

Prévalence de la porphyrie hépatique aiguë en population française : premiers résultats de l'étude prospective PrevPHA

R. Jaussaud¹, P. Mercié², L. Alric³, I. Bertchansky⁴, C. Douillard⁵, A. Bigot⁶, E. Noel⁷, B. Bonnotte⁸, A. Hot⁹, A. Poulet¹⁰, B. Bienvenu¹¹, C. Lepart¹², P. Cacoub¹³

¹Médecine interne, maladies infectieuses et immunologie clinique, Hôpital Robert Debré, Reims, ²Médecine interne et immunologie clinique, Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, ³Médecine Interne et immunologie clinique, Hôpital Rangueil, CHU Toulouse, ⁴Médecine interne et addictologie, Hôpital Saint Eloi, CHU Montpellier, ⁵Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, Hôpital Huriez, CHU Lille, ⁶Médecine Interne, CHRU Tours, ⁷Médecine interne, CHU Strasbourg, Strasbourg, ⁸Médecine interne et immunologie clinique, CHU Dijon, ⁹Médecine interne, Hôpital Edouard Herriot, Hospices civils de Lyon, ¹⁰Médecine interne, Hôpital Saint Joseph, Marseille, ¹¹Médecine interne, Hôpital National des 15-20, Paris, ¹²Médecine interne et immunologie clinique, CHU Rennes, ¹³Médecine interne et immunologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Introduction

La porphyrie hépatique aiguë (PHA) est une maladie génétique rare due à un déficit d'une des enzymes de la chaîne de biosynthèse de l'hème. Elle est caractérisée par des crises neuro-viscérales aiguës comprenant de violentes douleurs abdominales, des signes dysautonomiques et neurologiques centraux et périphériques sensitivomoteurs. Cette maladie reste sous-diagnostiquée. Identifier une PHA est donc un enjeu majeur pour une prise en charge précoce et adaptée des patients.^{1,2,3,4,5}

L'objectif principal était de déterminer la proportion de patients souffrant de PHA au sein d'une population de 150 patients issus de consultations de gastroentérologues, urgentistes, neurologues, gynécologues, internistes ou autres spécialistes, orientés vers un interniste référent devant un tableau clinique évocateur et un premier bilan étiologique négatif. **L'objectif secondaire** était de définir et caractériser le profil des patients selon la symptomatologie d'entrée.

Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude observationnelle, multicentrique et ambispective. 160 patients provenant de 13 centres hospitaliers français ont été inclus dans l'étude entre septembre 2021 et décembre 2023.

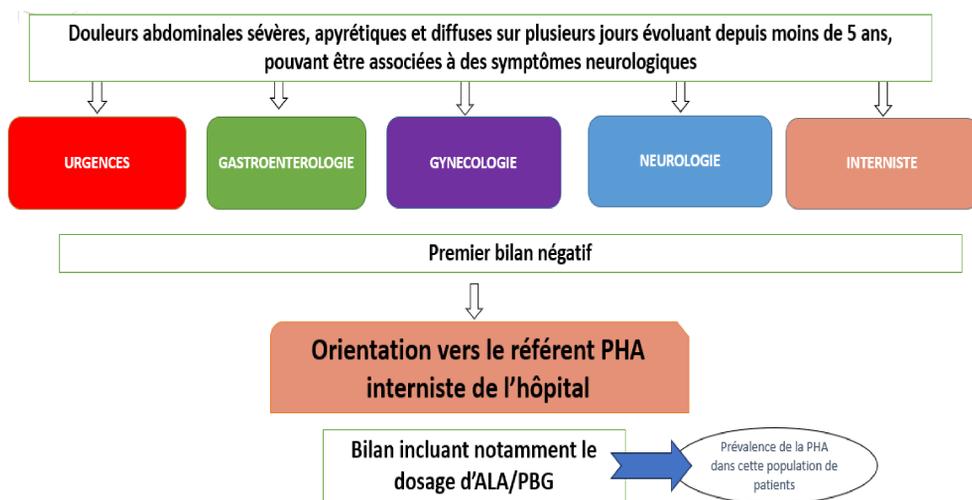
Critères d'inclusion : homme ou femme de 18 à 60 ans, présentant des douleurs abdominales sévères, apyrétiques et diffuses sur plusieurs jours, évoluant depuis moins de 5 ans, associées à au moins un des symptômes neurologiques suivants : (i) périphériques (diminution de la force motrice, douleurs dans les membres), (ii) dysautonomiques (tachycardie, nausées, vomissements, constipation) et ayant eu un 1er bilan étiologique négatif.

Le diagnostic de la PHA reposait sur le dosage urinaire des précurseurs neurotoxiques de l'hème : acide delta-aminolévulinique (ALA) et porphobilinogène (PBG). Un patient était considéré comme souffrant de PHA (PHA+) si : ALA \geq 3 μ mol/mmol Créatinine et/ou PBG \geq 1 μ mol/mmol Créatinine. Dans tous les autres cas, le patient a été considéré comme ne souffrant pas de PHA (PHA-).

Critères d'inclusion

- Homme ou femme de 18 ans à 60 ans
- Présentant des douleurs abdominales sévères, apyrétiques et diffuses sur plusieurs jours évoluant depuis moins de 5 ans
- Avec au moins un symptôme parmi les suivants :
 - Symptômes neurologiques périphériques : diminution de la force motrice et douleurs dans les membres (racines des cuisses), etc.
 - Symptômes neurologiques centraux : psychiatriques (dépression, anxiété, insomnie), troubles de la conscience, etc.
 - Symptômes neurologiques autonomes : tachycardie, nausées, vomissements, constipation, etc.
- Avec un premier bilan étiologique négatif demandé par un médecin urgentiste, gastroentérologue, gynécologue, neurologue, interniste ou autres médecins.

Figure 1 : Modalités de recrutement



Résultats

Parmi les 152 patients inclus dans l'analyse, 9 (5,9%) patients ont été diagnostiqués PHA+. Toutes étaient des femmes d'âge moyen de 34.3 ans et ont été adressées par un neurologue (2), un interniste (2), un urgentiste (1), un gastroentérologue (1), un gynécologue (1) ou un autre praticien (1). Un tiers des patients PHA+ avait une histoire familiale de PHA. Les facteurs déclenchant les crises étaient le stress (6), les cycles menstruels (4), les médicaments (4), les infections (1), l'alcool (1) ou le tabac (1). Le délai moyen entre l'inclusion et la première douleur abdominale sévère, apyrétique et diffuse était de 28,4 mois. Huit patients présentaient une dysautonomie (nausée, vomissement, constipation et/ou tachycardie), 5 patients présentaient des symptômes neurologiques périphériques et 6 patients avaient des symptômes neurologiques centraux (principalement troubles psychiatriques et anxiété).

Figure 2 : distribution des patients PHA+ et PHA-

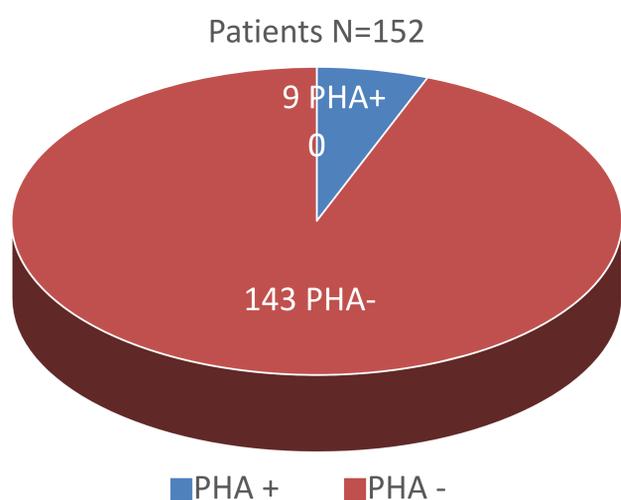
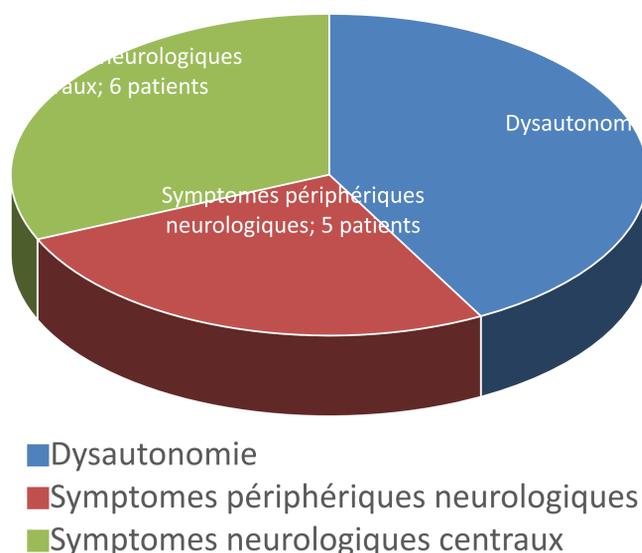


Figure 3 : Symptômes des patients PHA+ ; N=9



Conclusion

Cette étude a déterminé une prévalence de 5.9% de PHA chez des patients devant un tableau clinique évocateur en France. Elle confirme le symptôme principal de la PHA incluant les douleurs abdominales sévères, apyrétiques et diffuses évoluant sur plusieurs jours, associées à des symptômes neurologiques.

1. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. Am J Med. 2014;127(12):1233-1241. 2. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Ann Intern Med. 2005;142(6):439-450. 3. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. N Engl J Med. 2017;377(9):862-872. 4. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al; for the Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Hepatology. 2017;66(4):1314-1322. 5. Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al. [Publié en ligne le 12 septembre 2019]. Hepatology. doi: 10.1002/hep.30936.

