doxycycline	doxylamine
dropéridol	EDTA
énoxacine	éphédrine
estazolam	éthambutol
éther	étidronate
étodolate	félodipine
fentanyl	fer (*)
fexofénadine	flécaïnide
finastéride	flucytosine
flumazénil	flunitrazépam

Substances actives interdites (suite 1)

cyprotérone	danazol
dapsone	DENORAL®
dexfenfluramine	dextromoramide
dextropropoxyphène	diazépam
dihydralazine	dimenhydrinate
disopyramide	dosulépine
doxépine	éconazole
énalapril	enflurane
ergotamine + dérivés	érythromycine
étamsylate	éthenzamide
éthosuximide	étidoïcaine
étifoxine	étomidate
famotidine	fenfluramine
fénofibrate	fénoprophène
fénovérine	fenspiride
flavoxate	floctafénine
fluconazole	fluméquine
flunarizine	flurbiprofène
fluvastatine	fluvoxamine
gabapentine	gemfibrozil
glibenclamide	gliclazide
griséofulvine	halofantrine
halothane	hydantoïnes
hydralazine	hydroxyzine
ibuprofène	ifosfamide
IMAO	irbésartan
isoniazide	isradipine
kétamine	kétoconazole
lidocaïne	lincomycine
loflazépate	loprazolam
loxapine	mébévérine
médifoxamine	méfloquine (*)
méphénésine	mépivacaïne
méprobamate	mesna
méthocarbamol	méthylidopa

Substances actives autorisées (suite 2)

fluorouracile	fluoxétine
flupentixol	fluphénazine
flutamide	fosfomycine
fosinopril	furosémide
gallamine	ganciclovir
gentamicine	glimépiride
glucagon	granisétron
guanéthidine	guanfacine
halopéridol	héparine
héparine de bas p.m.	heptaminol
hydrochlorothiazide	imipramine
indométacine	indoramine
insuline	interféron (α et γ)
isoflavone	isosorbide
josamycine	kétoprofène
kétotifène	labétalol
lamotrigine	lansoprazole
latamoxef	lévodopa
lévomépromazine	lévothyroxine
lisinopril	lisuride
lopéramide	loratadine
lorazépam	lormétazépam
losartan	maprotiline
méclofenoxate	mélatonine
méloxicam	melphalan
méquitazine	metformine
méthotrexate	méthoxy-psoralène
métoclopramide	métopimazine
métoprolol	midazolam
minaprine	minocycline
minoxidil	misoprostol
mitomycine	mizolastine
molsidomine	morphine
moxisylyte	nadolol
naftazone	naftidrofuryl

Substances actives interdites (suite 2)

méthyleergométrine	métronidazole
mexilétine	miansérine
miconazole	mifépristone
mirtazapine	moclobémide
naratriptan	nifédipine
nitrazépam	nitrendipine
nizatidine	noramidopyrine
nordazépam	estrogènes
estrogen-progestatifs	ornidazole
oxétorone	oxybutynine
paracétamol	pentamidine
pentazocine	pentoxifylline
phénacétine	phénazone
phénobarbital	phénylbutazone
phénytoïne	pipampérone
piribédil	pravastatine
prazépam	prilocaine
primidone	probénécide
progabide	progestatifs
proguanil	propafénone
propanthéline	pyrazinamide
quinapril	pyrrocaine
quinine + dérivés	ramipril
ranitidine	répaglinide
rilménidine	rofécocixib
ropivacaïne	roxithromycine
sertraline	simvastatine
sotalol	spironolactone
succinimides	sulfamides
sulpiride	sultopride
sumatriptan	tamoxifène
témazépam	terbinafine
tétrazépam	théophylline
thioridazine	tiadénol
tiapride	ticlopidine

Substances actives autorisées (suite 3)

nalbuphine	naloxone
naltrexone	naproxène
néfopam	nétilmicine
niaprazine	nicardipine
nicergoline	nicorandil
nifuroxazide	nilutamide
nitroprussiate	noradrénaline
norfloxacin	nystatine
ofloxacin	olanzapine
oméprazole	ondansétron
orlistat	oxatomide
oxazépam	oxybate de sodium
oxybuprocaine	oxytocine
pancuronium	paroxétine
péfloxacin	pénicillamine
pénicilline	perhexiline
périndopril	perphénazine
péthidine	phénopéridine
phloroglucinol	phyto-oestrogène
pinavérium	pipotiazine
piracétam	pirétanide
piroxicam	pivampicilline
pizotifène	prazosine
prifinium	pristinamycine
probutol	procaïne
produits de contraste	prométhazine
propériciazine	propofol
propranolol	proxymétacaïne
pygeum africanum	pyriméthamine
racécadotril	raloxifène
réserpine	ribavirine
rifampicine	rispéridone
rocuronium	salbutamol
sélégiline	senoside
serenoa repens	sildénafil

Substances actives interdites (suite 3)

tiliquinol	tinidazole
tolbutamide	toloxatone
tramadol	trazodone
triazolam	triméthadione
trimipramine	tritoqualine
urapidil	valproate de sodium
valpromide	véralipride
vigabatrin	viloxazine
vinburnine	xibomol
zolpidem	

Substances actives autorisées (suite 4)

spiramycine	sufentanil
sulbutiamine	sulindac
suxaméthonium	teïcoplanine
ténoxiam	térazosine
terbutaline	terféndine
tétracaïne	thiocolchicoside
thiopropérazine	tianeptine
tibolone	timolol
tocophérol	trandolapril
trandolapril	TRÉDÉMIDE®
triamtèrene	trihexyphénidyle
trimébutine	trimétazidine
trinitrine	tropatépine
vaccins	valaciclovir
vancomycine	vécuronium
venlafaxine	vérapamil
vinblastine	vitamines
yohimbine	zolmitriptan
zopiclone	zuclopenthixol

(*) : sauf cas particulier
en italique : classe médicamenteuse

**CENTRE FRANÇAIS DES PORPHYRIES
HOPITAL LOUIS MOURIER - 92701 COLOMBES CEDEX
Professeur Jean-Charles DEYBACH**

ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

Anesthésiques autorisés

Dénomination commune	Nom déposé
aptocaïne (dentiste)	PRADICAÏNE (+ corbadrine)®*
procaïne (dentiste) (voir technique ci-dessous)	- PROCAÏNE LAVOISIER 2 %®** (ampoules de 2 %) - PROCAÏNE BIOSTABLEX 2 %®***
oxybuprocaïne	- CÉBÉSINE® - NOVÉSINE®
butacaïne	BUTACAÏNE OPOCALCIUM®
tétracaïne (O.R.L.)	OROMÉDINE®

Anesthésiques interdits

Dénomination commune	Nom déposé
articaïne	ALPHACAÏNE®
bupivacaïne (sauf péridurale)	- MARCAÏNE® - CARBOTÉSINE®
lidocaïne	- MÉSOCAÏNE® - XYLOCAÏNE®
mépivacaïne	SCANDICAÏNE®
prilocaïne	CITANEST®
ropivacaïne	NAROPÉÏNE®

* Laboratoire Pierre Rolland - Z.I. du Phare - 33, avenue Gustave Eiffel - 33700 Merignac.
tél : 05 56 34 06 07

** Laboratoires Chaix et du Marais - 10, rue de la Croix Faubin - 75011 Paris.
tél : 01 43 79 49 56

*** Laboratoires Pharmy II - Strategy Center - 26, rue des Gaudines - 78100 Saint Germain en Laye.
tél : 01 34 51 50 97

ANESTHÉSIOLOGIE GÉNÉRALE

Substances actives autorisées

alfentanil	aptocaïne
atracurium	bupivacaïne*
chlorpromazine	dropéridol
éphédrine	fentanyl
flunitrazépam	lévomépromazine
midazolam	morphine
norcuron	pancuronium
péthidine	phénopéridine
procaïne	propofol
rocuronium (bromure)	sufentanil

Substances actives interdites

articaïne	bupivacaïne**
clométhiazole	dextromoramide
diazépam	enflurane
étidocaïne	étomidate
halothane	kétamine
lidocaïne	mépivacaïne
pentazocine	prilocaïne
ropivacaïne	tétracaïne

* péridurale exclusivement
** autres indications

Annexe II

FABRICATION DE LA MATIÈRE PREMIÈRE DU NORMOSANG®

SECURITE VIRALE

Obtention de la matière première

L'hémine est isolée à partir de l'hémoglobine de sang humain testé contre le SIDA et les Hépatites B et C, puis elle est transformée en arginate d'hémine afin d'obtenir une bonne stabilité en solution. Plusieurs étapes sont nécessaires à son extraction et sa purification :

● Étape 1 : extraction de l'hémine brute

L'hémine pure est isolée du sang humain (à partir de concentrés de globules rouges) par extraction à l'aide de solvant (acétone / acide acétique contenant du chlorure de calcium) et cristallisation. Le mélange obtenu est alors séparé par centrifugation en deux phases, l'une solide contenant le matériel cellulaire et les protéines, l'autre liquide contenant l'hémine brute. La phase solide est rejetée. Après évaporation lente du mélange acétone/acide acétique/hémine (à une température de 60 à 75°C, pendant 10 heures) puis refroidissement jusqu'à température ambiante avec cristallisation, l'hémine brute est filtrée, lavée avec de l'acide acétique et séchée dans une étuve sous vide.

● Étape 2 : élimination des protéines résiduelles

Cette étape de purification réduit les traces de protéines à un niveau inférieur à 150mg/100g : L'hémine obtenue précédemment est mise en suspension dans de l'acide formique et du chlorure de calcium pendant une à deux heures à chaud. Elle est ensuite filtrée, lavée (dans de l'acide formique, eau pour préparations injectables et de l'éthanol) puis séchée dans une étuve sous vide.

● Étape 3 : cristallisation d'un complexe hémine - DMI

L'hémine partiellement purifiée est solubilisée dans du DMI (1,3-diméthyl-2-imidazolidinone) en chauffant pendant une heure. Après filtration à chaud, l'hémine cristallise pendant le refroidissement sous agitation, sous forme d'un complexe hémine - (DMI) x dans lequel x varie de 1 à 3. Le complexe hémine cristallisée-DMI est filtré, lavé avec de l'EPPI et de l'éthanol, puis séché dans une étuve sous vide. Cette étape de purification permet l'obtention d'un produit purifié de toute contamination et d'impureté chimique.

● Étape 4 : cristallisation de l'hémine pure

L'hémine est séparée du complexe hémine-DMI obtenu précédemment en traitant à chaud ce complexe par une solution à 70% d'éthanol et d'EPPI. L'hémine est ensuite filtrée, lavée avec de l'éthanol puis séchée dans une étuve sous vide. L'hémine pure obtenue est enfin conditionnée dans des flacons de verre stériles.

Procédé de fabrication du produit fini

La solution injectable d'hémine humaine est une préparation stérile.

Ne pouvant être stérilisée dans son récipient final, elle est donc fabriquée dans des conditions d'asepsie contrôlées et conformes aux BPF afin de minimiser les risques de contamination particulière ou microbienne avec des matériels stérilisés (cuve de fabrication en acier inoxydable traitée à 121°C pendant 12 minutes, équipements de filtration...) dissolution et mélange des matières premières sous atmosphère d'azote stérilisé. Le pH de la solution est vérifié et doit être compris entre 8,5 et 9,5.

La solution est stérilisée, sous pression d'azote, par filtration stérilisante associant un pré filtre de 2,0 μ m et un filtre de 0,2 μ m et conditionnée en ampoules de verre de 10 ml dans un environnement propre de classe A (sous un flux laminaire d'air).

Du fait de son origine sanguine, chaque boîte de Normosang® contient 12 étiquettes de traçabilité, soit 3 par ampoule : 4 étiquettes se trouvent sur la boîte elle-même et 2 sur chaque ampoule. Ces étiquettes permettent de suivre chaque ampoule jusqu'au patient qui la reçoit et d'assurer ainsi la traçabilité réglementaire des médicaments dérivés du sang.

Sécurité virale

Le risque potentiel d'une transmission d'un agent infectieux connu ou inconnu doit être considéré et des règles strictes visent à éliminer toute éventualité de transmission d'une infection virale ou bactérienne.

La sécurité virale de Normosang® repose sur un ensemble de précautions.

● Sélection des donneurs et recueil du sang

Tous les échantillons de sang fournis par l'organisme "Finnish Red Cross - Blood Transfusion Service" (Croix Rouge Finlandaise) sont homologués et inspectés. Le sang est exclusivement collecté sur des volontaires sains et bénévoles. La sélection et l'examen des donneurs, ainsi que les recueils de sang sont réalisés selon les critères définis par la Croix Rouge Finlandaise et en accord avec les Recommandations européennes et Internationales.

● Tests effectués

Avant utilisation, chaque don de sang est testé unitairement : recherche d'anticorps anti HBs (contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B), le virus de l'hépatite C (HCV), les virus HIV (VIH 1 et VIH 2) et test de dépistage de la syphilis. Les anticorps du virus de la leucémie lymphocytaire T de types 1 et 2 (HTLV 1 et HTLV 2) sont mesurés dans les dons de sang des nouveaux donneurs et des donneurs non encore testés. Les donneurs réguliers sont testés pour l'HTLV tous les 3 ans. De plus, l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) est mesurée. Tout échantillon de sang infecté ou présentant un taux d'ALAT > 100 UI/L est systématiquement rejeté.

● Traçabilité des donneurs

Les concentrés de globules rouges congelés à -40°C proviennent de la Croix rouge Finlandaise. Avant utilisation, les unités sont décongelées et le numéro de chaque lot de globules rouges utilisé pour la fabrication de l'hémine est enregistré. Un échantillon de chaque lot de concentré de globules rouges est conservé. A partir d'un lot donné, il est ainsi possible de remonter jusqu'au donneur.

● Inactivation virale

Les virus éventuellement présents sont détruits lors des quatre étapes de la purification de l'hémine (traitements par solvants organiques et acides combinés au chauffage) :

- cristallisation de l'hémine (mélange acétone/acide acétique chauffé entre 60°C et 75°C pendant 10 heures).
- extraction des protéines (mise en suspension dans de l'acide formique chauffé entre 75°C et 85°C pendant 1 à 2 heures),
- cristallisation sous forme de complexe hémine-DMI (après chauffage entre 75°C et 80°C pendant 1 à 1,5 heures),
- séparation du complexe hémine-DMI (mis en solution dans de l'éthanol chauffé à 60°C pendant une heure).

Des essais avec les différents modèles de virus nus ou enveloppés ont été effectués, tous se sont révélés satisfaisants.

Annexe III

TRAITEMENT D'UNE CRISE AIGUE DE PORPHYRIE SANS COMPLICATION : NOUVEAU PROTOCOLE (en cours d'évaluation par le CFP)

● Solution de glucose (surtout si le malade ne peut s'alimenter par voie orale)

Chaque jour, en règle générale, 3 litres de solution polyionique (type B26 ou Bionolyte G5) ou de glucose G5 % (les quantités utiles de NaCl et KCl sont évidemment à apporter) : 150 à 200 g de glucose par 24 heures sont généralement suffisants.

● LARGACTIL®

En règle générale, 20 gouttes le matin et 30 gouttes le soir ; à modifier selon le degré d'agitation.

● Morphine + SPASFON LYOC®

5 mg de morphine en injection sous cutané (jusqu'à 7,5mg)
+ 1 comprimé de Spasfon Lyoc® toutes les 4 heures.
Dès le départ, les injections ne seront faites que si le malade les demande.
Autre possibilité : Morphine 25mg/24h au pousse-seringue électrique en IV.

● Hémine "NORMOSANG®" (à conserver à + 2°C + 8°C)

(Laboratoire Orphan Europe – Tél. 01.47.73.64.58 – Fax 01.49.06.00.04)

— Matériel

- * Bétadine® dermique à 10 %.
- * Compresses stériles.
- * 1 perfuseur à tubulure opaque avec filtre de 15 µm.
- * 1 robinet à 3 voies avec prolongateur.
- * 2 aiguilles et seringues de 10 ml.
- * NaCl 0,9% : 1 flacon ou 1 poche de 125 ml.
- * Albumine humaine à 4 % flacon en verre : 1 flacon de 100 ml.

— Protocole d'administration

- * Diluer le contenu d'une ampoule de NORMOSANG® (10 ml) dans le flacon de 100 ml d'albumine 4 % préalablement ramenée à température ambiante.
- * Perfuser la solution par voie intraveineuse en environ 30 minutes, en protégeant le flacon et la tubulure du perfuseur de la lumière. Poser en " Y " une ligne de perfusion de NaCl 0,9%.
- * A la fin de la perfusion, utiliser le robinet à 3 voies et pratiquer un rinçage actif " en flush " au sérum physiologique à l'aide d'une seringue de 10 ml (4 x 10 ml), puis perfuser normalement le reste du flacon de NaCl 0,9 %.
- * Cette perfusion doit être effectuée une fois par jour, pendant 3-4 jours, en changeant chaque jour de veine perfusée.

*STOPPER IMMEDIATEMENT LA PERFUSION EN CAS D'EXTRAVASATION,
car de sévères accidents cutanés peuvent survenir.*

- * Faire vérifier chaque jour le taux des précurseurs urinaires (acide delta aminolévulinique et porphobilinogène) pour suivre l'effet biologique du traitement.

Remarque : malades porteurs d'une chambre à cathéter implantable de type PORTACATH®

Il est impératif :

- 1) de respecter les règles d'asepsie (gants stériles, masques pour l'infirmière et le malade),
- 2) de pratiquer le rinçage actif " en flush " décrit ci-dessus,
- 3) d'hépariner le cathéter central (héparine sodique 500 UI/ml) après chaque passage d'une ampoule de NORMOSANG® et en entretien mensuel.