

MODULE **04**

# Impact de la maladie sur la qualité de vie des patients atteints de porphyrie hépatique aiguë



# La PHA a un impact néfaste considérable sur la qualité de vie

Les différents aspects de la PHA ayant des effets négatifs sur la vie des patients :

- Symptômes invalidants<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>
- La vie quotidienne des patients est bouleversée par l'impact négatif d'une invalidité accrue et d'une baisse de l'emploi<sup>2-5</sup>
  - 20 % à 63 % de chômage selon des études récentes

“ Mes nausées sont incontrôlables. Et 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. Poster.

# Les patients atteints de PHA présentent une atteinte multisystémique



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

### Neurologiques

- Crises convulsives
- Confusion
- Insomnie

### Psychiatriques

- Troubles de l'humeur (anxiété, dépression)



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

### Neurologiques

- Douleurs neuropathiques dans les membres
- Perte sensorielle
- Faiblesse musculaire
- Fatigue

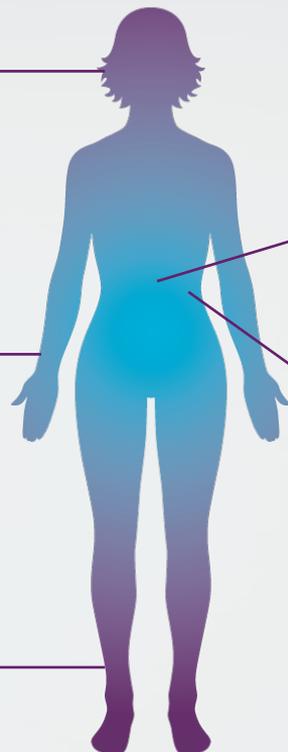
### Respiratoires

- 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>

### Gastro-intestinales

- Douleurs abdominales sévères et diffuses, nausées, vomissements, constipation, diarrhée

### Cardiovasculaires

- Hypertension
- Tachycardie



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

- Hyponatrémie
- Urines foncées, rougeâtres

CH=coproporphyrémie 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

## Méthodes

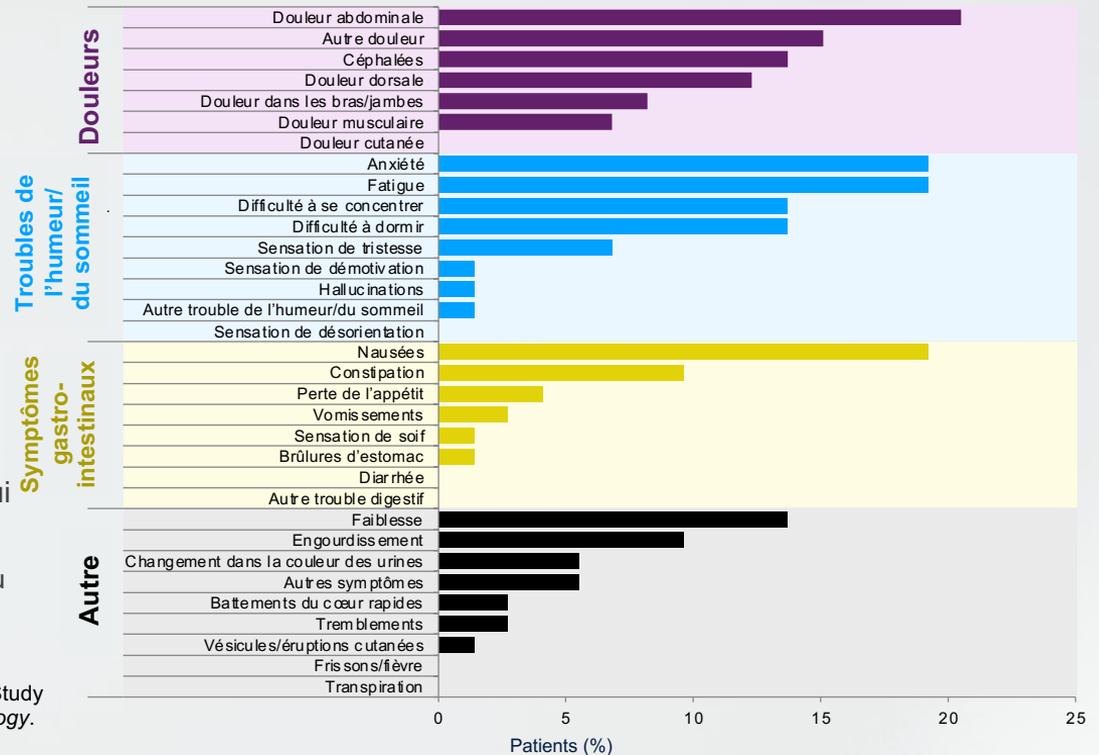
- Étude EXPLORE : une étude d'histoire naturelle observationnelle, internationale, prospective menée auprès de 112 personnes vivant avec des crises récurrentes de la PHA
- Principaux critères d'admissibilité
  - $\geq 3$  crises par an ou utilisation d'un traitement prophylactique

## Résultats

- **65 %** des patients rapportaient des **symptômes chroniques en dehors des crises**
- **46 %** des patients rapportaient des **symptômes** qui se manifestent **quotidiennement**
  - Certains de ces patients ont été traités par hémine ou ont reçu une prophylaxie par opioïdes

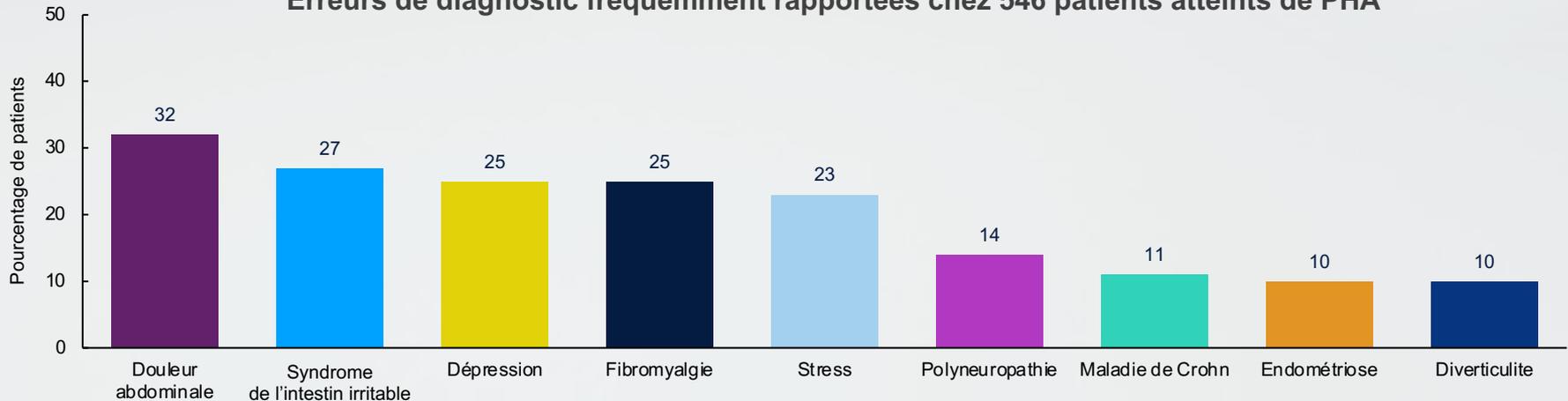
Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558

Symptômes chroniques présentés entre les crises de la PHA



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

Erreurs de diagnostic fréquemment rapportées chez 546 patients atteints de PHA



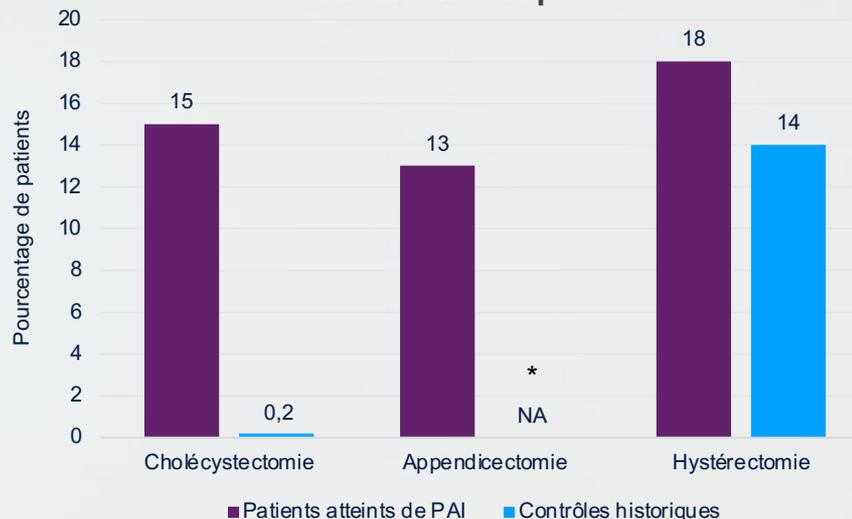
- D'après un examen rétrospectif des dossiers médicaux de 546 patients atteints de PHA soumis par 175 professionnels de santé (PS) des États-Unis, de l'UE, du Canada et du Japon
  - Les spécialistes étaient le plus souvent des gastro-entérologues, des neurologues et des hépatologues
- 26 % des patients 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. Poster.

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

- Dans une étude observationnelle menée chez 108 patients atteints d'une PHA documentée aux Etats-Unis
  - 90 patients présentaient une porphyrie aiguë intermittente (PAI), la PHA la plus fréquente
  - Le diagnostic était retardé parfois jusqu'à 15 ans
  - 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 à des populations témoins similaire en âge et en sexe

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

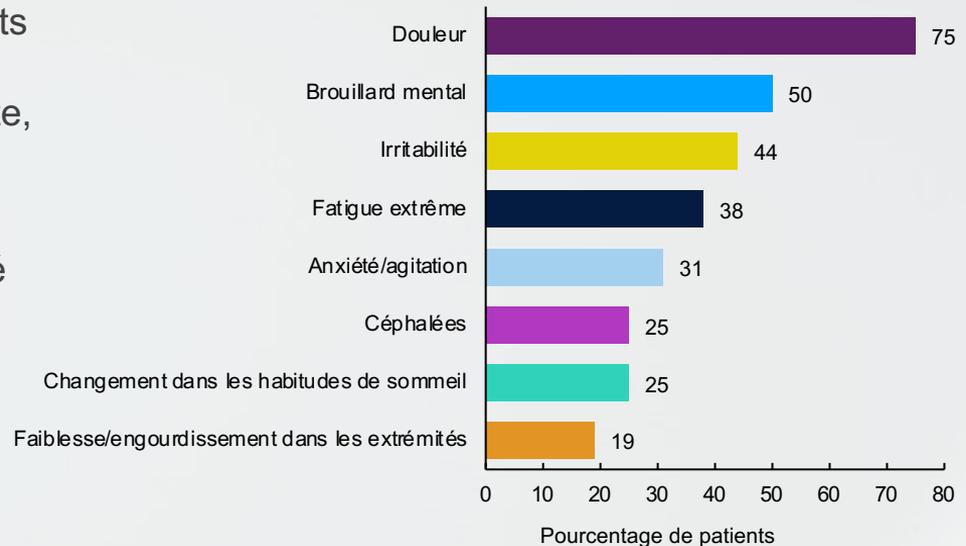


\*Données non rapportées.

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

- Dans le cadre d'une étude longitudinale financée par les instituts américains 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)

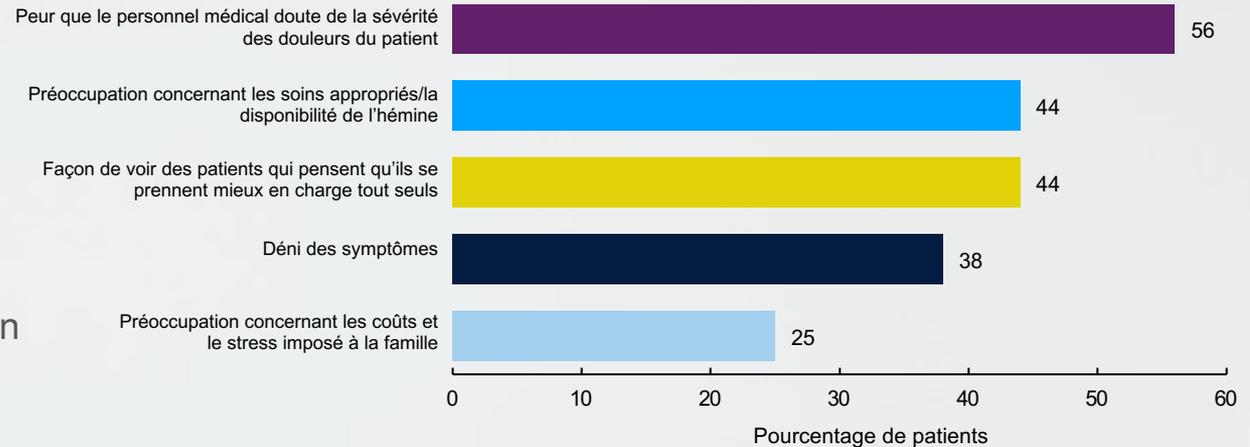


Naik H et al. *Mol Genet Metab.* 2016;119:278-283.

# 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)



Naik H et al. *Mol Genet Metab.* 2016;119:278-283.

# PAI symptomatique associée à un état de dégradation chronique

## Contexte

- Étude rétrospective en population de 356 patients souffrant de PAI asymptomatique et symptomatique sur 4 ans en Suède
  - Les patients atteints de PAI asymptomatique ont été définis comme porteurs de gènes sans antécédents de symptômes de PAI
  - Les patients atteints de PAI symptomatique 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)

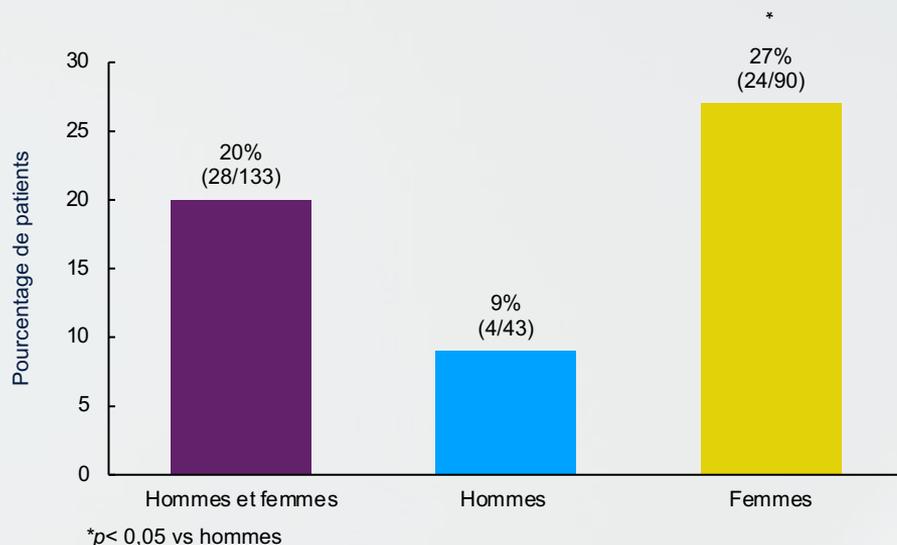
## Résultats

- 54 % des patients avec un congé d'invalidité/maladie à long terme ont signalé > 10 crises
- 46 % ont signalé une atteinte chronique
- Les taux urinaires d'ALA et PBG sont restés au-dessus de la limite supérieure normale de référence chez 42 % et 79 % 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 pension 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

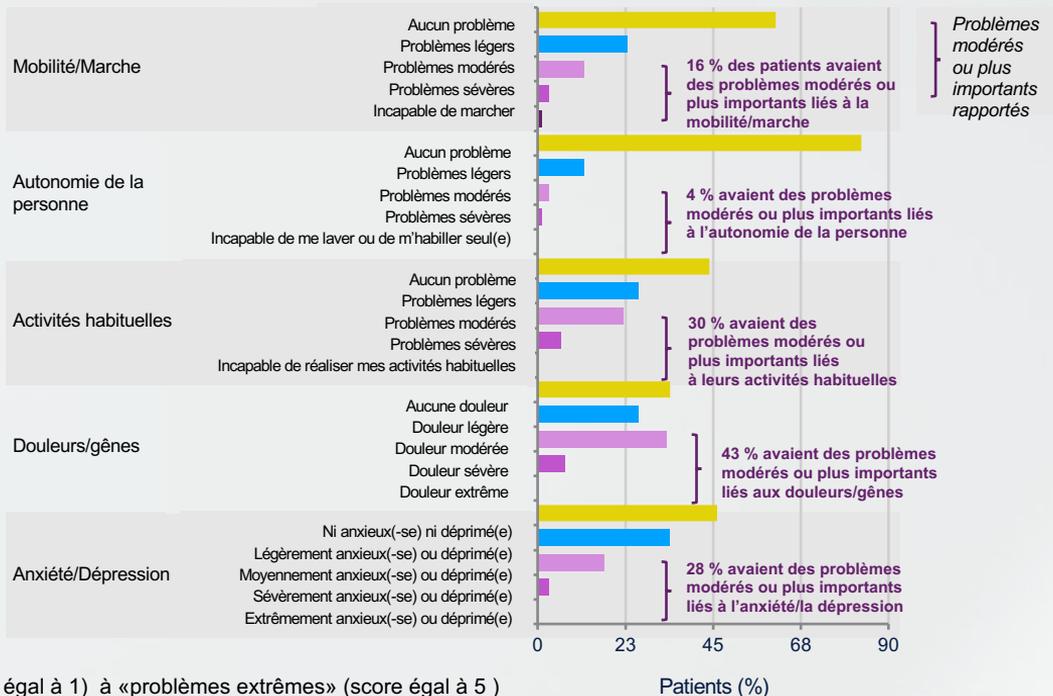
- Le score moyen résumé de 0,80 pour EQ-5D-5L était similaire à celui d'une diminution de la qualité de vie observée avec les maladies chroniques courantes<sup>1</sup>
  - Score moyen de 0,77 chez les patients atteints de rectocolite hémorragique<sup>2</sup>
  - Score moyen de 0,79 chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)<sup>3</sup>

\*L'EQ-5D-5L comprend 5 dimensions.

Chaque dimension comporte 5 niveaux allant d'«aucun problème» (score égal à 1) à «problèmes extrêmes» (score égal à 5)

1. Gouya L et al. *ICPP* 2017. Presentation 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.

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



# Une étude chinoise récente a démontré des scores 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 items : Short Form-36 (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 comparés à ceux de la population générale sur 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 par rapport à des témoins en bonne santé

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.

# L'impact de la PHA sur le plan clinique et sur la qualité de vie

## Manifestations cliniques 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 du 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 de multiples hospitalisations et des interventions chirurgicales inutiles<sup>4</sup>

## L'impact de la maladie sur la qualité de vie

- Les patients atteints de PHA doivent supporter un lourd fardeau lié à la maladie, qui limite l'emploi, 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. Poster. 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. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrin with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558.