



MODULE **04**

# Le fardeau des patients atteints de porphyrie hépatique aiguë (PHA)



# Le fardeau de la maladie pour les patients selon leurs propres mots

Les nombreuses dimensions de la PHA ayant des effets négatifs sur la vie des patients :

- Symptômes incapacitants<sup>1-3</sup>
- Dès l'instant où une crise se produit, les patients se sentent généralement sous la menace constante d'une autre crise<sup>3</sup>
- Le fonctionnement quotidien des patients est négativement touché en raison d'une incapacité accrue et d'une baisse de l'employabilité<sup>2-5</sup>
  - 20 % à 63 % de chômage selon des études récentes

“ Mes nausées sont incontrôlables. Et je – **mon corps ne me semble plus normal** ”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ **C'est complètement imprévisible.** Jamais je ne pourrais être un employé fiable pour quelqu'un car je ne peux pas garantir que je serai là demain au travail.”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ Certains jours, je me sens si mal que c'est comme si je me mettais à penser à haute voix, comment la porphyrie peut-elle être compatible avec la vie... **On ne peut pas vivre comme ça.** ”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ **Quand je travaillais encore,** j'étais un technicien informatique, et j'avais des appels à passer et je ne me sentais pas bien. Les appels s'accumulaient, les clients se plaignaient, **et cela débouchait directement sur une crise.** ”

Naik H et al. *Mol Genet Metab*. 2016.

1. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 2. Naik H et al. *Mol Genet Metab*. 2016;119:278-283. 3. Simon A et al. *Patient*. 2018;11:527-537.

4. Bylesjö I et al. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:612-618. 5. Ko JJ et al. *ACG* 2018. Affiche.

# Signes et symptômes multisystèmes pouvant être associés à la PHA



## MANIFESTATIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)<sup>1,2</sup>

### Neurologique

- Crises convulsives
- Confusion
- Insomnie

### Psychiatrique

- Troubles de l'humeur (anxiété, dépression)
- Psychose



## MANIFESTATIONS DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE<sup>1,2</sup>

### Neurologique

- Douleur neuropathique dans les membres
- Perte sensorielle
- Faiblesse musculaire
- Épuisement

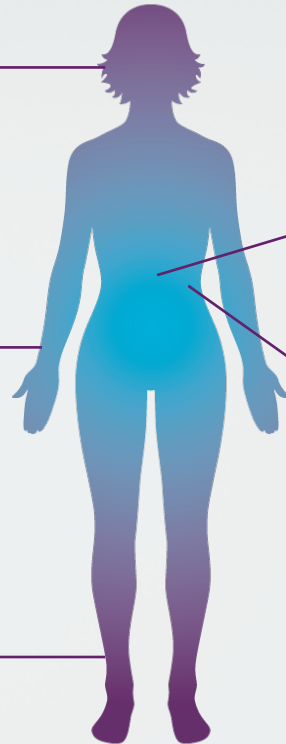
### Respiratoire

- Insuffisance respiratoire



## MANIFESTATIONS CUTANÉES (PV et CH UNIQUEMENT)<sup>2</sup>

- Lésions sur la peau exposée au soleil



## MANIFESTATIONS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME<sup>1,2</sup>

### Gastrointestinal

- Douleurs abdominales diffuses intenses, nausées, vomissements, constipation, diarrhée

### Cardiovasculaire

- Hypertension
- Tachycardie



## AUTRES MANIFESTATIONS<sup>1,2</sup>

- Hyponatrémie
- Urines foncées, rougeâtres

CH = coproporphyrine héréditaire; PV = porphyrie variegata

1. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214. 2. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450.

# Des symptômes chroniques peuvent se manifester chez certains patients atteints de PHA

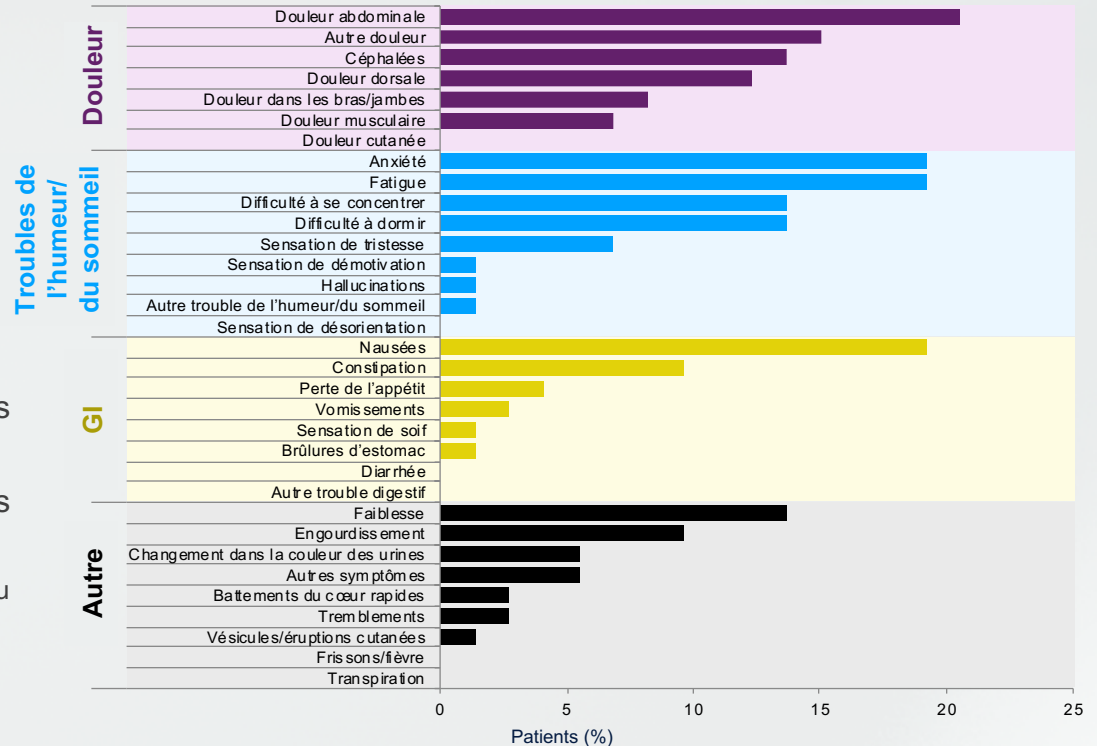
## Plan

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

## Résultats

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

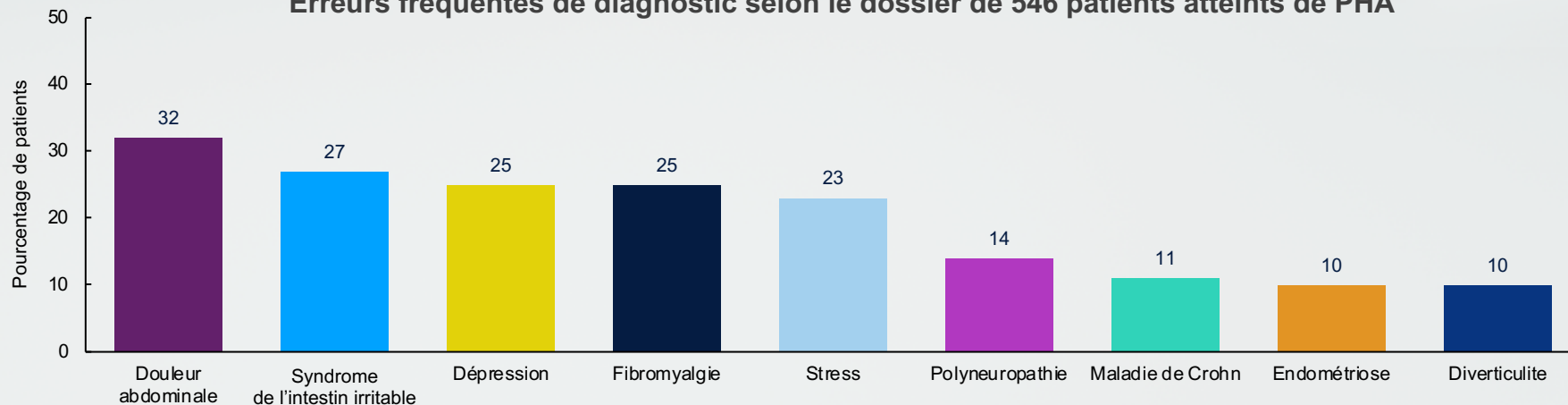
Symptômes chroniques présentés entre les crises de PHA



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

## Les erreurs de diagnostic chez les patients atteints de PHA sont relativement courantes

Erreurs fréquentes de diagnostic selon le dossier de 546 patients atteints de PHA



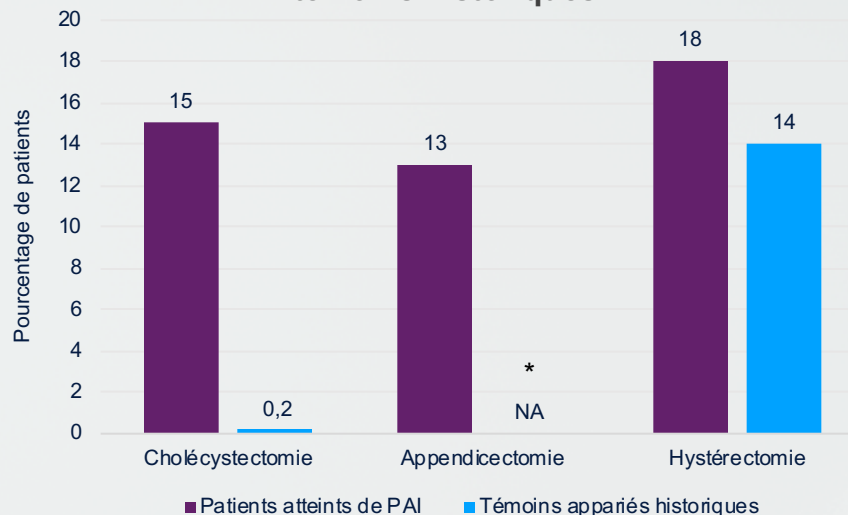
- D'après un examen rétrospectif des dossiers médicaux de 546 patients atteints de PHA soumis par 175 professionnels de santé (PS) des États-Unis, de l'UE, du Canada et du Japon
  - Les spécialistes étaient le plus souvent des gastro-entérologues, des neurologues et des hépatologues
- 26 % des patients atteints de PHA avaient d'abord reçu un diagnostic erroné, tandis que 31 % avaient reçu un diagnostic correct dès le début
  - 43 % des patients avaient des dossiers médicaux qui n'indiquaient pas clairement si la PHA avait été correctement diagnostiquée dès le début ou s'il y avait eu des erreurs de diagnostic avant.

Ko JJ *et al.* ACG 2018. Affiche.

## Les erreurs et retards de diagnostic peuvent donner lieu à de multiples hospitalisations et à des interventions chirurgicales inutiles

- Dans une étude observationnelle menée chez 108 patients atteints d'une PHA documentée provenant du Porphyria Consortium des États-Unis
  - 90 patients présentaient une porphyrie aiguë intermittente (PAI), la PHA la plus fréquente
  - Le diagnostic était retardé de 15 ans en moyenne
  - Parmi les patients qui ont signalé des antécédents d'hospitalisation, 55 % ont été hospitalisés 1 à 5 fois au cours de leur vie pour des crises
  - Beaucoup plus de patients atteints de PAI ont subi des cholécystectomies inutiles ( $p < 0,0001$ ) par rapport aux témoins appariés en âge et en sexe

Pourcentage de patients atteints de PAI subissant des interventions chirurgicales inutiles par rapport à des témoins historiques

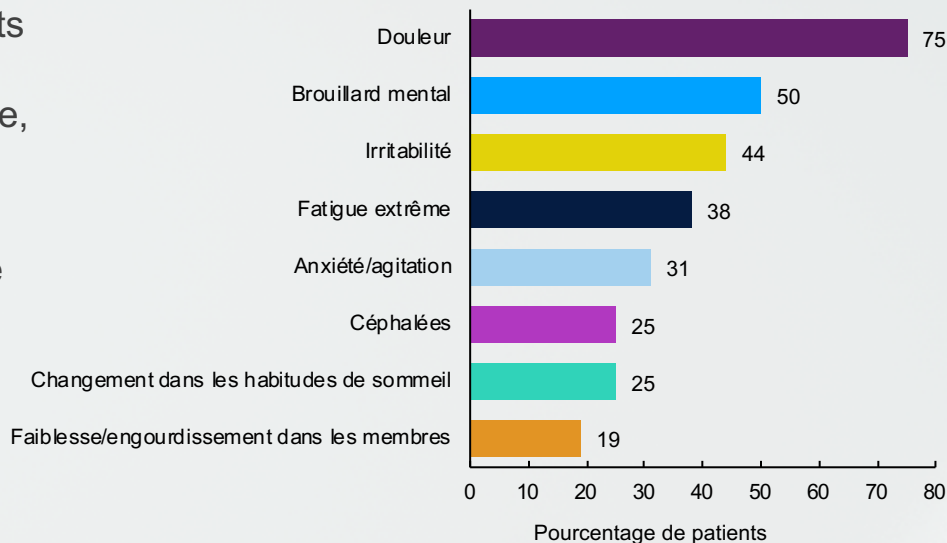


\* Données non rapportées.

## Les patients atteints de PHA peuvent présenter des symptômes prodromiques avant une crise

- Dans le cadre d'une étude longitudinale financée par des instituts nationaux de la santé (NIH) et portant sur 16 patients atteints de PHA génétiquement documentée, 15 patients ont présenté une PHA récurrente, définie comme  $\geq 4$  crises par an ayant nécessité un traitement
- Différents symptômes prodromiques ont été présentés par 100 % des patients au moins 24 heures avant une crise s'accompagnant de douleurs abdominales diffuses intenses

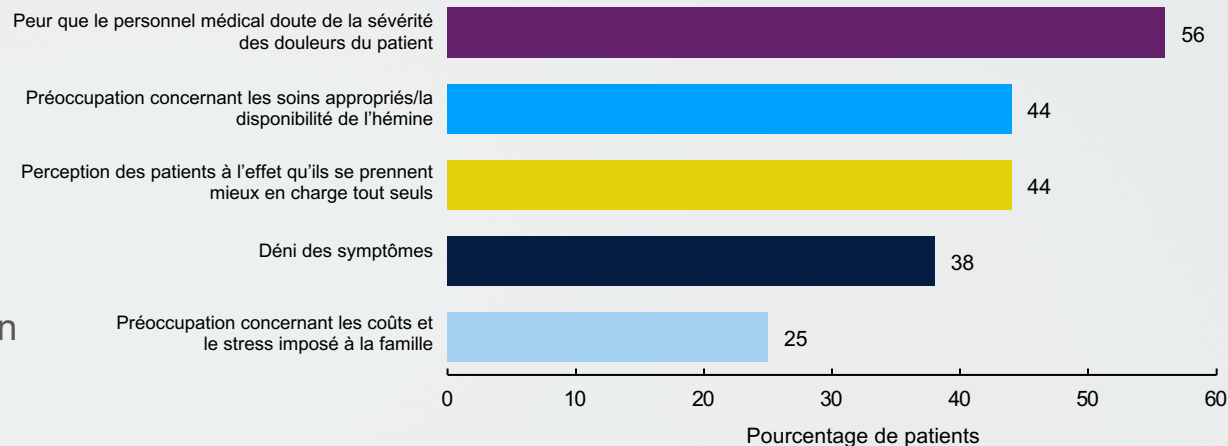
### Symptômes prodromiques les plus fréquents ( $\geq 19$ %) présentés par les patients dans l'essai parrainé par les NIH (N = 16)



## Les patients atteints de PHA présentant des symptômes peuvent différer leur visite à l'hôpital pour recevoir des soins médicaux

- Dans la même étude menée par les NIH, les patients atteints de PHA ont rapporté avoir différé la recherche d'un traitement médical malgré des symptômes prodromiques
- Les patients qui avaient accès à des spécialistes de la porphyrie et à des médecins compétents dans leur région pour leur prise en charge avaient des expériences de soins plus positives

### Principales raisons du retard constaté chez les patients dans la recherche d'un traitement médical malgré des symptômes prodromiques dans un essai mené par les NIH (N = 16)





# PAI symptomatique associée à une déficience chronique

## Contexte

- Étude rétrospective en population de 356 patients souffrant de PAI latente et manifeste/symptomatique sur 4 ans en Suède
  - Les patients atteints de PAI latente ont été définis comme porteurs de gènes sans antécédents de symptômes de PAI
  - Les patients atteints de PAI manifeste ont présenté des symptômes cliniques au cours d'une crise, 87 % d'entre eux ayant rapporté au moins 1 ou 2 symptômes en plus de douleurs abdominales
  - Une étude de suivi a évalué les congés d'invalidité/maladie à long terme dus à une PAI symptomatique (N = 133)
  - L'âge moyen pour recevoir une pension d'invalidité était de 45 ans (intervalle 21-61 ans)

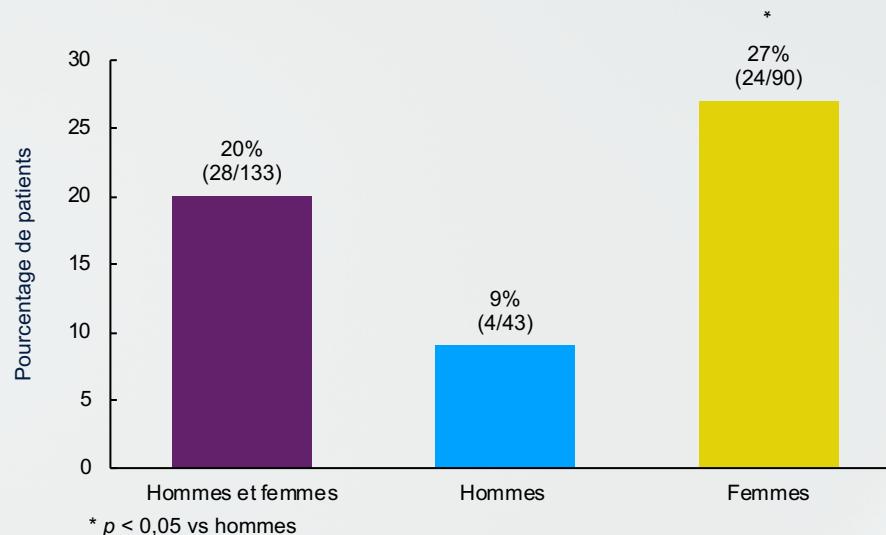
## Résultats

- 54 % des patients ayant eu un congé d'invalidité/maladie à long terme ont signalé > 10 crises
- 46 % ont signalé une déficience chronique
- Taux urinaires de PBG et d'ALA restés au-dessus de la limite supérieure de la normale de référence chez 79 % et 42 % des patients, respectivement

ALA = acide aminolévulinique; PBG = porphobilinogène

Bylesjö I *et al. Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612-618.

## Pourcentage de patients symptomatiques selon le sexe sollicitant un congé de maladie à long terme ou une prestation d'invalidité en raison d'une PAI (N = 133)



# Étude d'histoire naturelle EXPLORE : Les patients atteints de PHA présentant une diminution de la qualité de vie, même entre les crises

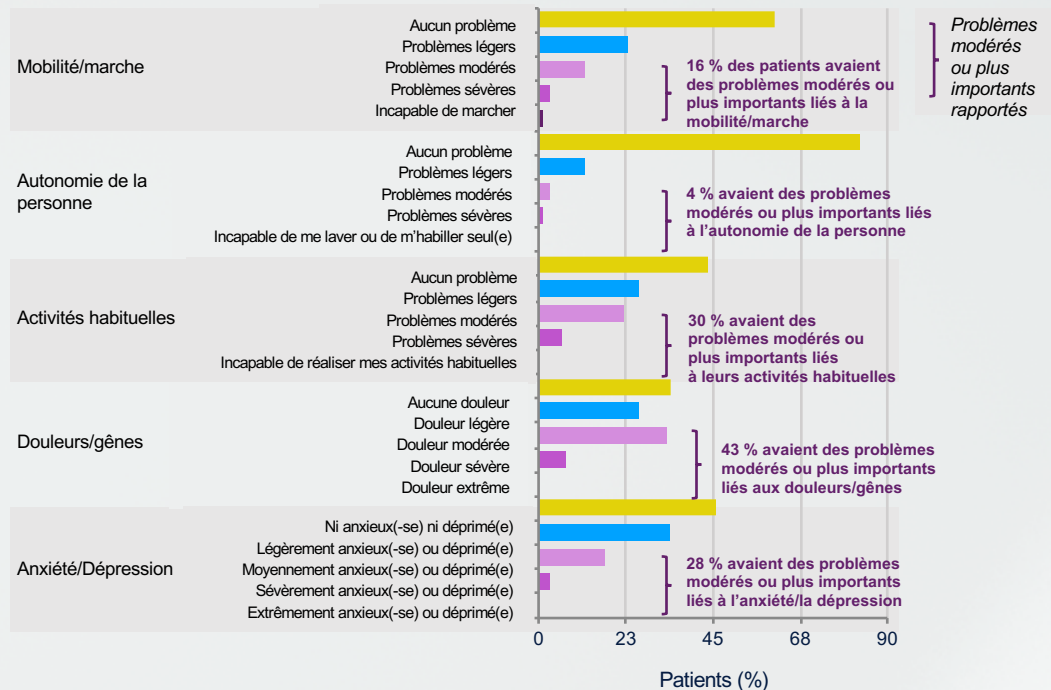
## Contexte

- Sous-étude fondée sur les résultats rapportés par 74 patients présentant des crises récurrentes, interrogés à l'aide de l'outil d'évaluation européen de la qualité de vie à 5 dimensions et 5 niveaux (EQ-5D-5L)<sup>1</sup>
  - Principaux critères d'admissibilité :  $\geq 3$  crises par an ou utilisation d'un traitement prophylactique

## Résultats

- Le score moyen sommaire de 0,80 obtenu au EQ-5D-5L correspondait à la diminution de la qualité de vie observée avec les maladies chroniques courantes<sup>1</sup>
  - Score moyen de 0,77 chez les patients atteints de colite ulcéreuse<sup>2</sup>
  - Score moyen de 0,79 chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)<sup>3</sup>

## Cotation des paramètres de la qualité de vie entre les crises par les personnes atteintes de PHA (N = 74)<sup>1</sup>



1. Gouya L *et al.* ICPP 2017. Présentation OC13. 2. Van Assche G *et al.* *Dig Liver Dis.* 2016;48:592-600. 3. Lin F-J *et al.* *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:1-12.

# Une étude monocentrique récente a démontré des symptômes de diminution de la qualité de vie et de trouble de stress post-traumatique chez les patients atteints de PAI

## Contexte

- 27 patientes en âge de procréer atteintes de PAI confirmée génétiquement, provenant de Chine continentale, ont été évaluées
  - Médiane de 1,7 crise au cours de l'année écoulée
  - Par rapport à 2 410 adultes chinois en bonne santé
- Outil d'évaluation de la qualité de vie : Questionnaire abrégé à 36 questions (SF-36, version chinoise)
- Évaluation des symptômes de trouble de stress post-traumatique (TSPT) : Échelle d'impact de l'événement – révisée (IES-R)

## Résultats

- Les patients atteints de PAI avaient des scores significativement plus faibles comparativement à ceux de la population générale pour 2 composantes du SF-36 : fonctionnement physique et santé mentale
- Les patients atteints de PAI avaient des scores significativement plus élevés sur l'IES-R ( $p < 0,001$ ), indiquant les symptômes de TSPT
  - Dans une évaluation qualitative, certains patients ont déclaré craindre les crises futures, et même les menstruations comme facteur déclenchant potentiel

Yang J *et al. Biomed Res Int.* 2018;2018:1-6.

Comparaison des scores de la sous-échelle SF-36 chez 27 femmes atteintes de PAI confirmée par rapport à des témoins en bonne santé historiques

| Échelle                 | Score chez les patients atteints de PAI* | Score normatif* (N = 2 410) | Valeur p |
|-------------------------|--|-----------------------------|----------|
| Fonctionnement physique | 85,74 ± 11,67                            | 91,83                       | 0,01     |
| Rôle physique           | 64,81 ± 57,74                            | 82,43                       | 0,13     |
| Douleur corporelle      | 77,96 ± 22,81                            | 83,98                       | 0,18     |
| Santé générale          | 51,67 ± 25,84                            | 55,98                       | 0,39     |
| Vitalité                | 57,96 ± 18,96                            | 60,27                       | 0,53     |
| Fonctionnement social   | 85,65 ± 23,44                            | 91,19                       | 0,23     |
| Rôle émotionnel         | 69,13 ± 54,64                            | 71,62                       | 0,81     |
| Santé mentale           | 65,19 ± 19,15                            | 72,79                       | 0,049    |

\* Les scores pour chaque catégorie vont de 0 à 100, où 100 représente le meilleur état de santé.

Reproduit avec l'autorisation de Yang J *et al. Biomed Res Int.* 2018;2018:1-6.

# Fardeau de la PHA en termes cliniques et sur le mode de vie

## Fardeau clinique de la maladie

- PHA : un groupe de maladies génétiques rares presque universellement associées à des crises aiguës s'accompagnant de douleurs abdominales diffuses intenses (douleurs neuroviscérales)<sup>1,2</sup>

## Difficultés liées au diagnostic

- Les patients sont souvent diagnostiqués à tort pour d'autres maladies plus courantes (26 % dans une étude récente) ou ne sont pas diagnostiqués<sup>3,4</sup>
- Le retard de diagnostic peut se solder par de multiples hospitalisations et des interventions chirurgicales inutiles<sup>4</sup>

## Fardeau de la maladie sur le mode de vie

- Les patients atteints de PHA peuvent porter un lourd fardeau lié à la maladie, qui limite l'employabilité, le fonctionnement quotidien et la qualité de vie<sup>5-8</sup>

1. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 2. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26. 3. Ko JJ *et al*. ACG 2018. Affiche. 4. Bonkovsky HL *et al*. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Naik H *et al*. *Mol Genet Metab*. 2016;119:278-283. 6. Simon A *et al*. *Patient*. 2018;11:527-537. 7. Bylesjö I *et al*. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:612-618. 8. Gouya L *et al*. ICPP 2017. Présentation.