

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2013

N° 201

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DES de Dermatologie et Vénérologie**

par Sylvie CAUSSÉ

née le 26 septembre 1984 à Toulouse

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2013

**LA PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE :
ENQUETE NATIONALE
ET INFLUENCE DE L'EXPOSITION SOLAIRE**

Président: Monsieur le Professeur Jean-François STALDER

Directeur de thèse: Monsieur le Docteur Sébastien BARBAROT

Je remercie respectueusement,

le Président du Jury,

Monsieur le Professeur Jean-François STALDER,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Merci pour votre enseignement de la dermatologie.

les Membres du Jury,

Madame le Professeur Brigitte DRÉNO,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Merci pour votre enseignement de la dermatologie.

Monsieur le Professeur Jean-Charles DEYBACH,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Merci pour votre accueil au sein du Centre Français de Porphyries, votre aide et votre disponibilité.

Monsieur le Docteur Sébastien BARBAROT,

Merci de m'avoir orienté et encadré dans ce travail.

Merci pour ta disponibilité et ton enseignement de la dermatologie.

Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de ma grande estime.

Monsieur le Docteur Hervé DUTARTRE,

Merci pour votre aide à la conception et réalisation de ce travail.

Merci de m'avoir fait partager votre expérience des photo-dermatoses.

Trouvez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je remercie chaleureusement,

Dr NGUYEN,

Merci pour la réalisation de l'analyse statistique.

Emeline RAFFRAY,

Merci pour la réalisation de l'analyse statistique (chinoise), pour ta disponibilité et tes explications.

L'ensemble de l'équipe du Centre Français des Porphyries pour leur accueil et leur disponibilité.

Mme PITHON du centre Météo France de Toulouse,

Merci pour votre aide précieuse, votre gentillesse et votre disponibilité (ce n'était pas une mince affaire...).

Mr LE GALLIC du centre régional de Météo France de Rennes,

Merci pour votre aide précieuse.

Mes charmants relecteurs : Maman, Laurent, Marie, Mathilde, Pauline.

Et bien sûr, tous ceux et celles qui m'ont transmis leur savoir et leur passion de la dermatologie et de la médecine:

à Nantes : Hélène, Claire, Cécile, Muriel, Mélanie, Anabelle, Lucie, Gaëlle, Morgan, Carole...

et au Mans : Nathalie, Hervé, Mr Celerier, Corina, Marion,

Merci de m'avoir tant appris.

Recevez ici toute ma reconnaissance et ma sympathie.

Serment médical :

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....p10

1 Contexte actuel.....p10

1.1 Physiopathologie.....p11

1.2 Clinique.....p13

1.3 Diagnostic, diagnostics différentiels et prise en charge..... p15

2 Objectif de l'étudep16

MÉTHODE.....p17

1 Type d'étude.....p17

2 Inclusion.....p17

3 Recueil de données.....p18

3.1 Enquête patient.....p18

3.1.1 Modalités de recueil de données.....p18

3.1.2 Étude préliminaire.....p18

3.1.3 Données du questionnaire.....p18

3.2 Données météorologiques.....p19

3.2.1 Définitions.....p19

3.2.2 Méthode.....p20

4 Analyses statistiques.....p20

RÉSULTATS.....p21

1 Analyse descriptive.....p21

1.1 Schéma de l'étude.....p21

1.2 Caractéristiques démographiques de la population.....p22

1.3 Manifestations cliniques.....p23

1.3.1 Âge déclaré du début des symptômes, du diagnostic et délai diagnostique.....p23

1.3.2 Symptômes lors des crises.....	p24
1.3.3 Évaluation de la douleur lors des crises.....	p25
1.3.4 Localisation des symptômes lors des crises.....	p26
1.3.5 Aspect de la peau lors des crises.....	p27
1.3.6 Symptômes extra-cutanés présents lors des crises.....	p28
1.3.7 Durée des crises.....	p29
1.3.8 Modifications chroniques de la peau et des ongles.....	p30
1.3.9 Facteurs modifiant les crises.....	p31
1.3.9.1 Facteurs généraux.....	p31
1.3.9.2 Facteurs climatiques.....	p32
1.3.9.3 Facteurs hormonaux.....	p33
1.3.10 Influence solaire sur les crises.....	p34
1.3.10.1 Durée et délai.....	p34
1.3.10.2 Phénomène de tolérance solaire et phénomène « d’amorçage ».....	p34
1.3.10.3 Voyages.....	p35
1.4 Maladies associées.....	p36
1.5 Photo-protection - Traitement.....	p36
1.5.1 Photo-protection.....	p36
1.5.1.1 Utilisation des vêtements.....	p36
1.5.1.2 Utilisation des produits de protection solaire.....	p37
1.5.1.3 Utilisation des cabines solaires.....	p38
1.5.1.4 Caroténoïdes.....	p38
1.5.2 Traitement de la crise.....	p39
1.5.2.1 Traitements non médicamenteux.....	p39
1.5.2.2 Traitements médicamenteux.....	p40
1.6 Suivi - Coût - Affection longue durée.....	p41
1.6.1 Suivi médical.....	p41
1.6.2 Coût.....	p42
1.6.3 Affection longue durée.....	p42
1.7 Qualité de vie.....	p42
1.7.1 Vie quotidienne.....	p42
1.7.2 DLQI /CDLQI.....	p42

<u>2 Analyse comparative</u>	p43
2.1 Délai diagnostique.....	p43
2.2 Âge.....	p43
2.3 Sexe.....	p43
2.4 Douleur.....	p44
2.5 Facteurs aggravants.....	p44
2.6 Influence solaire.....	p44
2.6.1 Durée d’insolation.....	p44
2.6.2 Rayonnement global.....	p44
<u>3 Synthèse des résultats</u>	p46
3.1 Population.....	p46
3.2 Manifestations cliniques, prise en charge, retentissement de la PPE.....	p46
3.3 Influence de l’exposition solaire dans la PPE.....	p47
 DISCUSSION	 p48
 <u>1 Résultats principaux</u>	 p48
<u>2 Validité de l’étude</u>	p49
2.1 Biais de sélection.....	p49
2.2 Biais de mesure.....	p49
2.3 Biais d’analyse : facteur de confusion.....	p50
2.4 Comparaison méthodologique avec la littérature.....	p51
<u>3 Critiques des résultats et comparaison avec la littérature</u>	p52
3.1 Polymorphisme clinique.....	p52
3.2 Âge de début des symptômes.....	p53
3.3 Délai diagnostique.....	p54
3.4 Facteurs modifiant les crises.....	p55
3.4.1 Facteurs généraux.....	p55
3.4.2 Facteurs hormonaux.....	p56
3.5 Influence solaire.....	p57
3.5.1 Tolérance solaire.....	p57
3.5.2 Phénomène « d’amorçage »	p59
3.6 Photo-protection - Traitement.....	p59

3.6.1 Vêtements.....	p59
3.6.2 Produits de protection solaire.....	p60
3.6.3 Caroténoïdes.....	p61
3.7 Suivi - Coût - Affection longue durée.....	p62
3.7.1 Suivi.....	p62
3.7.2 Coût.....	p62
3.7.3 Affection longue durée.....	p62
3.8 Qualité de vie.....	p63
<u>4 Perspectives.....</u>	p65
4.1 Formation des soignants.....	p65
4.2 Soutien informationnel, suivis clinique, biologique et psychologique des patients : éducation thérapeutique.....	p65
4.3 Perspective d'une échelle de qualité de vie pour les photo-dermatoses.....	p66
4.4 Perspective d'évaluation des facteurs externes influençant la PPE.....	p66
4.5 Influence solaire et message.....	p67
 CONCLUSION.....	 p68
 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	 p69
 Liste des abréviations.....	 p76
 ANNEXES.....	 p77
Annexe 1 : Questionnaire.....	p77
Annexe 2 : Lettre explicative de l'étude.....	p85
Annexe 3 : Extraits de documents techniques, source Météo France.....	p86
 RÉSUMÉ.....	 p90

INTRODUCTION

1 Contexte actuel

La protoporphyrie érythroïdétique (PPE), est une maladie métabolique génétique rare, appartenant au groupe des porphyries (Figure 1)[1–5].

Elle a été individualisée en 1961 par Magnus et al [6]. Sa prévalence exacte n'est pas connue, mais les dernières études européennes rapportaient une prévalence de 1 /143 000 en Angleterre [7] et 1 /180 000 en Suède [8].

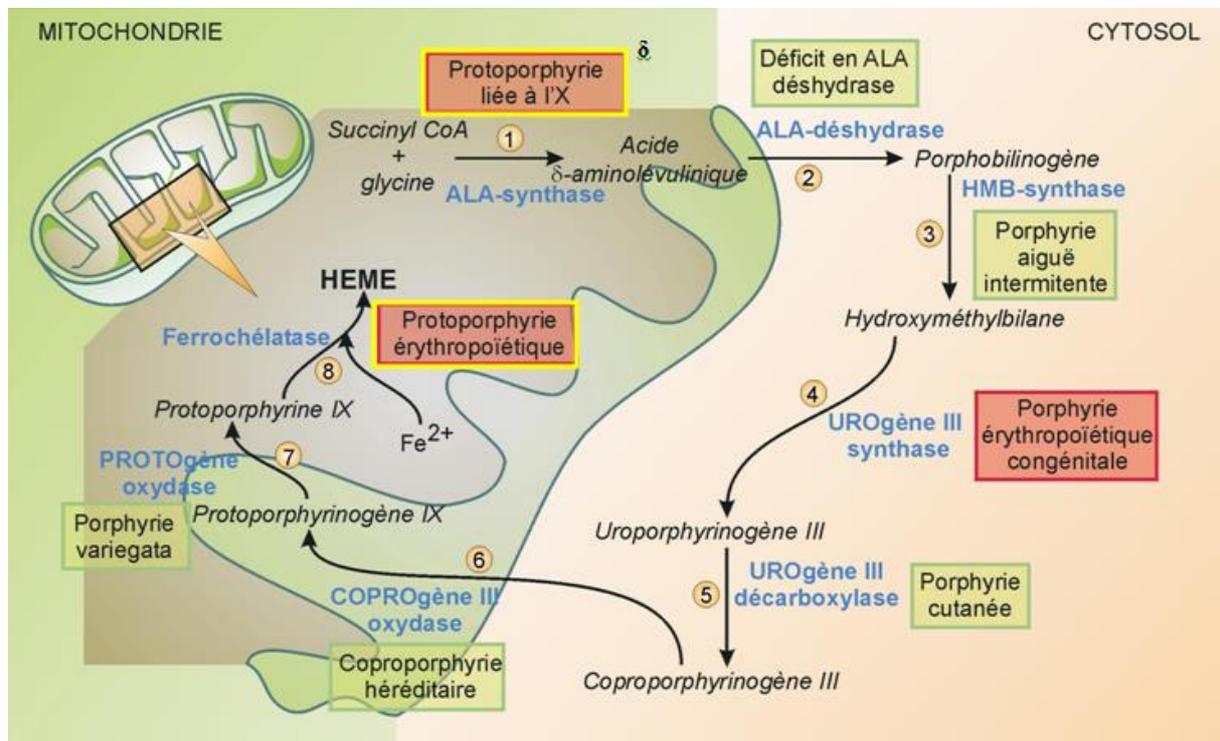


Figure 1. Voies de biosynthèse de l'hème et porphyries [9]

δ la protoporphyrie liée à l'X fait partie de la protoporphyrie érythroïdétique

1.1 Physiopathologie

La PPE est liée à l'accumulation de protoporphyrines dans les hématies, le sang, les hépatocytes et les fibroblastes [9].

Dans la peau, sous l'action des ultra-violetts (UV) A et de la lumière visible, les protoporphyrines libèrent des radicaux libres toxiques pour les tissus, responsables des symptômes.

Dans le système hépatique, il existe une accumulation de protoporphyrines dans les hépatocytes et les canaux biliaires (à l'origine de calculs biliaires). L'atteinte hépatique est présente dans 5 à 10% des cas [3]. Elle détermine la gravité de la PPE, car il existe un risque d'évolution vers la cirrhose.

Deux principaux mécanismes physiopathologiques sont possibles [9].

* Pour plus de 94% des patients, cette accumulation de protoporphyrines est directement liée à la diminution de l'activité de la ferrochélatase (FECH). La ferrochélatase est une enzyme intervenant dans la dernière étape de la formation de l'hème au niveau de la moelle osseuse, en catalysant la chélation du fer ferreux par la protoporphyrine IX (Figures 1 et 1a).

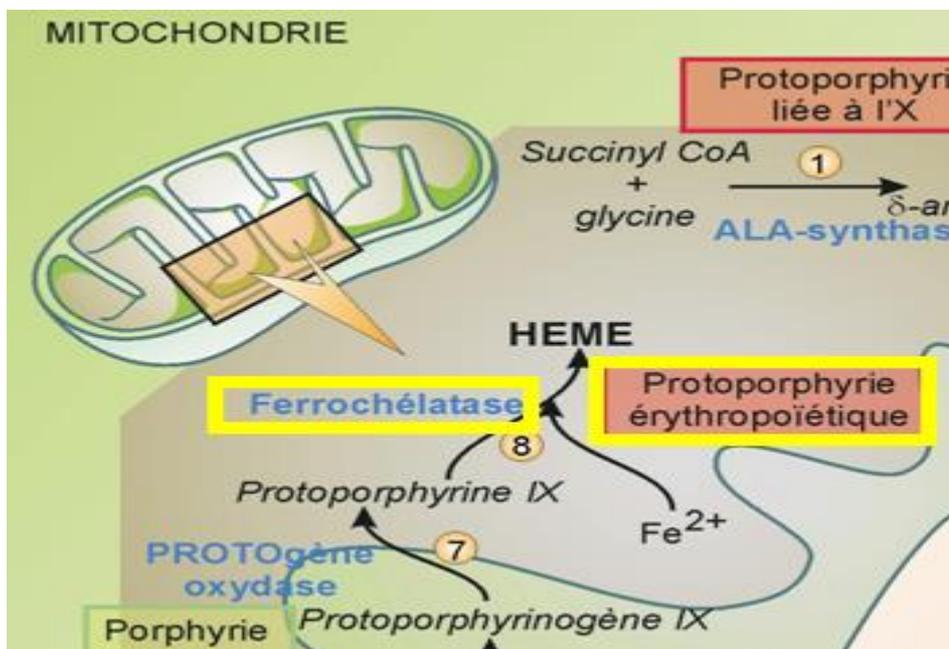


Figure 1a. Implication de la ferrochélatase dans la PPE [9]

L'activité de la ferrochélatase est régulée par le gène *FECH*, situé sur le bras long du chromosome 18. La maladie se déclare lorsqu'il existe une réduction de l'activité de la ferrochélatase, à un niveau compris entre 10% et 30% de la valeur normale.

Ceci se produit lorsqu'il existe :

- soit la mutation d'un seul allèle associée à la présence d'un allèle hypomorphe : IVS3-48C [10]. La transmission est alors autosomique pseudo-dominante (plus de 90% des cas).
- soit une mutation des 2 allèles. La transmission est alors autosomique récessive (environ 4% des cas).

L'allèle hypomorphe est présent dans 10% de la population caucasienne, responsable de la pénétrance variable de la maladie [10,11]. Plus de 130 mutations différentes du gène *FECH* ont été identifiées [8,9,12–14].

* Pour environ 4% des patients, l'activité de la ferrochélatase est normale. L'accumulation de protoporphyrines résulte alors de l'augmentation dans la moelle de l'activité de l'acide δ -aminolévulinique synthase (ALAS), produit du gène *ALAS2* transmis par l'X (mode dominant lié à l'X), spécifique du tissu érythroïde (Figures 1 et 1b) [15].

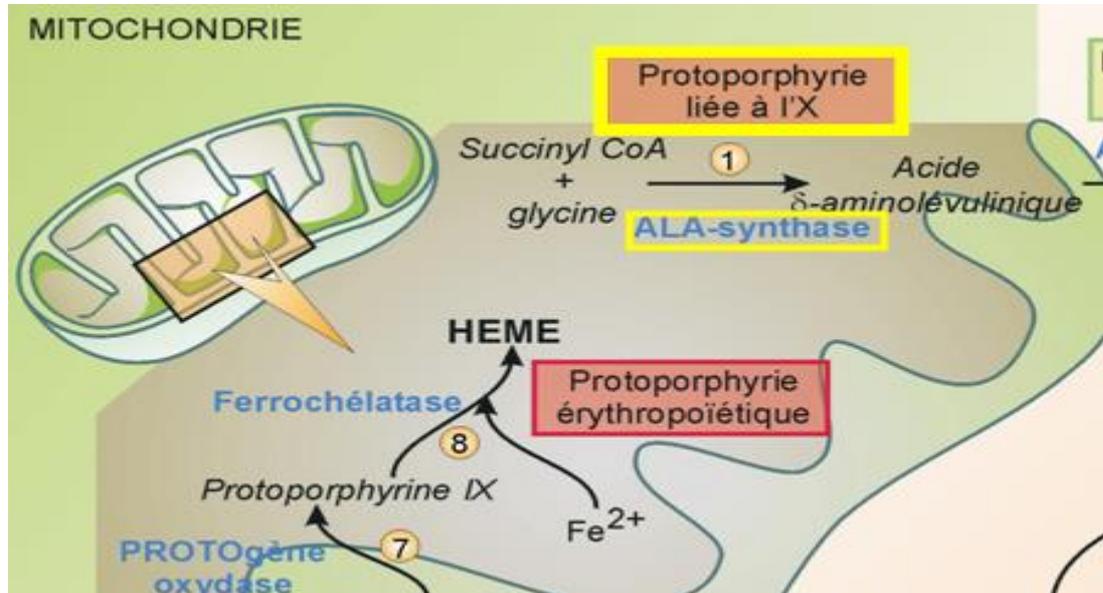


Figure 1b. Implication de l'acide δ -aminolévulinique synthase dans la PPE [9]

* Enfin, de rares patients développent une PPE liée à des mutations somatiques acquises du gène *FECH*, notamment lors de myélodysplasies ou de syndromes myéloprolifératifs [16–19].

1.2 Clinique

La photosensibilité est la caractéristique principale.

La maladie se déclare le plus souvent dans la petite enfance, parfois dans un contexte familial. Elle évolue par crises, lors des expositions solaires, notamment pendant la saison estivale.

Il peut s'agir d'un simple érythème des zones photo-exposées, associé à une sensation de brûlure et une forte douleur. Les lésions peuvent être plus sévères avec présence d'œdème, de purpura, de vésicules ou de bulles (Figures 2a et b). Parfois aucune lésion cutanée n'est constatée. Une atteinte chronique est possible (épaississement, rides, cicatrices...) (Figures 3a et b).

Ces lésions apparaissent quelques minutes à plusieurs heures après l'exposition solaire, sur les zones découvertes.

Une altération de l'état général avec fièvre, arthralgies, myalgies, céphalées et insomnie peut survenir chez les patients lors des crises.



Figure 2a et b. Atteinte cutanée aiguë dans la PPE [2]



Figure 3a et b. Atteinte cutanée chronique dans la PPE [2]

1.3 Diagnostic, diagnostics différentiels, prise en charge

L'association de manifestations cliniques typiques et du dosage positif des protoporphyrines érythrocytaires plasmatiques, sans anomalie des porphyries urinaires, permet le diagnostic. La mise en évidence de la réduction de l'activité de la ferrochélatase dans le sérum, ainsi que la mise en évidence d'une mutation du gène *FECH* ou du gène *ALAS2* (par biologie moléculaire), confirment définitivement le diagnostic.

Le centre français des porphyries (CFP) est le seul centre de référence des porphyries en France et est le principal centre de diagnostic biologique de la PPE. D'autres rares centres effectuent également les dosages des protoporphyrines érythrocytaires.

La présentation clinique peut parfois faire discuter d'autres entités, notamment les autres porphyries (dont la maladie de Günther : porphyrie érythrocytaire congénitale), les réactions photo-toxiques, l'hydroa vaccininiforme, les lucites, l'urticaire solaire et le lupus systémique.

Les modalités thérapeutiques sont diverses (photo-protection, caroténoïdes de synthèse et antalgiques) mais leur efficacité reste limitée.

Le retentissement sur la qualité de vie est important [7,20].

Lorsqu'il existe une atteinte hépatique grave, une transplantation hépatique associée à une greffe de moelle peut se discuter [21–23].

Récemment, un essai thérapeutique évaluant l'efficacité dans la PPE, d'un nouveau médicament, l'afamélanotide (Scenesse®), a été réalisé. Ce médicament élaboré par le laboratoire Clinuvel, est un implant sous-cutané résorbable d'afamélanotide. L'afamélanotide est un peptide linéaire qui active la synthèse d'eumélanine, pigment foncé de la peau, assurant un rôle de photo-protection [24]. Les premiers résultats de cet essai seraient favorables (données non publiées) ; une demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe est en cours.

Dans l'avenir, le traitement de la protoporphyrine érythropoïétique pourrait reposer sur la thérapie génique [25–27].

2 Objectif de l'étude

La PPE est une maladie méconnue, associée à un retard diagnostique fréquent, délétère pour le patient.

Dans la littérature, la plupart des études ont un faible effectif, ou ne concernent qu'un aspect spécifique de la maladie [28,29]. De plus, à l'exception de deux études récentes [7,8] et d'études anciennes, il y a peu de données sur le spectre clinique de la PPE. Enfin, aucune étude n'a évalué l'influence solaire sur l'expression clinique de la PPE.

Nous avons cherché à étudier une cohorte rétrospective des patients porteurs de PPE en France, afin de préciser le spectre clinique de la maladie, son retentissement, sa prise en charge et l'influence solaire sur les symptômes.

MÉTHODES

1 Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle transversale par enquête, au sein d'un échantillon de patients atteints de PPE en France. L'objectif était d'évaluer le spectre clinique de la maladie, son retentissement, sa prise en charge et l'influence solaire sur les symptômes.

L'étude s'est déroulée en collaboration avec le Centre Français des Porphyrines (CFP) (Pr Deybach) de l'Hôpital Louis Mourier à Colombes, le Service de Dermatologie du CHU de Nantes (Pr Stalder) et l'Établissement scientifique et technique Météo France, sur la période de juin à décembre 2012.

Une licence de recherche a été établie entre l'Établissement de Météo France (via Mme Pithon et Mr Le Gallic, respectivement ingénieur et technicien météorologues) et le Service de Dermatologie du CHU de Nantes, pour l'étude de l'influence solaire.

2 Inclusion

Tous les patients diagnostiqués comme atteints de PPE dans la base de données du CFP, constituée depuis 1973, étaient éligibles.

La définition retenue pour le diagnostic de PPE était : un tableau clinique évocateur ET un dosage biologique compatible (au minimum, dosage positif des protoporphyrines érythrocytaires, sans anomalie des porphyrines urinaires). Le diagnostic moléculaire n'était pas obligatoire.

Les critères de non sélection à notre enquête étaient:

- une adresse non valable ou hors de France dans le dossier médical.
- les patients ne pouvant pas répondre à l'enquête du fait de leur âge (moins de 4 ans ou plus de 90ans) ou d'une incapacité.

Les patients inclus dans notre étude étaient les patients sélectionnés ayant répondu à notre enquête (cf figure 4 p 21).

3 Recueil des données

3.1 Enquête patient

3.1.1 Modalités du recueil de données

Les données ont été recueillies par enquête à partir d'un questionnaire (Annexe 1), soumis par courrier aux patients sélectionnés. Les courriers ont été envoyés mi-septembre 2012. Il était joint une lettre explicative de l'étude, avec une enveloppe pré-timbrée de réponse (Annexe 2). Le caractère anonyme de la réponse et de l'analyse des résultats y était mentionné.

Les questionnaires complétés et retournés par les patients étaient analysés à leur réception.

3.1.2 Étude préliminaire

Une étude préliminaire était menée en juin 2012, sur un échantillon de patients nantais. L'objectif était de préciser les manifestations cliniques de la PPE, ses complications, sa prise en charge et son vécu.

Six patients parmi le registre nantais ont été contactés par téléphone, et soumis à une question ouverte : « Racontez-moi votre maladie ». L'entretien n'avait pas de durée limitée et la discussion était libre.

Les données de cette étude préliminaire associées à celles de la littérature, ont permis d'élaborer le questionnaire final. Il a été soumis à deux personnes sans lien avec le domaine médical afin de contrôler sa bonne compréhension.

3.1.3 Données du questionnaire

Le questionnaire portait sur 5 domaines, développés en 44 questions (Annexe 1):

- 1- Les caractéristiques démographiques des patients
- 2- Les manifestations cliniques présentées par les patients et l'influence de l'exposition solaire
- 3- Les maladies associées

- 4- Les traitements et les stratégies d'adaptation utilisés par les patients (produits de protection solaire, vêtements, caroténoïdes, cabines ultra-violetes) ; le suivi (clinique, biologique et échographique)
- 5- La qualité de vie (utilisation d'échelles de qualité de vie validées en dermatologie : Dermatology Life Quality Index (DLQI) [30] et Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), qui mesurent l'intensité des symptômes et le retentissement social d'une pathologie, sur une période de 7 jours) [31]); le coût de la PPE (notamment les traitements non pris en charge par la sécurité sociale) et sa prise en charge en Affection de longue durée (ALD).

3.2 Données météorologiques

Afin d'évaluer l'influence solaire sur les manifestations cliniques de la PPE, deux paramètres ont été étudiés : le rayonnement global et la durée d'insolation. Ces paramètres étaient recueillis via la Direction de la Production à Toulouse et la Direction Régionale de Rennes, de Météo France. Ces paramètres ont été utilisés car ils reflètent l'ensemble du rayonnement solaire (UVA et lumière visible compris). L'utilisation de ces deux paramètres avait pour but de limiter les biais de mesures solaires.

3.2.1 Définitions

L'Établissement Météo France définit ces deux paramètres comme suit :

Le rayonnement global correspond à l'ensemble des rayonnements solaires (directs et diffus), exprimé en joules /cm², parvenant depuis toutes les directions sur une surface horizontale, entre 00:00 et 23:59 UTC (Universal Time Coordinated). Il est mesuré par des pyranomètres. Le rayonnement solaire direct est défini comme l'éclairement énergétique dû au rayonnement solaire qui atteint directement la surface terrestre. Le rayonnement solaire diffus est dû au rayonnement qui atteint indirectement la surface terrestre, après avoir été réfléchi ou après avoir été diffusé dans l'atmosphère.

La durée quotidienne d'insolation correspond à la durée (exprimée en minutes), entre 00:00 et

23:59 UTC, pendant laquelle le rayonnement solaire est d'une intensité suffisante ($> 120 \text{ W/m}^2$) pour produire des ombres distinctes.

Selon les stations météorologiques, la durée quotidienne d'insolation est tantôt issue d'un calcul (à partir de mesures de pyranomètres), tantôt d'une mesure (par héliographe). Elle est donc parfois moins précise que le rayonnement global.

(Compléments des notions météorologiques en Annexe 3.)

3.2.2 Méthode

Nous avons identifié les stations météorologiques correspondant aux départements de résidence des patients, et recueilli les données disponibles sur ces stations (40 au total).

Concernant la durée d'insolation, les moyennes mensuelles étaient disponibles sur 20 ans (période 1991-2010) pour 36 stations sur 40. Concernant le rayonnement global, nous avons utilisé les moyennes mensuelles (méthode AJONC) selon les données disponibles, soit sur la période de 1997 à 2006.

4 Analyses statistiques

L'ensemble des données ont été recueillies à l'aide du logiciel Excel version 2010.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages (n, %).

Les variables continues ont été exprimées par leur médiane avec leurs valeurs extrêmes, ou par leur moyenne \pm écart type ($M \pm SD$).

La médiane a été retenue lorsque l'écart avec la valeur moyenne était important, traduisant les valeurs extrêmes.

L'analyse statistique a été réalisée par le Dr Nguyen et Me Raffray, biostatisticienne du service d'Épidémiologie et de Biostatistiques du CHU de Nantes, avec le logiciel R[®].

Différents tests ont été utilisés pour déterminer les liens entre les différentes variables: régression linéaire, analyse de la variance, régression logistique, test χ^2 , coefficient de corrélation de Spearman ou de Pearson.

Le seuil de 5 % a été retenu pour la significativité ($p < 0,05$).

RÉSULTATS

1 Analyse descriptive

1.1 Schéma de l'étude

Parmi 287 patients éligibles, 89 patients ont été inclus (Figure 4).

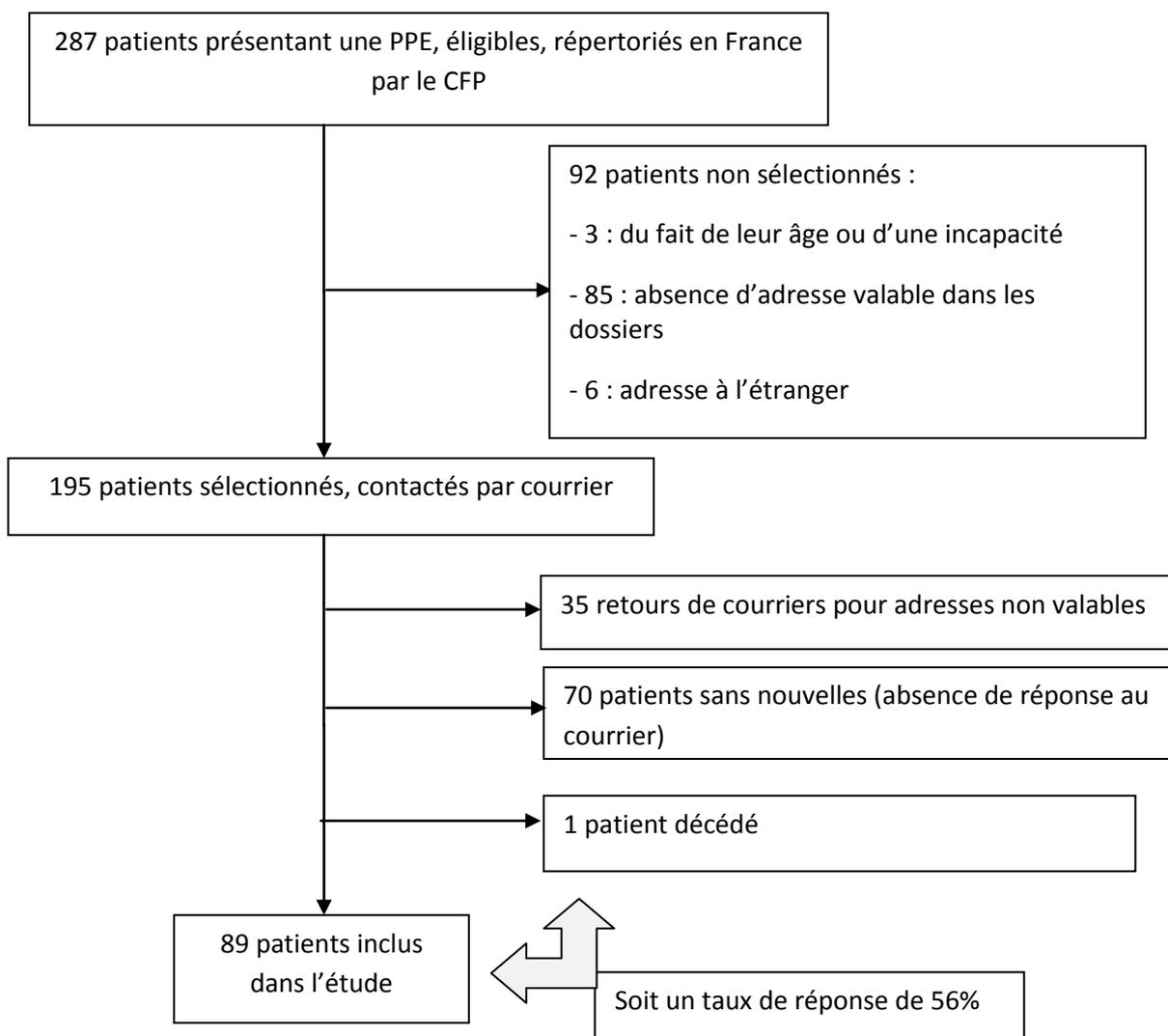


Figure 4. Schéma de l'étude

1.2 Caractéristiques démographiques de la population

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau suivant:

Tableau I. Caractéristiques démographiques de la population

Caractéristiques	Valeurs
Âge : médiane (valeurs extrêmes), ans	38,5 (4 – 74)*
Sexe (H/F) , n (%)	46 (52%) / 42 (47 %) *
Origine ethnique , n	86 Europe, 2 Asie, *
Autre membres de la famille atteints , n	
Non	32**
Oui 1 ^{er} degré	46
2 ^{ième} degré	3

H : Homme; F : Femme; * : 1 donnée manquante; ** : 8 données manquantes

1.3 Manifestations cliniques

1.3.1 Âge déclaré du début des symptômes, du diagnostic et délai diagnostique

L'âge médian du début des symptômes était 4 ans (0 - 20 ans), (3 données manquantes).

L'âge médian du diagnostic était 12 ans (1 – 64 ans), (8 données manquantes).

Le délai médian entre l'âge des symptômes et l'âge du diagnostic, que l'on appellera le délai diagnostique médian était de 7,5 ans (0 – 62 ans) ; il variait selon l'âge des patients (Tableau II).

Tableau II. Délai diagnostique médian selon l'âge des patients (médiane /années)

Groupes	Tous les âges	≤ 17ans	18-29 ans	≥ 30ans
	n = 89*	n = 15**	n = 18***	n = 56****
Délai diagnostique médian	7,5 (0 – 62)	1 (0 – 6)	7 (0 - 19)	13 (0 – 62)

* : 9 données manquantes ; ** : 2 données manquantes ; *** : 4 données manquantes ;

**** : 3 données manquantes

Le diagnostic de la PPE était fait le plus souvent par un dermatologue et/ou le CFP (89 % des patients).

1.3.2 Symptômes lors des crises

Les symptômes les plus souvent déclarés lors des crises étaient : des brûlures (85 % des patients), des paresthésies (sensations de fourmillements et picotements) (75 %), un prurit (49%), une sensation de cuisson (45 %).

Cependant, la clinique était polymorphe (Figure 5).

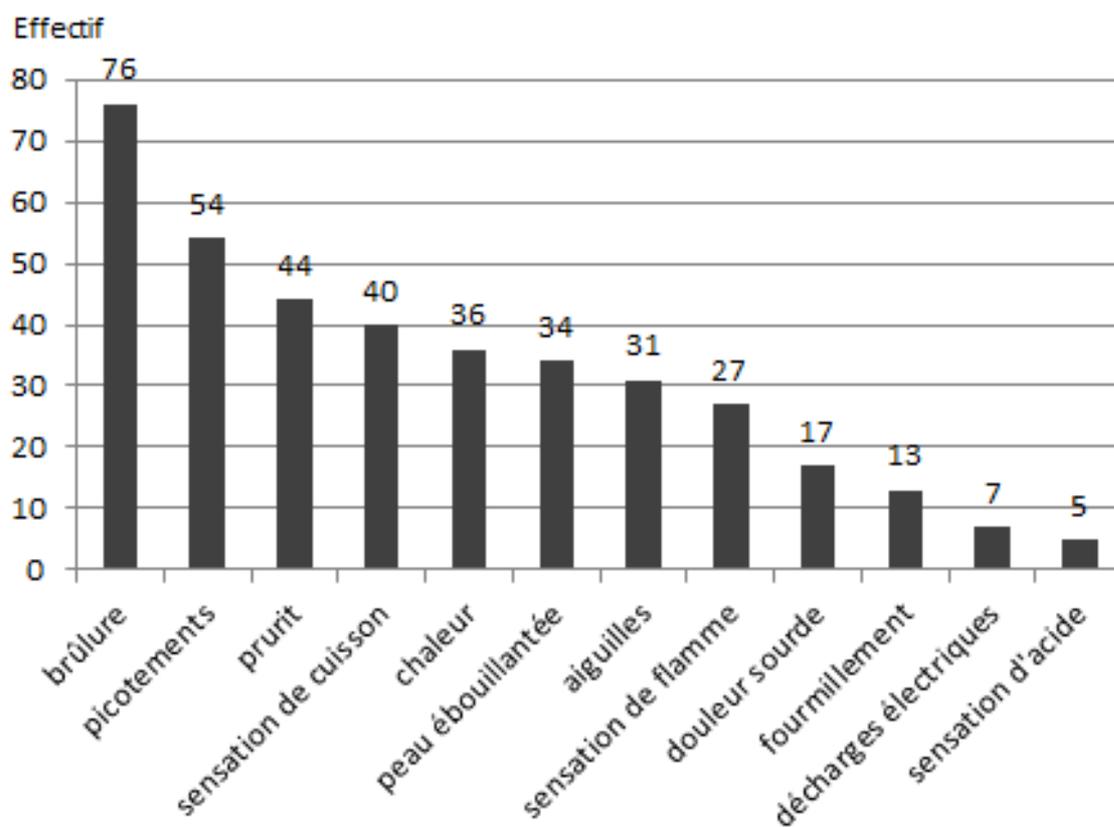


Figure 5. Symptômes lors des crises

1.3.3 Évaluation de la douleur lors des crises

La moyenne de la douleur déclarée ressentie par les patients lors des crises, était de 7,6 (± 1,64) sur une échelle numérique allant de 0 à 10 (Figure 6).

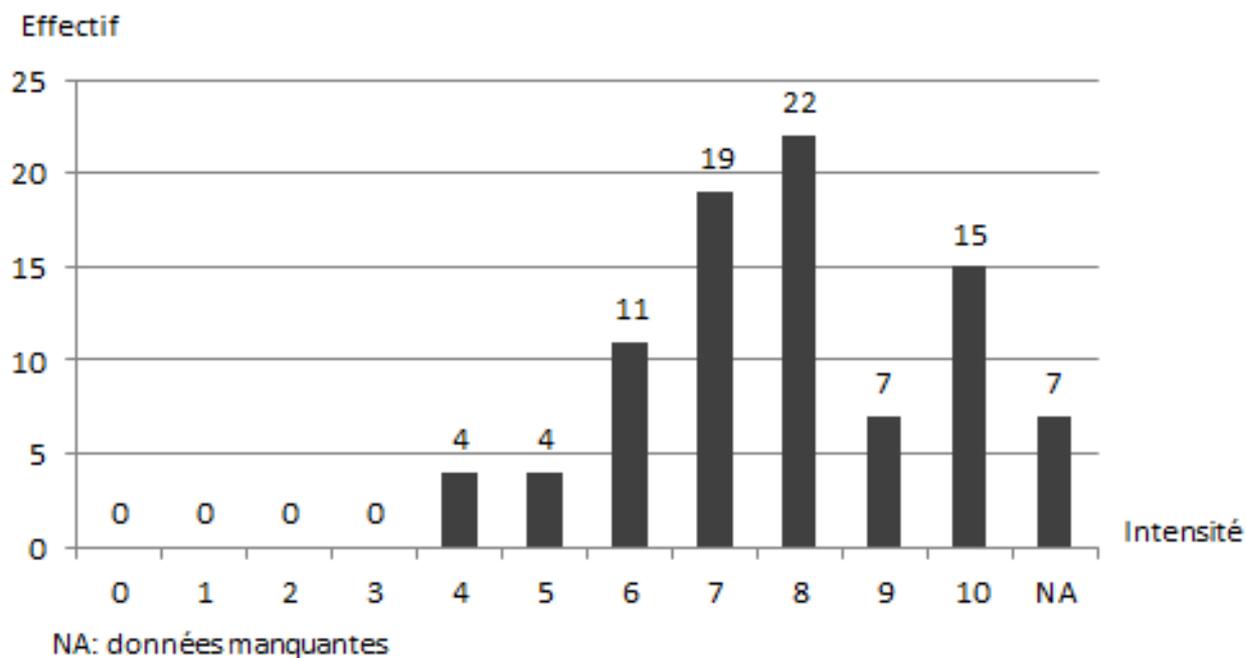


Figure 6. Évaluation de la douleur lors des crises selon l'échelle numérique

1.3.4 Localisation des symptômes lors des crises

Les principales zones touchées déclarées par les patients étaient les extrémités : les mains (91 % des patients), les pieds (83 %), le nez (83 %), les lèvres (61 %), les joues (54 %), les avant-bras (51 %). Cependant, toutes les zones pouvaient être atteintes (Figure 7).

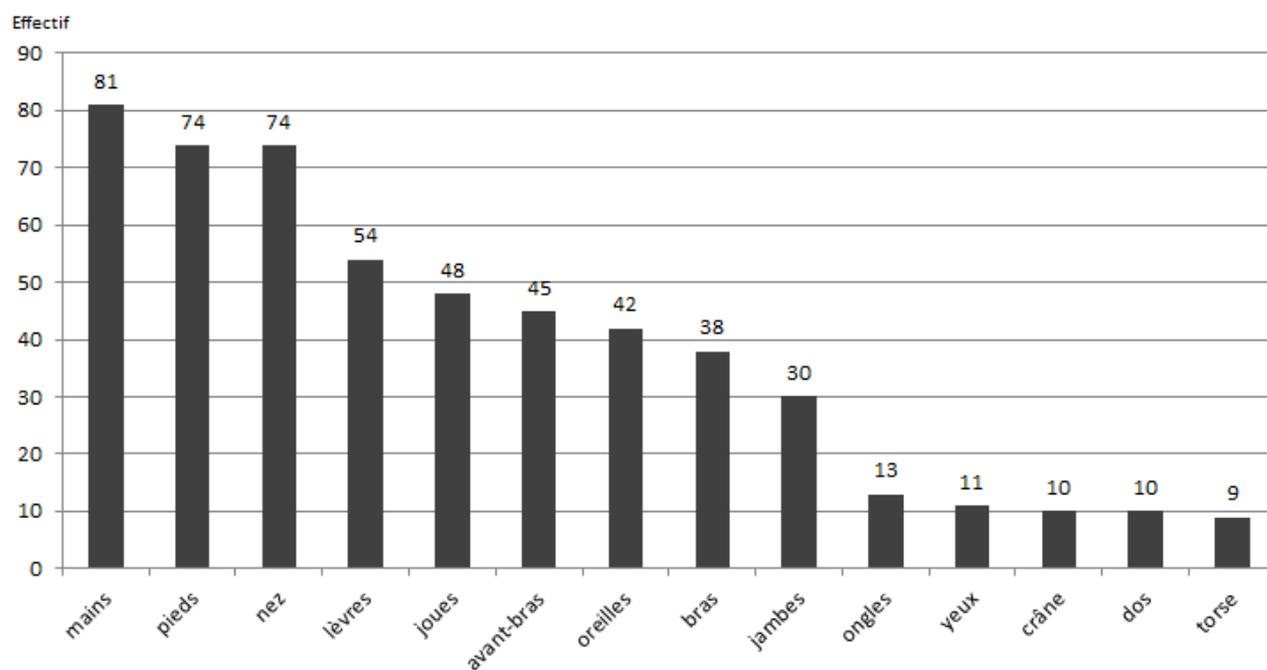


Figure 7. Localisation des symptômes lors des crises

1.3.5 Aspect de la peau lors des crises

L'œdème de la peau était le signe le plus souvent déclaré lors des crises (80 % des patients). Mais la symptomatologie était variée, de l'absence de toute modification visible aux croûtes et phlyctènes (Figure 8).

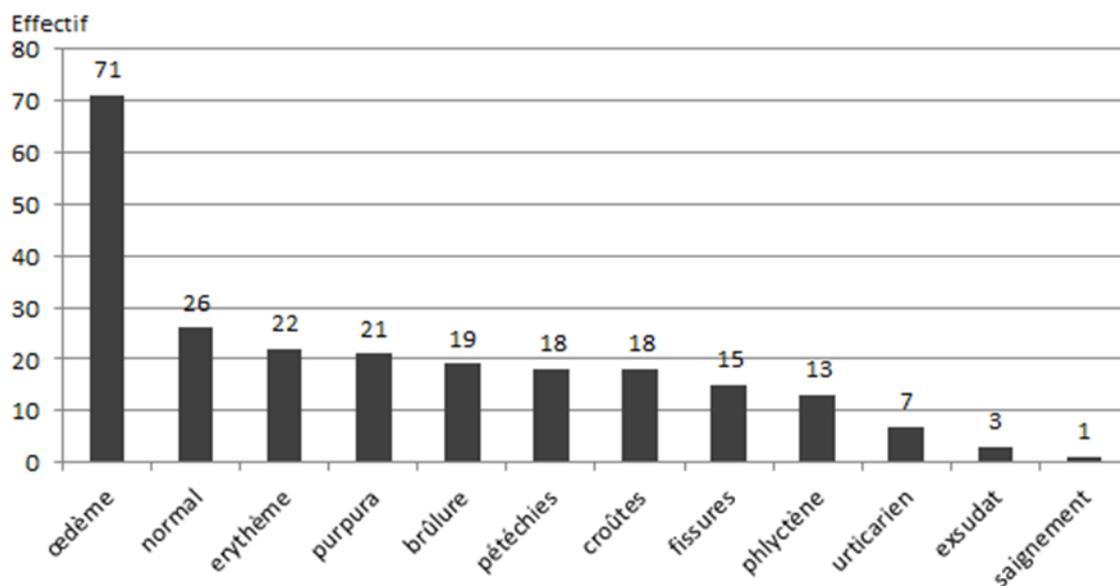


Figure 8. Aspect de la peau lors des crises

1.3.6 Symptômes extra-cutanés présents lors des crises

Les principaux symptômes extra-cutanés déclarés présents lors des crises, étaient les troubles du sommeil (74 % des patients) et l'irritabilité (66 %) (Figure 9).

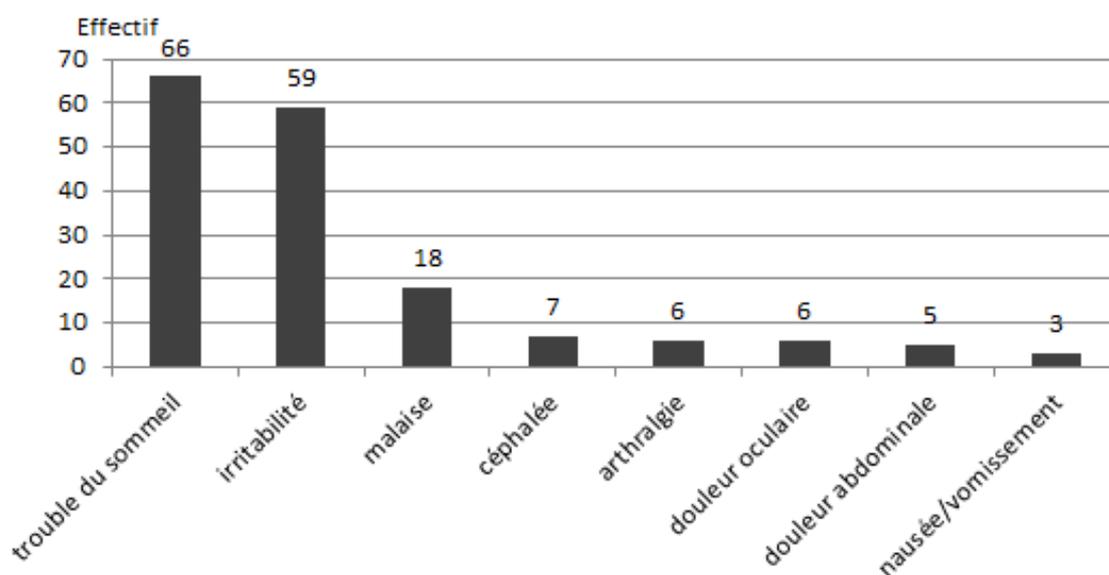


Figure 9. Symptômes extra-cutanés présents lors des crises

1.3.7 Durée des crises

La médiane de la modalité « durée des crises » était de 1 à 3 jours (Tableau III).

Tableau III. Durée des crises (n = 89)

Durée	n (%)
≤ 5 heures	2 (2,2 %)
5 à 12 heures	2 (2,2 %)
12 à 24 heures	3 (3,3 %)
1 à 3 jours	39 (43,8 %)
3 à 7 jours	39 (43,8 %)
> 7 jours	4 (4,6 %)
NA	0 (0 %)

NA : données manquantes

1.3.8 Modifications chroniques de la peau et des ongles

Les modifications de la peau déclarées les plus fréquentes étaient : la xérose cutanée (30 %), la présence de cicatrices plus fréquentes (27 %) et leur mauvaise qualité (25 %), un épaissement de la peau (24 %), ainsi que la présence de rides (24 %) (Figure 10).

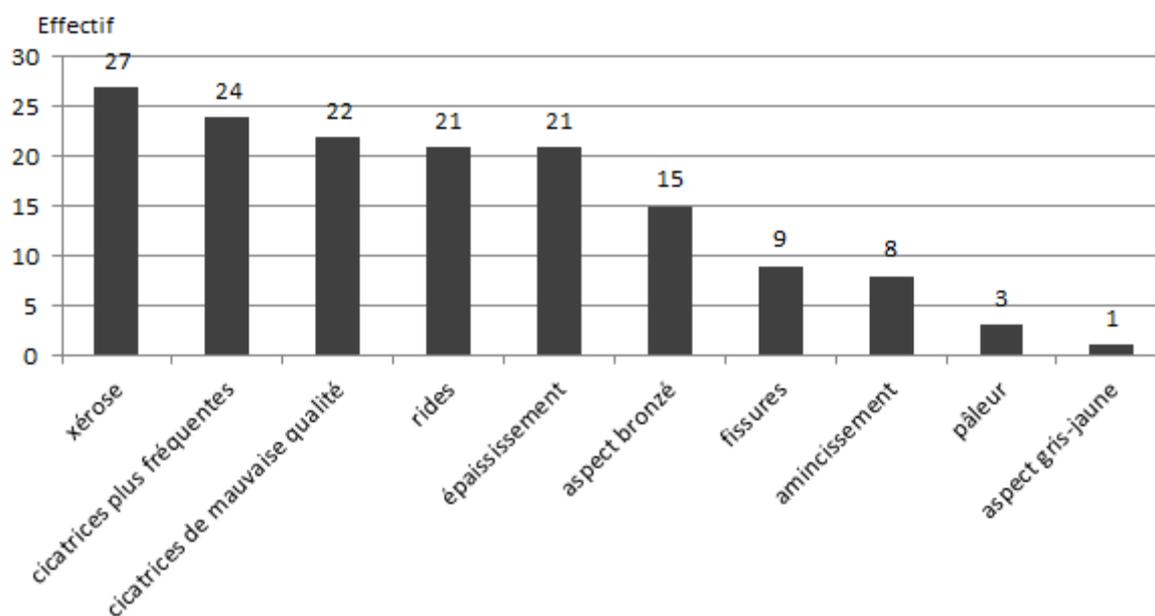


Figure 10. Modifications chroniques de la peau

3/89 patients (3 %) avaient noté une modification de leurs ongles au long cours (6 données manquantes).

1.3.9 Facteurs modifiant les crises

1.3.9.1 Facteurs généraux

Les principaux facteurs aggravants déclarés étaient les reflets de l'eau (77 %) et l'eau chaude (74 %). Les principaux facteurs améliorants déclarés étaient l'eau froide (68 %) et l'âge (26%) (Figure 11).

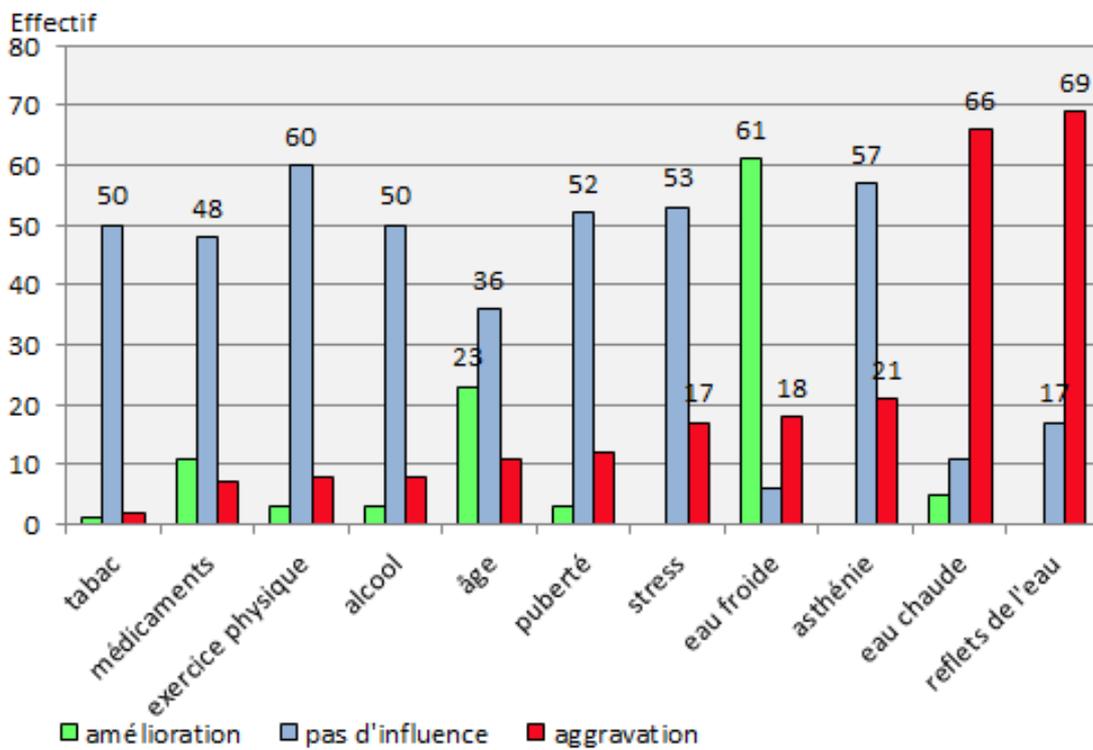


Figure 11. Facteurs généraux influençant les crises

1.3.9.2 Facteurs climatiques

Les principaux facteurs climatiques aggravants déclarés étaient l'été (94 %) et le vent chaud (75 %). Le principal facteur améliorant déclaré était la glace (48 %) (Figure 12).

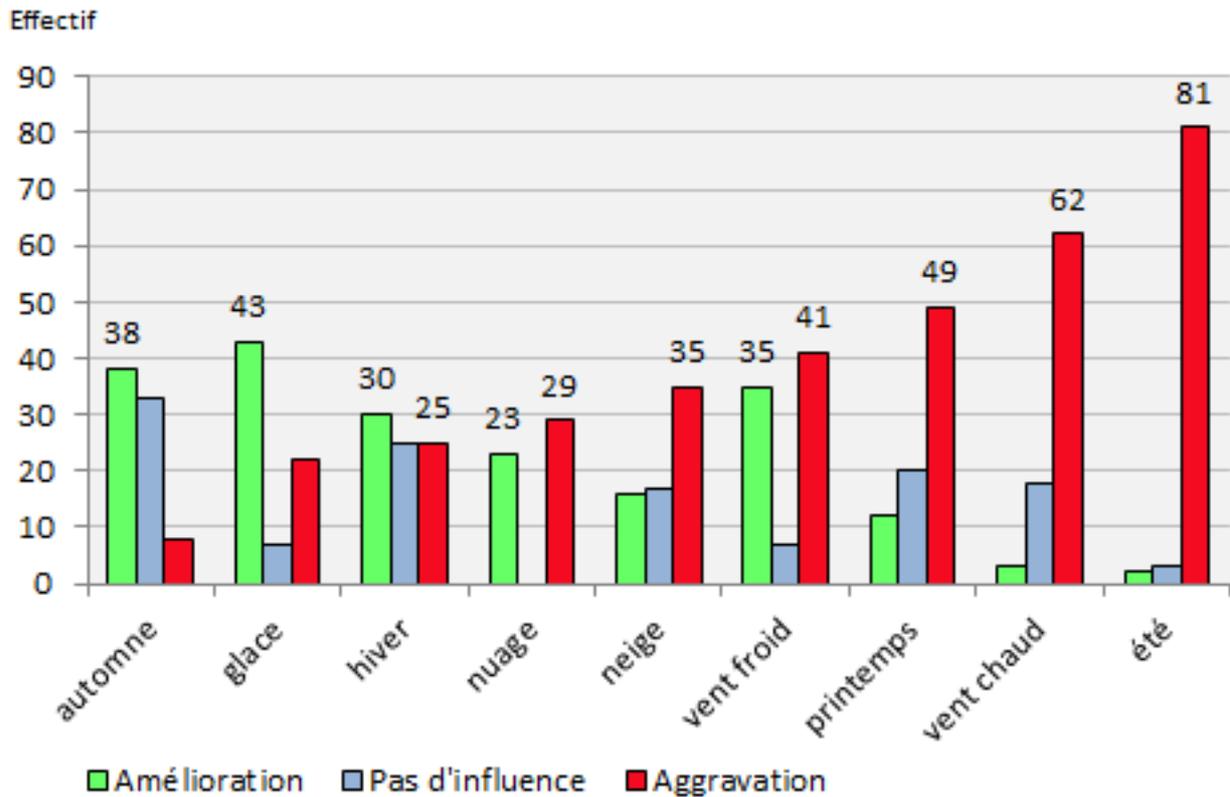


Figure 12. Facteurs climatiques influençant les crises

1.3.9.3 Facteurs hormonaux

Dans notre étude, 37 femmes étaient en âge pubère.

Lors de la grossesse, aucune femme n'a déclaré une aggravation de la maladie. Les femmes ont déclaré avoir eu une amélioration ou l'absence de changement des symptômes (3 femmes non concernées, 18 données manquantes) (Figure 13).

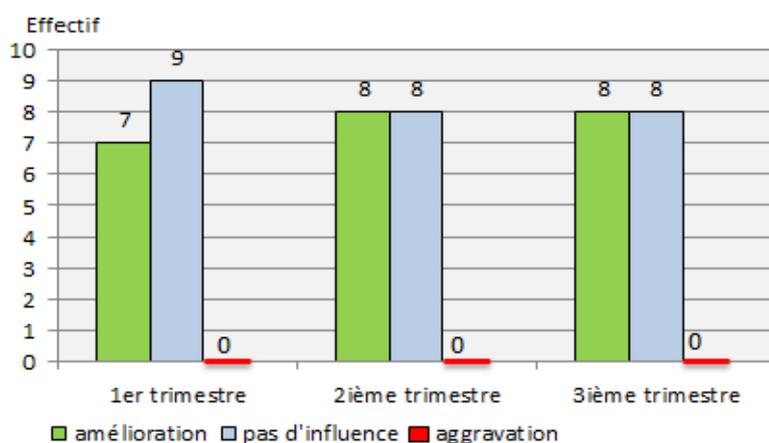


Figure 13. Influence de la grossesse sur les crises

Pour les femmes pubères, malgré de nombreuses données manquantes, la majorité des femmes n'ont pas déclaré d'influence des facteurs hormonaux sur la maladie (Tableau IV).

Tableau IV. Influence hormonale chez les femmes pubères (n = 37)

Facteurs	Amélioration	Absence	Aggravation	Non	NA
	n (%)	d'influence	n (%)	concernées	
		n (%)		n (%)	
Allaitement	0 (0 %)	10 (27,0 %)	0 (0 %)	3 (8,1 %)	24 (64,9 %)
Menstruations	3 (8,1 %)	21 (56,8%)	1 (2,7 %)	0 (0 %)	12 (32,4 %)
Pilule	0 (0 %)	19 (51,4 %)	1(2,7%)	1 (2,7 %)	16 (43,2 %)

NA : données manquantes

Dans notre étude, 19 femmes étaient considérées comme ménopausées. Cinq d'entre elles (26 %) ont déclaré l'absence de modification des symptômes lors de la ménopause, 2 une aggravation, et 7 une amélioration (5 données manquantes).

1.3.10 Influence solaire sur les crises

1.3.10.1 Durée et délai

La médiane de la modalité « durée d'exposition solaire déclenchant une crise » était de une heure avec des signes visibles (érythème, œdème...), et de 30 minutes pour l'apparition des symptômes (brûlures, douleur...) (valeurs extrêmes : de 5 minutes à plusieurs jours).

24/89 patients (27 %) ont déclaré avoir déjà eu une crise sans exposition solaire (2 données manquantes).

La médiane de la modalité « délai entre l'exposition solaire et le début de la crise » était de une heure avec signes visibles (de immédiatement à plus d'un jour), et immédiat pour l'apparition des symptômes (immédiat à un jour après).

1.3.10.2 Phénomène de tolérance solaire et phénomène « d'amorçage »

36/89 patients (40 %) ont déclaré avoir la sensation d'une « tolérance solaire acquise », c'est-à-dire avoir eu la sensation qu'une poussée aux premières expositions solaires (printemps) était suivie d'une amélioration de la tolérance à l'exposition solaire (4 données manquantes).

65/89 patients (73 %) ont décrit un phénomène « d’amorçage», c'est-à-dire avoir noté qu’après plusieurs jours d’exposition solaire sans crise, une exposition solaire faible pouvait brutalement entraîner une crise (Tableau V).

Tableau V. Phénomène « d’amorçage » (n = 89)

Fréquence	n (%)
Jamais	21 (23,6 %)
Rarement	22 (24,7 %)
Souvent	31 (34,8 %)
Très souvent	12 (13,5 %)
NA	3 (3,4 %)

} 43 (48 %)

NA : données manquantes

1.3.10.3 Voyages

33/89 patients (37 %) ont déclaré avoir mieux supporté le soleil dans des zones plus ensoleillées que leur lieu de résidence.

19/89 patients (21 %) ont déclaré avoir moins bien supporté le soleil dans des zones moins ensoleillées que leur lieu de résidence.

1.4 Maladies associées

15/89 patients (17 %) ont déclaré avoir eu une lithiase biliaire, et 14/89 (16 %) un bilan hépatique anormal. Un patient était transplanté hépatique suite à une cirrhose en rapport avec sa PPE.

1.5 Photo-protection - Traitement

1.5.1 Photo-protection

1.5.1.1 Utilisation des vêtements

L'utilisation déclarée des vêtements pour la photo-protection était: les gants (77% des patients), les manches longues (89 %), les jupes longues et pantalons (90 %), les chaussures et chaussettes (94 %), les chapeaux et casquettes (90 %) (Tableau VI).

Tableau VI : Utilisation des vêtements pour la photo-protection (n = 89)

Fréquence	Gants n(%)	Manches longues n(%)	Jupes longues/ Pantalons n(%)	Chaussures/ Chaussettes n(%)	Chapeau / Casquettes n(%)
Jamais	9 (10,1 %)	3 (3,4 %)	3 (3,4 %)	1 (1,1 %)	5 (5,6 %)
Rarement	21 (23,6 %)	6 (6,7 %)	5 (5,6 %)	2 (2,2 %)	10 (11,2 %)
Souvent	18 (20,2 %)	17 (19,1 %)	13 (14,6 %)	15 (16,9%)	16 (18,0 %)
Très souvent	30 (33,7 %)	56 (62,9 %)	62 (69,7 %)	67 (75,3 %)	54 (60,7 %)
NA	11 (12,4 %)	7 (7,9 %)	6 (6,7 %)	4 (4,5 %)	4 (4,5 %)

NA : données manquantes

1.5.1.2 Utilisation des produits de protection solaire

66/89 patients (74 %) ont déclaré utiliser des produits de protection solaire aux indices 50 et plus. Aucun patient ne déclarait spontanément l'utilisation de produits de protection solaire réfléchissants ou avec un indice UVA spécial. Dans 53 % des cas, l'utilisation était déclarée comme « très souvent » (Tableau VII).

Tableau VII. Utilisation des produits de protection solaire selon les indices pour la photo-protection (n = 89)

Fréquence	Indice 20 n(%)	Indice 30 n(%)	Indice 50 et plus n(%)
Jamais	39 (43,9 %)	36 (40,4 %)	14 (15,7 %)
Rarement	2 (2,2 %)	4 (4,5 %)	11 (12,3 %)
Souvent	1 (1,1 %)	4 (4,5 %)	8 (9,0 %)
Très souvent	0 (0 %)	0 (0 %)	47 (52,8 %)
NA	47 (52,8 %)	45 (50,6 %)	9 (10,2 %)

NA : données manquantes

23/89 patients (26 %) jugeaient l'utilisation de produits de protection solaire « efficace » ou « très efficace », 35/89 (39 %) « peu efficace », 21/89 (24 %) « inefficace » (10 données manquantes).

29/89 patients (33 %) jugeaient l'utilisation de produits de protection solaire trop contraignante pour l'utiliser tous les jours (2 données manquantes).

1.5.1.3 Utilisation des cabines solaires

8/89 patients (9 %) ont déclaré utiliser les cabines solaires, dont 2 (25 %) « souvent » et 6 (75 %) « rarement ». 76/89 patients (85 %) ont déclaré ne pas les utiliser (5 données manquantes).

1.5.1.4 Caroténoïdes

31/89 patients (35 %) utilisaient les caroténoïdes comme traitement, au moment de l'étude (10 données manquantes). Les caroténoïdes étaient déclarés comme « efficaces » par 53 % des patients (Tableau VIII).

Tableau VIII. Efficacité des caroténoïdes déclarée par les patients (n = 89)

	Inefficace	Peu efficace	Très efficace	NA
n (%)	25 (28,1 %)	31 (34,8 %)	16 (18,0 %)	17 (19,1 %)

NA : données manquantes

9/89 patients (10 %) ont déclaré qu'ils étaient trop chers.

17/89 patients (19 %) ont déclaré avoir eu des effets indésirables avec ce traitement (11 données manquantes). Les effets indésirables cités par les patients étaient : une coloration des phanères, une constipation, une diarrhée, des douleurs intestinales et des nausées.

1.5.2 Traitement de la crise

1.5.2.1 Traitements non médicamenteux

Lors d'une crise, afin de soulager les symptômes, les stratégies les plus utilisées étaient : l'application d'éléments froids (eau, serviettes, objets), le ventilateur, le repos dans le noir et les crèmes émollientes (Figure 14).

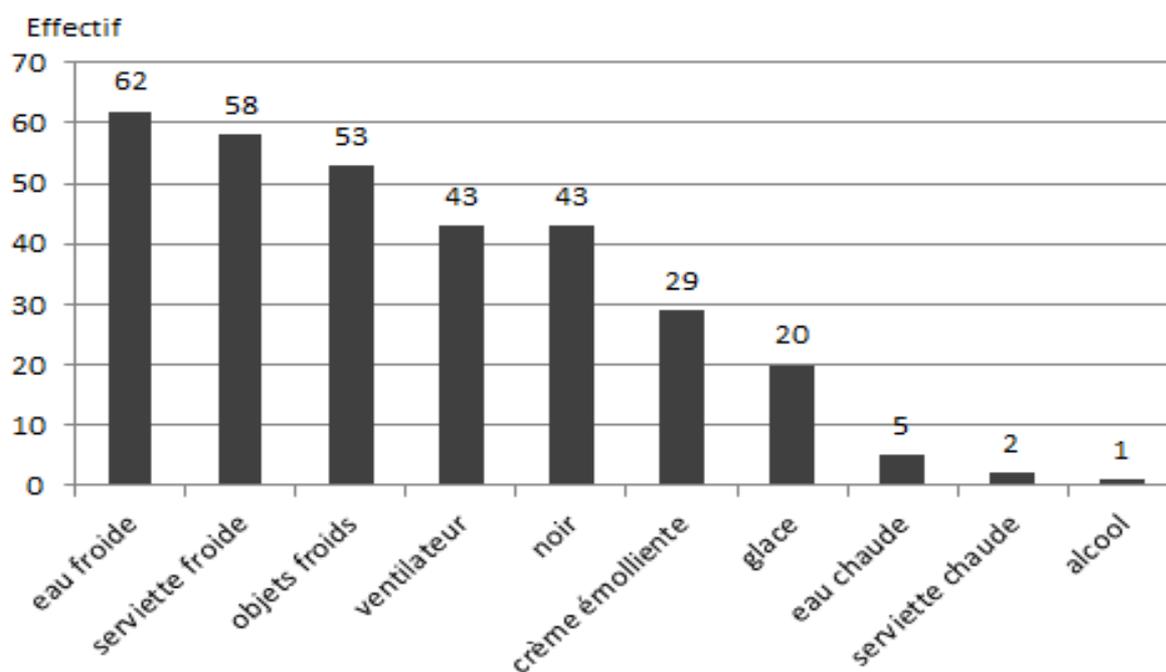


Figure 14. Traitements non médicamenteux utilisés pour soulager les crises

1.5.2.2 Traitements médicamenteux

60/89 patients (67 %) ont déclaré utiliser des médicaments lors des crises. Le médicament déclaré le plus utilisé était le paracétamol (40 % des patients) (Figure15).

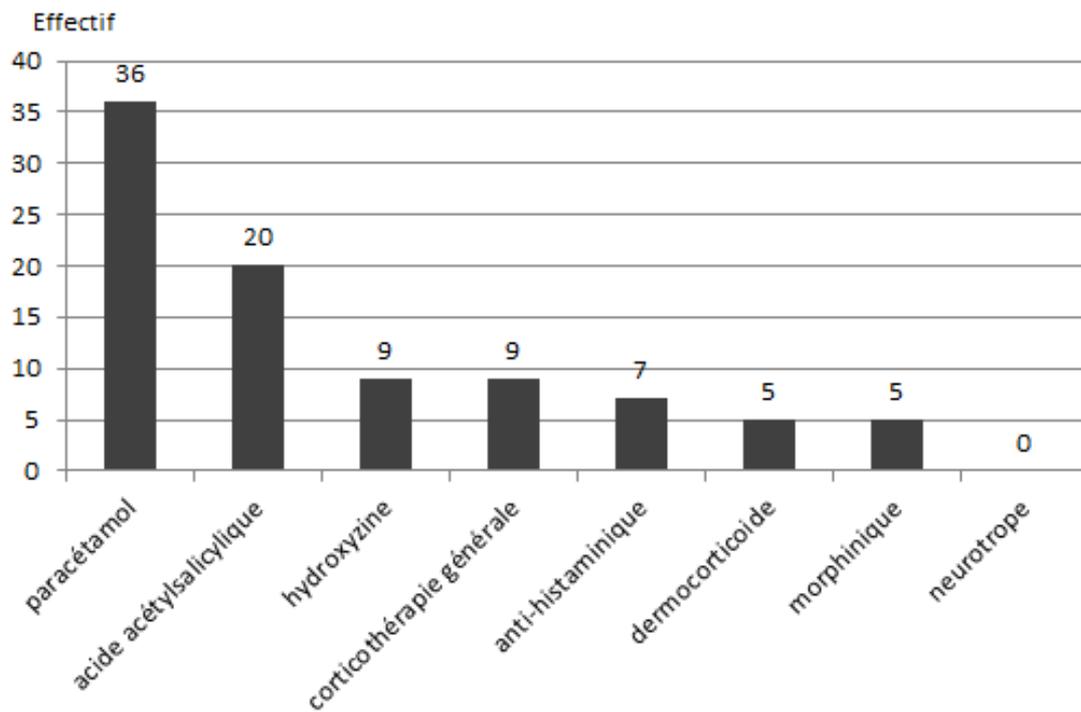


Figure 15. Traitements médicamenteux utilisés pour soulager une crise

1.6 Suivi - Coût - Affection Longue Durée

1.6.1 Suivi médical

30/89 patients (34%) ont déclaré ne pas avoir de suivi clinique, 34/89 (38%) de suivi biologique (Tableau IX).

Tableau IX. Fréquence du suivi médical déclaré par les patients (n = 89)

Type de suivi	Absence de suivi	Tous les 5 ans	Tous les 2 ans	Tous les ans	Plusieurs fois par an	NA
Clinique	30 (33,7 %)	7 (7,9 %)	21 (23,6 %)	26 (29,2 %)	2 (2,2 %)	3 (3,4 %)
Biologique	34 (38,2 %)	5 (5,6 %)	17 (19,1 %)	26 (29,2 %)	2 (2,2 %)	5(5,6 %)
Échographie hépatique	49 (55,1 %)	2 (2,2 %)	14 (15,7 %)	21 (23,6 %)	1 (1,1 %)	2 (2,2 %)

NA : données manquantes

Le suivi était effectué : par le CFP pour 25/89 patients (28 %), par un dermatologue pour 11/89 (12 %), par le médecin traitant pour 6/89 (7 %), par un gastro-entérologue pour 4/89 (4 %) et par plusieurs intervenants pour 10/89 (11 %) (3 données manquantes).

1.6.2 Coût de la maladie

Le coût médian déclaré par patient était de 100 euros par an (0 - 1000 euros) (22 données manquantes).

1.6.3 Affection longue durée

24/89 patients (27 %) ont déclaré être sous le régime d'affection de longue durée au titre des « maladies métaboliques héréditaires » (6 données manquantes).

1.7 Qualité de vie

1.7.1 Vie quotidienne

Dans leur vie quotidienne, 11/89 patients (12 %) ont déclaré ne pas se soucier du niveau d'ensoleillement, 66 (74 %) ont déclaré se mettre systématiquement à l'ombre, et 5 (6 %) ont déclaré ne pas sortir de chez eux les jours ensoleillés (7 données manquantes).

1.7.2 DLQI /CDLQI

La médiane du DLQI et CDLQI était de 1 (0 - 30). 69/89 patients (77 %) ont donné un résultat inférieur à 10.

En revanche, 62/89 patients (70 %) ont déclaré en commentaire libre, avoir une qualité de vie altérée.

2 Analyse comparative

2.1 Délai diagnostique

Le délai diagnostique était lié positivement à l'âge du patient au moment du questionnaire ($p < 0,001$), ($r = 0,65$).

En d'autres termes, les retards diagnostiques les plus longs étaient rapportés par les patients les plus âgés.

L'association entre le délai diagnostique et les antécédents familiaux n'était pas significative ($p = 0,56$).

L'association entre le délai diagnostique et l'aspect normal de la peau n'était pas significative ($p=0,50$).

2.2 Âge

L'association entre l'intensité de la douleur lors des crises et l'âge des patients n'était pas significative ($p = 0,37$).

L'association entre la présence de signes extra-cutanés et l'âge des patients n'était pas significative ($p = 0,37$).

2.3 Sexe

L'intensité douloureuse des symptômes lors des crises était liée négativement au sexe masculin ($p = 0,04$).

En d'autres termes, les hommes déclaraient une intensité douloureuse lors des crises moins importante que les femmes.

L'association entre la présence de signes extra-cutanés et le sexe des patients n'était pas significative ($p = 0,08$).

2.4 Douleur

L'association entre l'intensité de la douleur présentée lors des crises et l'utilisation des vêtements et des produits de protection solaire n'était pas significative.

2.5 Facteurs aggravants

L'été (91 % des patients), les reflets de l'eau (77 %), l'eau chaude (74 %) et le vent chaud (70 %) étaient retrouvés comme facteurs aggravants indépendants ($p = 0,007$).

2.6 Influence solaire

2.6.1 Durée d'insolation

Concernant la durée annuelle moyenne d'insolation du département de résidence du patient :

- la durée d'insolation était significativement corrélée à :

* une diminution du délai diagnostique ($r = - 0,26$; $p < 0,05$)

* une augmentation de la durée d'exposition déclenchant une crise (avec signes visibles, $r = 0,38$ et sans signes visibles, $r = 0,29$; $p < 0,05$).

- il n'était pas retrouvé d'association significative entre la durée d'insolation et les paramètres suivants : l'intensité de la douleur présentée lors des crises, l'âge des premiers symptômes, la durée des crises et le délai entre l'exposition solaire et les crises

2.6.2 Rayonnement global

Concernant le rayonnement global annuel moyen du département de résidence du patient :

- le rayonnement global était significativement corrélé à :

* une diminution du délai diagnostique ($r = - 0,27$; $p < 0,05$)

* une diminution de la douleur présentée lors des crises ($r = - 0,26$; $p < 0,05$)

* une augmentation de la durée d'exposition déclenchant une crise (avec signes visibles, $r = 0,39$ et sans signe visible, $r = 0,26$; $p < 0,05$).

- il n'était pas retrouvé d'association significative entre le rayonnement global et les paramètres suivants : l'âge des premiers symptômes, la durée des crises, et le délai entre l'exposition solaire et les crises.

Au total, chez les patients résidant dans les régions les plus ensoleillées, le délai diagnostique de la maladie était significativement plus court, mais les crises étaient moins douloureuses et déclenchées après une durée d'exposition solaire plus longue par rapport aux régions les moins ensoleillées.

3 Synthèse des résultats

3.1 Population

- Quatre-vingt-neuf patients présentant une PPE ont été inclus dans notre étude, parmi 287 cas répertoriés par le CFP. Le taux de réponse au questionnaire était de 56 %.
- Les patients inclus avaient un âge médian de 38,5 ans (4 - 74), un sexe ratio de 1 (46 hommes, 42 femmes), une origine européenne.

3.2 Manifestations cliniques, prise en charge, retentissement de la PPE

- L'âge médian du début des symptômes déclaré était 4 ans (0 - 20). Le délai diagnostique médian était de 7,5 ans (0-62). Les retards diagnostiques les plus longs étaient rapportés par les patients les plus âgés.
- Les symptômes cutanés étaient polymorphes; le symptôme « brûlures » était le plus fréquemment déclaré (85 % des patients).
- L'intensité moyenne des douleurs lors des crises était de 7,6 (\pm 1,64) sur l'échelle numérique (allant de 0 à 10). Elle était significativement plus faible chez les hommes.
- La localisation des symptômes était le plus souvent les extrémités : les mains, les pieds, le visage, mais toutes les zones du corps pouvaient être touchées.
- L'aspect cutané déclaré lors des crises était variable, le plus fréquent étant l'œdème (80 % des patients), mais il pouvait également être normal lors des crises (29 % des patients).
- La médiane de la modalité « durée d'une crise » était de 1 à 3 jours.
- Les symptômes extra-cutanés déclarés les plus souvent associés étaient les troubles du sommeil (74 % des patients) et l'irritabilité (66 %).
- Les modifications chroniques de la peau les plus fréquentes étaient la xérose cutanée (30%), des cicatrices plus fréquentes et de mauvaise qualité, l'épaississement de la peau et les rides.
- Les facteurs aggravants indépendants étaient le vent chaud, l'été, l'eau chaude et les reflets de l'eau. Au cours de la grossesse, il n'était pas retrouvé d'aggravation des symptômes (mais une absence de modification ou une amélioration des symptômes).

- La médiane de la modalité « durée d'exposition solaire déclenchant une crise avec signes visibles (érythème...) » était d'une heure. La médiane de la modalité « délai entre l'exposition solaire et les crises » était d'une heure pour les crises avec signes visibles, et immédiate pour l'apparition des symptômes (brûlure...).
- Les vêtements et produits de protection solaire étaient déclarés très fréquemment utilisés pour la photo-protection (plus de 75 % des patients). L'utilisation de produits de protection solaire était jugée comme inefficace par 24 % des patients. L'utilisation des cabines solaires était déclarée par 9 % des patients. Les caroténoïdes étaient utilisés par 35 % des patients lors de l'étude ; 53% des patients jugeaient leur utilisation comme efficace (efficacité « modérée » ou « importante »).
- Lors des crises, l'application d'objets froids, le repos dans le noir et les médicaments étaient les stratégies les plus fréquentes.
- Le suivi des patients n'était pas systématique : 34 % des patients n'avaient pas de suivi clinique, 38 % n'avaient pas de suivi biologique.
- Le coût par patient était variable (0 à 1000 euros) ; 27 % des patients étaient déclarés en ALD.
- Concernant la qualité de vie, le score médian du DLQI et CDLQI était de 1.

3.3 Influence de l'exposition solaire dans la PPE

- Il existait un phénomène de « tolérance solaire acquise » pour 40 % des patients et un phénomène « d'amorçage » pour 73 % des patients.
- Dans les régions les plus ensoleillées, le délai diagnostique de la maladie était plus court, mais les crises étaient moins douloureuses et déclenchées après une durée d'exposition solaire plus longue par rapport aux régions les moins ensoleillées.

DISCUSSION

1 Résultats principaux

Cette étude observationnelle transversale, menée au sein d'un échantillon de patients atteints de PPE en France, a évalué le spectre clinique de la maladie, son retentissement, sa prise en charge et l'influence solaire sur les symptômes.

Elle confirme les données épidémiologiques des précédentes études cliniques sur la PPE [7,8]. Nous avons notamment mis en évidence un délai diagnostique médian supérieur à 7 ans, un phénotype polymorphe, un retentissement important sur la qualité de vie, une efficacité variable des traitements photo-protecteurs connus, de nombreux facteurs influençant les crises et un suivi médical non systématique.

Cette étude a pour originalité d'étudier l'influence solaire sur l'expression de la maladie.

Dans les régions les plus ensoleillées, le délai diagnostique de la maladie était plus court, mais les crises étaient moins douloureuses et déclenchées après une durée d'exposition solaire plus longue par rapport aux régions les moins ensoleillées.

2 Validité de l'étude

2.1 Biais de sélection

Notre échantillon de patients présentant une PPE a été sélectionné via la base de données du CFP. Actuellement, aucun registre national exhaustif de la PPE n'est disponible en France, car il n'y a pas d'obligation de déclaration. Les patients présentant une PPE non répertoriés par le CFP et les patients non encore diagnostiqués, n'ont pu être contactés pour l'étude. Ainsi, notre étude ne nous permet pas d'évaluer la prévalence de la maladie en France.

Cependant, le CFP étant le seul centre de référence national, la majorité des cas français de PPE y sont répertoriés. Le taux de réponse de 56 % est acceptable pour une étude par enquête. Il nous a permis d'obtenir un échantillon de 89 patients, que nous avons jugé représentatif de la population des patients présentant une PPE en France.

Par ailleurs, il existe probablement un biais d'auto-sélection lié à l'utilisation d'une enquête par courrier (le patient choisit lui-même s'il participe ou non à l'étude).

2.2 Biais de mesure

L'utilisation de la base de données du CFP, peut constituer un biais de mesure (par exemple : symptômes plus importants, suivi médical rapproché, patients plus concernés...). Mais celui-ci est probablement faible, car ce registre comprend la majorité des patients français.

L'utilisation d'un questionnaire écrit constitue un biais de mémoire (et donc un biais de mesure) car les données recueillies sont déclaratives (auto-mesure). Cependant, la PPE étant une maladie chronique évoluant par crises répétées, les biais de mémoire et de déclaration sont probablement diminués.

Le questionnaire a été établi à partir des données de la littérature et d'une étude préliminaire. Un test de compréhension du texte a été réalisé, mais sa validité ainsi que sa reproductibilité

n'ont pu être évaluées. Il est possible que la longueur de celui-ci et la multiplicité des questions aient pu être un obstacle à la participation.

Les questions n'étaient pas systématiquement à choix multiples (avec les options : « oui/non/je ne sais pas »), au vu du nombre des caractéristiques étudiées. Cette démarche est critiquable car elle ne permet pas de comptabiliser les réponses négatives vraies, et pose la question de l'interprétation des non-réponses.

Les données manquantes ont été signalées à chaque fois que cela était possible, afin de les prendre compte dans l'analyse globale des résultats.

Certaines questions n'étaient pas correctement complétées par les patients (concernant l'étude Clinuvel et l'anémie), rendant les données inexploitable.

L'anonymat du questionnaire, obligatoire sur le plan éthique, ne nous a pas permis d'analyser les motifs de non-retour (erreur d'adresse, refus de participation à l'étude, décès...).

2.3 Biais d'analyse : facteur de confusion

Les données du rayonnement solaire global et la durée d'insolation peuvent ne pas correspondre au rayonnement réel reçu par le patient. En effet le rayonnement réel reçu par chaque patient dépend de paramètres non mesurables (mode de vie, voyages...).

L'utilisation des moyennes annuelles du rayonnement solaire global et de la durée d'insolation, par département en fonction du lieu de résidence du patient, nous a semblé être la plus juste.

De même, un changement éventuel de lieu de résidence des patients a pu perturber le lien retrouvé entre le délai diagnostique et les paramètres solaires, mais nous ne pouvons l'évaluer.

Les échelles de qualité de vie DLQI et CDLQI sont utilisées en dermatologie pour estimer l'intensité et le retentissement social d'une pathologie, au cours des 7 jours précédant l'évaluation. En raison d'un faible ensoleillement durant les mois de septembre et octobre 2012, nous estimons que les résultats du DLQI et CDLQI obtenus dans notre étude, ne sont pas représentatifs de l'atteinte de la qualité de vie dans la PPE.

De plus, l'utilisation de questions ouvertes a pu introduire des facteurs confondants.

Enfin, l'effectif limité du nombre de patients a pu entraîner la perte de significativité pour nombre de critères. Cependant, l'objectif de l'étude était avant tout descriptif.

2.4 Comparaison méthodologique avec la littérature

Il n'y a pas d'autre étude dans la littérature évaluant l'influence solaire sur l'expression clinique de la PPE.

Les résultats de notre étude ont été comparés avec deux des plus importantes études épidémiologiques récentes : l'étude de Holme en Angleterre (n = 223) [7] et l'étude de Wahlin en Suède (n = 51) [8].

Contrairement à l'étude de Holme [7], aucun patient n'a été examiné dans notre étude. Une consultation systématique avec tous les patients auraient pu pallier aux différents biais de sélection et de mesure, mais il nous était impossible de mettre en place cette consultation.

Contrairement à l'étude de Wahlin [8], aucun dosage biologique n'a été effectué. Une analyse des taux de protoporphyrines érythrocytaires plasmatiques, du bilan hépatique, de la formule sanguine et de la vitamine D, aurait permis d'analyser des données objectives.

Aucune exploration photo-dermatologique n'a été effectuée dans le cadre de cette étude. Cependant, selon les référentiels de la Société Française de Photo-Dermatologie (SFPD), ces explorations ne mettent pas en évidence d'anomalie dans la PPE. En effet, elles ne permettent pas d'explorer les effets de la lumière visible (mais seulement des UVB et d'une partie des UVA). Un monochromateur permettrait l'exploration précise de chaque longueur d'onde, cependant il n'est pas disponible en pratique courante.

Enfin, ces techniques sont limitées lors de l'absence de symptômes objectifs lors des crises.

3 Critiques des résultats et comparaison à la littérature

Dans notre étude, les caractéristiques démographiques et épidémiologiques concernant le spectre clinique de la PPE, son retentissement, et sa prise en charge, étaient concordantes avec les précédentes études cliniques [7,8].

3.1 Polymorphisme clinique

On retiendra que la principale caractéristique clinique de la PPE est la photosensibilité, dont l'expression est polymorphe (nombreux symptômes, localisations et aspects cliniques déclarés par les patients).

Le symptôme « brûlures » et l'aspect d'œdème étaient les plus fréquemment décrits, tout comme dans l'étude de Holme (85% des patients ayant le symptôme « brûlures » et 80% un œdème) [7]. Cependant, il n'existe parfois aucun signe visible, ce qui peut rendre le diagnostic difficile [32].

Ce polymorphisme clinique est probablement multifactoriel. Les gènes identifiés de la PPE (*FECH*, *ALAS2*), mais également d'autres facteurs génétiques modulateurs (gènes modificateurs) ainsi que des facteurs environnementaux, influencent probablement l'expression de la maladie.

A ce jour, une relation phénotype/génotype n'est pas précisément établie, mais plusieurs associations ont été retrouvées :

- la mutation faux-sens de *FECH* (P 334L) pourrait être responsable d'une forme modérée de PPE [33],
- la mutation *FECH* sur les 2 allèles, ainsi que la PPE liée à l'X [15], seraient plus souvent liées à une atteinte hépatique précoce,
- la mutation *FECH* dite « allèle nul » (responsable de la formation d'une enzyme tronquée), a été retrouvée lors d'atteintes hépatiques sévères [34],
- les cas de transmissions autosomiques récessives (mutations du gène *FECH*), seraient associés à une kératodermie palmo-plantaire saisonnière [14,35,36].

Par ailleurs, aucune corrélation n'a pour le moment été mise en évidence entre le degré de photosensibilité, l'âge des premiers symptômes, la durée des symptômes et le génotype. Il en est de même, entre le taux de protoporphyrines érythrocytaires et le type de mutation.

3.2 Âge de début des symptômes

Les premiers symptômes de la PPE débutent tôt dans l'enfance pour la majorité des patients. L'âge médian de début des premiers symptômes retrouvé dans notre étude était 4 ans (0 -20), ce qui est en accord avec la littérature (1 an dans l'étude de Holme, 3 ans dans l'étude de Wahlin) [7,8].

Cependant, un patient a déclaré avoir eu les premiers symptômes après l'âge de 20 ans, sans autre pathologie associée.

La survenue tardive des premiers symptômes a déjà été décrite dans la littérature, notamment lors de myélodysplasies et de syndromes myéloprolifératifs [16–19].

L'hypothèse d'une pénétrance variable de la maladie, influencée par d'autres facteurs génétiques, ou non génétiques (climat, autre pathologie...), a été avancée [37,38].

Dans la littérature, il a notamment été décrit le cas d'une patiente anglaise, ayant présenté les premiers signes à l'âge de 49 ans lors d'un voyage estival en Espagne. L'analyse moléculaire retrouvait chez elle la mutation P334L associée à l'allèle hypomorphe. Mais ce génotype moléculaire était également retrouvé chez sa sœur asymptomatique pour la PPE [38]. Le génotype P334L a été identifié comme responsable de formes modérées de PPE [33]. L'influence d'autres facteurs génétiques ou non génétiques (notamment le climat) non identifiés, permettrait d'expliquer ici la survenue tardive des symptômes pour cette patiente et l'absence de symptômes chez sa sœur.

Il est également décrit le cas d'un patient ayant présenté les premiers symptômes après l'âge de 25 ans, associé, contrairement à ce qui pourrait être attendu, à une photosensibilité élevée [8].

Récemment, il a été décrit dans la littérature le premier cas de PPE de survenue tardive (après l'âge de 80 ans) liée à l'X [39].

Concernant notre cas de survenue tardive, nous n'avons pas de précisions sur le génotype du patient ni sur d'éventuels facteurs environnementaux.

3.3 Délai diagnostique

Le délai diagnostique retrouvé dans notre étude était important : médiane de 7,5 ans (0 - 62). Il était retrouvé des délais similaires dans les autres pays Européens : délai diagnostique moyen de 18 ans dans l'étude suédoise [8], délai diagnostique médian de 11 ans dans l'étude anglaise [7].

Ce délai est certainement sous-évalué en raison de l'existence possible de patients non diagnostiqués.

Ce retard diagnostique est probablement lié :

- à la rareté de la maladie
- à la méconnaissance de l'existence de cette pathologie chez les médecins français et européens [40],
- au polymorphisme clinique parfois trompeur,
- et à la discordance entre l'absence ou le peu de signes cutanés, et des symptômes parfois ressentis comme intenses, notamment chez l'enfant, qui peut dérouter les parents et soignants [32].

Dans notre étude, une augmentation significative de ce délai diagnostique avec l'âge des patients était retrouvée. Ce lien est confirmé par l'analyse en sous-groupes selon l'âge. Cependant, il existe un biais inhérent à cette analyse. En effet la probabilité d'avoir un délai diagnostique plus court est plus élevée pour les enfants, du fait de leur âge.

Contrairement à ce que nous attendions, la présence d'antécédents familiaux de PPE n'est pas significativement associée à un délai diagnostique plus court, à l'instar de l'étude suédoise [8]. Il est possible que notre effectif soit insuffisant pour mettre en évidence cette association.

De plus, le délai diagnostique était plus court dans les régions les plus ensoleillées.

Les hypothèses explicatives avancées sont :

** un facteur déclenchant (l'exposition solaire) moins facilement identifiable dans les régions les moins ensoleillées*

En effet, la perception d'une exposition solaire est variable entre les patients. Dans notre étude, 27% des patients déclaraient présenter des crises sans exposition solaire. Or,

l'exposition solaire est un élément indispensable au déclenchement des crises dans la PPE. Pour de nombreux patients, la notion d'exposition solaire pourrait correspondre à un ensoleillement « visible » (sans nuage...), alors qu'en réalité, l'exposition solaire existe sur toute la période diurne quelle que soit le temps.

Il est par conséquent probable que le facteur déclenchant « exposition solaire » ne soit pas identifié comme tel par les patients résidant dans les régions les moins ensoleillées. Le caractère photo-déclenché des crises étant l'élément clinique principal permettant d'évoquer le diagnostic de PPE, ceci pourrait expliquer un retard diagnostique.

** des premières crises plus symptomatiques dans les régions les plus ensoleillées*

Les résultats de notre étude ne concordent pas avec cette hypothèse. En effet, les crises étaient moins douloureuses et la durée d'exposition déclenchant une crise était plus longue dans les régions les plus ensoleillées.

Nous expliquons ces résultats par une intensité et une fréquence de l'exposition solaire plus importantes dans ces régions. L'intensité de l'exposition solaire entraînerait des symptômes initiaux plus bruyants et un diagnostic plus précoce. En revanche, la fréquence d'exposition plus élevée conduirait à un phénomène de tolérance solaire développé ci-dessous (atténuation des symptômes avec le temps).

3.4 Facteurs modifiant les crises

3.4.1 Facteurs généraux

Les facteurs aggravants significativement retrouvés étaient l'été, le vent chaud, l'eau chaude et les reflets de l'eau.

Le facteur « vent » était également retrouvé dans la littérature [7,8]. Le mécanisme physiopathologique expliquant l'aggravation des symptômes de la PPE en présence de vent est inconnu. Il existe probablement une diminution de perception du rayonnement solaire par les patients, responsable alors d'une surexposition.

Il est à noter que dans les interviews réalisées lors de l'étude préliminaire, certains patients avaient déclaré que le vent était un facteur déclenchant des crises, mais ce point n'a pas été étudié dans notre étude.

De plus, dans notre étude, les patients déclaraient des éléments de la saison « froide » (l'hiver, l'automne, la glace, le vent froid) comme facteurs améliorant les crises, et distinguaient le vent chaud du vent froid. L'influence de la température dans la PPE n'est pas connue. Le froid pourrait modifier le ressenti des symptômes, mais également avoir un rôle direct sur le mécanisme physiopathologique de la maladie.

Enfin, contrairement aux messages délivrés dans les livres français de références en photo-dermatologie [41], nous n'avons pas retrouvé, de lien entre l'âge des patients et les symptômes présentés lors des crises et il n'était pas retrouvé d'amélioration nette des symptômes avec l'âge (Figure 11).

3.4.2 Facteurs hormonaux

Concernant les facteurs hormonaux, notre étude met en évidence une amélioration ou une absence de modification des symptômes lors de la grossesse, comme mentionné dans la littérature [7,8,42–45].

Les taux de protoporphyrines érythrocytaires plasmatiques semblent être variables lors de la grossesse. Le mécanisme physiopathologique de cette amélioration n'est pas connu ; l'influence des hormones sur des protéines régulatrices des protoporphyrines, ainsi que l'hémodilution liée à la grossesse ont été évoquées [7,8].

L'allaitement, la prise de pilule, les menstruations semblaient avoir peu d'influence sur les symptômes de la PPE, mais nos résultats sont à pondérer face au nombre de données manquantes.

Concernant la ménopause, les résultats étaient variables (5 cas: pas d'influence, 2 cas: aggravation, 7 cas : amélioration). Dans l'étude de Holme [7], quelques cas d'amélioration lors de la ménopause avaient été décrits.

3.5 Influence solaire

3.5.1 Tolérance solaire

Lors des interviews de l'étude préliminaire, un patient nous avait suggéré l'hypothèse de l'existence d'un phénomène de « tolérance solaire ». En effet, il nous décrivait mieux supporter sa maladie depuis son déménagement dans le sud de la France (il résidait auparavant dans la région nantaise). De plus, il relatait une meilleure tolérance de la maladie comparé à sa sœur également atteinte, vivant en Angleterre. Nous avons alors essayé de tester cette hypothèse de tolérance solaire dans notre questionnaire et dans l'étude de l'influence solaire.

Ainsi, nous avons mis en évidence :

- une amélioration des symptômes après plusieurs poussées : 40 % des patients déclaraient avoir la sensation d'une « tolérance solaire acquise»
- des crises moins douloureuses, chez les patients résidant dans les régions les plus ensoleillées ($r = - 0,26$),
- des crises déclenchées après une durée d'exposition solaire plus longue dans les régions les plus ensoleillées ($r = 0,39$).

D'autres données de notre étude renforcent cette hypothèse. Tout d'abord, 9% des patients utilisaient des cabines solaires pour diminuer le seuil de photosensibilité. De plus, certains patients ont déclaré avoir noté une amélioration des symptômes lors de voyages dans des zones plus ensoleillées, ou encore une aggravation des symptômes dans des zones moins ensoleillées que leur lieu de résidence. Bien que de nombreux facteurs confondants étaient probablement présents (contexte de vacances, meilleure prise en charge...), et qu'il existe également d'autres facteurs non identifiés (influence de l'incidence du rayonnement, influence des vents...), ce phénomène de tolérance expliquerait une partie de ces données.

Nous proposons de définir ce phénomène comme « une tolérance solaire acquise ». Ce phénomène, suggéré par Todd [3], n'avait jamais été décrit précisément, notamment par l'analyse de données météorologiques.

Même si nos données sont descriptives et que les forces d'association statistique sont modestes dans notre étude, elles sont compatibles avec la littérature.

En effet, dans les premières expériences de Magnus [6], la photosensibilité testée par exploration photo-biologique, était supérieure en hiver. Il est possible que ceci soit dû, au phénomène de tolérance solaire acquise pendant la période estivale.

Dans l'étude anglaise de Holme [7], 56% des patients déclaraient être améliorés en été, et 44 % avoir une photosensibilité plus importante en hiver.

De plus, l'efficacité du traitement par photothérapie UVB a été rapportée dans la littérature [46–48].

Le mécanisme d'action exact de la photothérapie UVB n'est pas connu. Il s'agirait de l'induction d'une hyperplasie avec épaissement du stratum cornéum et épidermique, associée à une hyper mélanocytose (augmentation du nombre de mélanocytes fonctionnels responsables de l'absorption des UV et de la lumière visible par la mélanine), ainsi que d'un mécanisme immunosuppresseur avec modification de la réponse cytokinique.

La photothérapie UVB permet alors une amélioration de la tolérance journalière de la lumière solaire directe, objectivée par l'amélioration de la dose érythémale minimum pour les UVA et la lumière visible [46,48].

L'hypothèse d'une tolérance solaire induite par la mélanine, a abouti à la mise au point d'un implant sous-cutané résorbable d'afamélanotide [24].

Ainsi, notre étude corrobore l'idée déjà suggérée [3], selon laquelle l'induction d'une tolérance solaire naturelle, par une exposition régulière graduellement croissante, pourrait être bénéfique pour les patients. L'utilisation de la photothérapie UVB serait ainsi une option thérapeutique dans les cas les plus sévères.

3.5.2 Phénomène « d’amorçage »

Le phénomène « d’amorçage » correspond à la survenue d’une crise malgré une faible exposition, après plusieurs jours d’exposition solaire sans crise. Tout se passe comme si les symptômes apparaissaient au-delà d’une certaine dose cumulée d’exposition solaire. Cette notion a été décrite comme le « priming phenomenon » par Poh-Fitzpatrick [49].

Dans notre étude, ce phénomène « d’amorçage » était présent chez 73 % des patients, et chez 85 % des patients dans l’étude Anglaise de Holme [7].

Ce phénomène « d’amorçage » non expliqué, serait notamment responsable du polymorphisme des symptômes déclarés par les patients, et de la survenue de symptômes après une longue exposition ou à un âge avancé [50].

A la différence du phénomène de tolérance solaire acquise, ce phénomène est observé sur des délais courts de quelques jours.

3.6 Photo-protection – Traitement

Comme attendu, les moyens de photo-protection retrouvés étaient : l’éviction du soleil, les vêtements adaptés et les produits de protection solaire.

3.6.1 Vêtements

Dans la PPE, toutes les zones de la peau peuvent être touchées. Dans notre étude, les extrémités étaient les plus souvent atteintes, en raison de la difficulté de protection de ces zones. Ces données concordent avec les moyens de protection déclarés par les patients: plus des trois-quarts d’entre eux déclaraient se couvrir complètement, y compris les extrémités (gants, chapeaux, chaussettes).

3.6.2 Produits de protection solaire

Trois quart des patients (74%) ont déclaré utiliser des produits de protection solaire aux indices 50 et plus, contre 92 % dans l'étude de Wahlin et 68 % dans l'étude de Holme [7,8].

Dans notre étude, 53 % des patients déclaraient les utiliser « très souvent ». 24 % des patients jugeaient leur utilisation comme inefficace, contre 8 % dans l'étude de Wahlin [8]. Dans l'étude de Holme, sur 223 patients, 40 patients avaient déclaré utiliser des produits de protection solaire « réfléchissants » mais seulement 30 patients connaissaient les indices UVA [7]. Aucun patient dans notre étude n'a déclaré spontanément utiliser de produit de protection solaire minéral.

Le type de produit de protection solaire utilisé est important dans la PPE. En effet, dans la peau, les protoporphyrines libèrent des radicaux libres toxiques responsables des symptômes, sous l'action des UVA et de la lumière visible (et non des UVB).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a publié en 2006 un rapport de synthèse, élaboré par le groupe de réflexion de l'ANSM (ex AFSSAPSS), sur les produits de protection solaire et des « recommandations relatives aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité » [51,52].

Les produits de protection solaire y sont définis, par des méthodes d'évaluation strictes, selon leur indice UVB (mentionnés sur l'emballage), leur indice UVA, et leur longueur d'onde critique (qui doit être supérieure à 370 nm). La longueur d'onde critique est la longueur d'onde pour laquelle l'intégrale de la courbe du spectre d'absorption commençant à 290 nm atteint 90 % de l'intégrale entre 290 et 400 nm.

Pour la PPE, le meilleur produit de protection solaire est celui avec la longueur d'onde critique la plus élevée et l'indice UVA le plus haut.

Sur le marché français actuel, les filtres UVA sont peu nombreux. De plus, l'indice UVA varie entre les produits de même indice UVB déclaré, et entre les formes galéniques d'un même produit (par exemple, les sprays ont un indice UVA moindre que les laits).

Enfin, l'efficacité réelle du photo-protecteur dépend également de nombreux autres facteurs : qualités de rémanence, quantité appliquée, durée d'application, délai entre l'application et l'exposition...[53]

Les produits de protection solaire qualifiés de « réfléchissants » dans l'étude anglaise [7], sont de type minéral, constitués d'oxyde de zinc et de dioxyde de titane. Ces molécules permettraient une protection contre les UVA et la lumière visible [54]. Elles seraient donc adaptées pour la photo-protection des patients porteurs de PPE.

Néanmoins, les produits de protection solaire à base de minéraux actuellement commercialisés en France, ont parfois une longueur d'onde critique et un indice UVA plus bas que les non minéraux. Ceci pourrait être lié à l'utilisation de nanoparticules dans leur composition.

Ainsi, nous retiendrons que pour la PPE, le choix du produit de protection solaire doit se porter sur les indices UVA et la longueur d'onde critique les plus élevés.

3.6.3 Caroténoïdes

Afin de diminuer le seuil de photosensibilité, l'utilisation des caroténoïdes est également proposée dans la PPE. Les caroténoïdes agiraient en limitant les réactions de photo-oxydation.

Dans notre étude, 53 % des patients ont déclaré avoir noté une efficacité (modérée ou importante) de ce traitement. Dans la littérature, leur efficacité est variable [7,8,55,56] ; dans l'étude de Wahlin, seuls 20 % des patients avaient déclaré une efficacité [8].

Cependant, en raison de leur prix et de leurs effets indésirables, seuls 35 % des patients de notre étude les utilisaient.

D'autres traitements de la PPE ont été proposés: cystéine, cholestyramine... Il n'y a pas de consensus à les utiliser car leur efficacité reste modérée [56–58]. Dans notre étude, aucun patient n'a déclaré les utiliser.

3.7 Suivi - Coût - Affection longue durée

3.7.1 Suivi

Dans notre étude, de nombreux patients déclaraient ne pas avoir de suivi régulier : 34% des patients n'avaient pas de suivi clinique, et 38 % pas de suivi biologique. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de Holme [7], et de Wahlin [8] (respectivement 29 % et 21 % des patients sans suivi régulier).

Néanmoins, l'absence de suivi est probablement sous-estimée (données du CFP non actualisées pouvant témoigner de la rupture du suivi, pas de données pour les patients non suivis...).

Ce taux de suivi nous paraît insuffisant au vu du risque hépatique et de la nécessité d'accompagnement du patient. Il s'explique probablement par la chronicité de la maladie et le peu de traitements efficaces proposés.

Un suivi clinique et biologique régulier (annuel) est nécessaire dans la PPE, afin de dépister précocement les complications hépatiques [59,60], mais également les carences en vitamine D [8,61,62].

3.7.2 Coût

Le coût médian en euros dépensés (non pris en charge par la sécurité sociale) était de 100 euros. La valeur extrême supérieure s'élevait à 1000 euros. Aucune donnée comparative n'a été retrouvée dans la littérature.

Le coût estimé auprès d'une pharmacie de ville d'un traitement par caroténoïdes et produits de photo-protection solaire d'avril à septembre, s'élève à environ 200 euros. Ce coût élevé pour des produits non remboursés peut constituer un facteur limitant au traitement.

3.7.3 Affection longue durée

Moins d'un tiers des patients étaient enregistrés sous le régime d'affection de longue durée au titre des « maladies métaboliques héréditaires ».

Cette faible couverture pourrait s'expliquer par la méconnaissance d'une possible prise en charge à 100%, et l'absence de traitements remboursés dans la PPE.

Les produits de protection solaire et les caroténoïdes restent à la charge des patients, même en ALD. Il est possible de faire une demande d'aide financière à titre exceptionnel (en fonction des revenus) pour le remboursement de ce traitement, auprès de la caisse primaire d'assurance maladie.

3.8 Qualité de vie

Deux éléments ont une influence sur la qualité de vie dans la PPE: le retard diagnostique et la sévérité de la maladie.

Le retard diagnostique de la PPE est responsable d'une incompréhension de l'entourage du patient avant le diagnostic, lourd en conséquences sociales et psychiques pour le patient [20,40]. Le risque est notamment l'erreur diagnostic avec une maladie psychiatrique [20].

La sévérité de la PPE entraîne un risque de retentissement psychique et social important [7,8,20,63]. La phase aiguë est une phase critique et sévère pour les patients (dans notre étude, symptômes à type de brûlure, intensité de la douleur élevée, troubles du sommeil dans plus de 2/3 des cas, durée d'une crise entre 1 et 3 jours...). D'autres études retrouvaient également cette notion de crises jugées sévères par les patients, avec parfois des idées suicidaires [20].

Au quotidien, le retentissement social de la maladie est important. Dans notre étude, il était retrouvé un retentissement important de la maladie avec l'activité de la vie quotidienne (74 % des patients ont déclaré sortir en restant à l'ombre, 48 % devoir rester dans le noir pour arrêter une crise,...).

Les échelles de qualité de vie DLQI et CDLQI permettent l'évaluation de ces paramètres (symptômes et retentissement social) en dermatologie. Elles concernent la semaine précédant l'évaluation.

Cependant, dans notre étude, en raison d'un faible ensoleillement durant les mois de septembre et octobre 2012 en France, les scores de DLQI ou CDLQI n'ont pas été représentatifs de la qualité de vie.

Dans la littérature, les scores de DLQI et CDLQI étaient élevés dans la PPE. Le DLQI moyen était de 14 dans l'étude de Holme, et la médiane du DLQI était de 7,5 dans l'étude de Jong [7,63]. Ces scores étaient comparables à de nombreuses maladies dermatologiques jugées sévères [7,63].

Le DLQI était notamment élevé pour les questions sociales et relatives aux loisirs chez les adultes, reflétant les restrictions sociales imposées par la maladie. Chez les enfants, le score des symptômes du CDLQI était plus élevé, montrant probablement la difficulté de l'auto photo-protection.[7].

D'autres échelles de qualité de vie ont été utilisées dans la PPE [8,63]. Notamment, une échelle « DLQI modifiée sur 12 mois », qui permet d'évaluer les symptômes sur un an [63]. L'utilisation de cette échelle nous aurait permis de mieux appréhender la sévérité et le retentissement social de la PPE dans notre étude.

4 Perspectives

Cette étude descriptive a évalué le spectre clinique de la PPE, l'influence solaire sur les symptômes, le retentissement de la maladie et sa prise en charge en France.

De ces résultats et analyses, plusieurs domaines d'action pourraient être envisagés.

4.1 Formation des soignants

Compte tenu de la sévérité de la maladie et de l'altération de la qualité de vie chez les patients porteurs de PPE, une formation médicale spécifique, en particulier des dermatologues, est essentielle. Elle passe notamment par la mise à jour des livres de référence en dermatologie.

L'existence de la PPE devrait (dans l'idéal) être connue des acteurs médicaux impliqués lors de l'apparition des premiers symptômes (médecins généralistes, pédiatres). Tout symptôme douloureux atypique cutané (ou digestif), doit faire évoquer le diagnostic de porphyrie, et motiver une consultation spécialisée.

4.2 Soutien informationnel, suivis clinique, biologique et psychologique des patients : éducation thérapeutique

La PPE est une maladie rare et invalidante nécessitant une prise en charge adaptée. La mise à disposition d'informations est essentielle pour les soignants et les patients.

Le CFP propose un site internet d'information sur les porphyries, dont la PPE, destiné aux patients et aux soignants [64]. L'utilisation des caroténoïdes, des produits de protection solaire « réfléchissants », la nécessité d'un suivi biologique annuel (dépistage précoce de l'atteinte hépatique), y sont mentionnés.

Suite à notre travail, nous pourrions proposer un complément d'information concernant les produits de protection solaire : nécessité d'un indice UVA et d'une longueur d'onde critique élevés.

Par ailleurs, l'acceptation de la PPE est difficile. Cette maladie chronique peut être le révélateur ou la cause de souffrances, de maladies psychiques, d'addictions et de difficultés sociales chez les patients et leur entourage. Des situations de vulnérabilité peuvent être évidentes d'emblée ou survenir au fil du temps. Un soutien psychologique adapté par les soignants et l'entourage est nécessaire.

L'Association Française des Malades Atteints de Porphyries intervient aussi dans l'accompagnement des patients [65].

Ces moyens d'information et de prise en charge, ne sont pas toujours intégrés ou connus par les patients. La mise en place de sessions d'éducation thérapeutique pourrait améliorer la prise en charge.

4.3 Perspective d'une échelle de qualité de vie pour les photo-dermatoses

Comme nous l'avons vu dans notre étude, les échelles DLQI et CDLQI ne sont pas toujours représentatives de la sévérité de la maladie étudiée. En effet, l'évolution par poussées déclenchées par le soleil dans la PPE, n'est pas retranscrite dans ces échelles. Ceci est probablement le cas pour l'ensemble des photo-dermatoses.

Ainsi, il nous paraît important d'élaborer et de valider une échelle modifiée de DLQI et CDLQI dans les photo-dermatoses. La mention « depuis une semaine » dans le DLQI et le CDLQI, pourrait être remplacée par « depuis un an, lors des crises ». Une échelle de DLQI modifiée sur 12 mois avait été proposée [63].

4.4 Perspective d'évaluation des facteurs externes influençant la PPE

Certains traits cliniques atypiques de la PPE ne sont pas expliqués, notamment l'influence de facteurs externes déclarés comme le vent et la température, ou l'amélioration des symptômes dans des zones très ensoleillées lors de voyages. Les mécanismes sont probablement multifactoriels (génétiques et non génétiques).

L'exploration de ces atypies pourrait être réalisée, en partenariat avec l'Établissement Météo France. Par exemple, l'incidence du rayonnement solaire, l'influence du vent, l'influence de la température sur les symptômes de la PPE, pourraient être étudiés spécifiquement avec l'aide de tests photo-dermatologiques très spécifiques (notamment avec un monochromateur, permettant l'exploration de toutes les longueurs d'ondes).

Le mécanisme expliquant l'amélioration des symptômes lors de la grossesse est également à explorer.

L'explication de ces phénomènes pourrait aboutir à la mise en place de stratégies de protection adaptées, ou encore à d'autres traitements.

4.5 Influence solaire et message

Notre étude n'avait pas pour but d'établir de relation de causalité, mais elle a permis de mettre en évidence un lien entre l'exposition solaire et les signes cliniques de la PPE.

Elle introduit la notion de tolérance solaire naturelle induite par une exposition solaire répétée.

La réalisation d'une étude prospective avec explorations photo-dermatologiques pourrait confirmer nos résultats.

CONCLUSION

Cette étude observationnelle transversale, menée chez 89 patients atteints de PPE en France, en 2012, évalue le spectre clinique de la maladie, son retentissement, sa prise en charge et l'influence solaire sur les symptômes.

Elle confirme les données épidémiologiques des précédentes études cliniques sur la PPE [7,8].

Le retard diagnostique est notamment très élevé, lié probablement à la rareté de la maladie, à sa méconnaissance et au polymorphisme clinique.

Nous montrons en effet que l'expression clinique de la PPE est très variable, vraisemblablement déterminée par des facteurs génétiques et environnementaux encore non identifiés. Le faible taux de suivi médical mis en évidence dans notre étude, dénote avec la potentielle gravité de la maladie.

Enfin, cette étude a pour originalité d'étudier l'influence solaire sur l'expression de la maladie. Chez les patients résidant dans les régions les plus ensoleillées, le délai diagnostique de la maladie est plus court, mais les crises sont moins douloureuses et déclenchées après une durée d'exposition solaire plus longue par rapport aux régions les moins ensoleillées.

Ainsi, nous proposons de décrire un phénomène de « tolérance solaire acquise ». La question du bénéfice pour le patient d'une exposition solaire régulière modérée est donc posée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Porphyrrias. *The Lancet* 2010;375:924–37.
- [2] Lecha M, Puy H, Deybach J-C. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:19.
- [3] Todd DJ. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1994;131:751–66.
- [4] Balwani M, Bloomer J, Desnick R. Erythropoietic Protoporphyria, Autosomal Recessive. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews*TM, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- [5] Pallure V, Dereure O. Erythropoietic protoporphyria. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:62–64; quiz 61, 65.
- [6] Magnus IA, Jarrett A, Prankerd TA, Rimington C. Erythropoietic protoporphyria. A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyriaemia. *Lancet* 1961;2:448–51.
- [7] Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol* 2006;155:574–81.
- [8] Wahlin S, Floderus Y, Stål P, Harper P. Erythropoietic protoporphyria in Sweden: demographic, clinical, biochemical and genetic characteristics. *J Intern Med* 2011;269:278–88.
- [9] Schmitt C, Ducamp S, Gouya L, Deybach J-C, Puy H. Inheritance in erythropoietic protoporphyria. *Pathol Biol* 2010;58:372–80.
- [10] Gouya L, Puy H, Robreau A-M, Bourgeois M, Lamoril J, Da Silva V, et al. The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype FECH. *Nat Genet* 2002;30:27–8.

- [11] Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau A-M, Austerlitz F, Da Silva V, Brun P, et al. Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet* 2006;78:2–14.
- [12] Whatley SD, Mason NG, Holme SA, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN. Gene dosage analysis identifies large deletions of the FECH gene in 10% of families with erythropoietic protoporphyria. *J Invest Dermatol* 2007;127:2790–4.
- [13] Whatley SD, Mason NG, Holme SA, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN. Molecular epidemiology of erythropoietic protoporphyria in the U.K. *Br J Dermatol* 2010;162:642–6.
- [14] Holme SA, Whatley SD, Roberts AG, Anstey AV, Elder GH, Ead RD, et al. Seasonal palmar keratoderma in erythropoietic protoporphyria indicates autosomal recessive inheritance. *J Invest Dermatol* 2009;129:599–605.
- [15] Whatley SD, Ducamp S, Gouya L, Grandchamp B, Beaumont C, Badminton MN, et al. C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet* 2008;83:408–14.
- [16] Bharati A, Badminton MN, Whatley SD, O'Brien DV, Bell HK. Late-onset erythropoietic protoporphyria in association with haematological malignancy. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:668–70.
- [17] Sarkany RPE, Ross G, Willis F. Acquired erythropoietic protoporphyria as a result of myelodysplasia causing loss of chromosome 18. *Br J Dermatol* 2006;155:464–6.
- [18] Aplin C, Whatley SD, Thompson P, Hoy T, Fisher P, Singer C, et al. Late-onset erythropoietic porphyria caused by a chromosome 18q deletion in erythroid cells. *J Invest Dermatol* 2001;117:1647–9.
- [19] Goodwin RG, Kell WJ, Laidler P, Long CC, Whatley SD, McKinley M, et al. Photosensitivity and acute liver injury in myeloproliferative disorder secondary to late-onset protoporphyria caused by deletion of a ferrochelatase gene in hematopoietic cells. *Blood* 2006;107:60–2.

- [20] Rufener EA. Erythropoietic protoporphyria: a study of its psychosocial aspects. *Br J Dermatol* 1987;116:703–8.
- [21] Wahlin S, Stal P, Adam R, Karam V, Porte R, Seehofer D, et al. Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria in Europe. *Liver Transpl* 2011;17:1021–6.
- [22] Rand EB, Bunin N, Cochran W, Ruchelli E, Olthoff KM, Bloomer JR. Sequential liver and bone marrow transplantation for treatment of erythropoietic protoporphyria. *Pediatrics* 2006;118:e1896–1899.
- [23] Wahlin S, Harper P. The role for BMT in erythropoietic protoporphyria. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:393–4.
- [24] Harms J, Lautenschlager S, Minder CE, Minder EI. An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med* 2009;360:306–7.
- [25] Fontanellas A, Mazurier F, Moreau-Gaudry F, Belloc F, Ged C, de Verneuil H. Correction of uroporphyrinogen decarboxylase deficiency (hepatoerythropoietic porphyria) in Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines by retrovirus-mediated gene transfer: fluorescence-based selection of transduced cells. *Blood* 1999;94:465–74.
- [26] Pawliuk R, Bachelot T, Wise RJ, Mathews-Roth MM, Leboulch P. Long-term cure of the photosensitivity of murine erythropoietic protoporphyria by preselective gene therapy. *Nat Med* 1999;5:768–73.
- [27] Mathews-Roth MM. Erythropoietic protoporphyria: treatment with antioxidants and potential cure with gene therapy. *Meth Enzymol* 2000;319:479–84.
- [28] Went LN, Klasen EC. Genetic aspects of erythropoietic protoporphyria. *Ann Hum Genet* 1984;48:105–17.
- [29] Gross U, Frank M, Doss MO. Hepatic complications of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14:52–7.
- [30] Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210–6.

- [31] Holme SA, Man I, Sharpe JL, Dykes PJ, Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index: validation of the cartoon version. *Br J Dermatol* 2003;148:285–90.
- [32] Lecluse ALY, Kuck-Koot VCM, van Weelden H, Sigurdsson V, Russel IM, Frank J, et al. Erythropoietic protoporphyria without skin symptoms-you do not always see what they feel. *Eur J Pediatr* 2008;167:703–6.
- [33] Schneider-Yin X, Harms J, Minder EI. Porphyria in Switzerland, 15 years experience. *Swiss Med Wkly* 2009;139:198–206.
- [34] Minder EI, Gouya L, Schneider-Yin X, Deybach JC. A genotype-phenotype correlation between null-allele mutations in the ferrochelatase gene and liver complication in patients with erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002;48:91–6.
- [35] Méndez M, Poblete-Gutiérrez P, Morán-Jiménez M-J, Rodríguez M-E, Garrido-Astray M-C, Fontanellas A, et al. A homozygous mutation in the ferrochelatase gene underlies erythropoietic protoporphyria associated with palmar keratoderma. *Br J Dermatol* 2009;160:1330–4.
- [36] Minder EI, Schneider-Yin X, Mamet R, Horev L, Neuenschwander S, Baumer A, et al. A homoallelic FECH mutation in a patient with both erythropoietic protoporphyria and palmar keratoderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1349–53.
- [37] Azad J, Brennan P, Carmichael AJ. New mutation identified in two sisters with adult-onset erythropoietic protoporphyria. *Clin Exp Dermatol* 2013.
- [38] Berroeta L, Man I, Goudie DR, Whatley SD, Elder GH, Ibbotson SH. Late presentation of erythropoietic protoporphyria: case report and genetic analysis of family members. *Br J Dermatol* 2007;157:1030–1.
- [39] Livideanu CB, Ducamp S, Lamant L, Gouya L, Rauzy OB, Deybach JC, et al. Late-Onset X-Linked Dominant Protoporphyria: An Etiology of Photosensitivity in the Elderly. *J Invest Dermatol* 2013;133:1688–90.
- [40] Wahlin S, Floderus Y, Ros A-M, Broomé U, Harper P. The difficult clinical diagnosis of erythropoietic protoporphyria. *Physiol Res* 2006;55 Suppl 2:S155–157.

- [41] Société Française de Photodermatologie. Photodermatologie. Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. Arnette Ed. 2008.
- [42] Jacquemyn Y. Erythropoietic protoporphyria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:196.
- [43] Bewley AP, Keefe M, White JE. Erythropoietic protoporphyria improving during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998;139:145–7.
- [44] Poh-Fitzpatrick MB. Human protoporphyria: reduced cutaneous photosensitivity and lower erythrocyte porphyrin levels during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:40–3.
- [45] Schmidt H, Snitker G, Thomsen K, Lintrup J. Erythropoietic protoporphyria. A clinical study based on 29 cases in 14 families. *Arch Dermatol* 1974;110:58–64.
- [46] Collins P, Ferguson J. Narrow-band UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol* 1995;132:956–63.
- [47] García-Martín P, De Argila D, To-Figueras J, Llamas-Velasco M, Fraga J, García-Diez A. Phototolerance induced by narrow-band UVB phototherapy in severe erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28:261–3.
- [48] Warren LJ, George S. Erythropoietic protoporphyria treated with narrow-band (TL-01) UVB phototherapy. *Australas J Dermatol* 1998;39:179–82.
- [49] Poh-Fitzpatrick MB. The “priming phenomenon” in the acute phototoxicity of erythropoietic protoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:311.
- [50] Varma S, Haworth A, Keefe M, Anstey AV. Delayed onset of cutaneous symptoms in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2000;143:221–3.
- [51] Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l’Afssaps sur les produits de protection solaire. 13 Janvier 2006.
Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/%28offset%29/4>

- [52] Commission du 22 septembre 2006. Recommandation relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité [notifiée sous le numéro C(2006) 4089], publié au journal officiel de l'Union européenne du 26.09.2006
Disponible sur:
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:265:0039:0043:fr:PDF>
- [53] Beani J-C. [Solar protection products: efficacy and risks]. *Ann Dermatol Venereol* 2012;139:261–72.
- [54] Moseley H, Cameron H, MacLeod T, Clark C, Dawe R, Ferguson J. New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. *Br J Dermatol* 2001;145:789–94.
- [55] Mathews-Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB, Harber LH, Kass EH. Beta carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity diseases. *Arch Dermatol* 1977;113:1229–32.
- [56] Minder EI, Schneider-Yin X, Steurer J, Bachmann LM. A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2009;55:84–97.
- [57] Tewari A, Marsden J, Naik H, Benton EC, Sarkany R. Oral cholestyramine is not an effective treatment for uncomplicated erythropoietic protoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1383–4.
- [58] Mathews-Roth MM, Rosner B. Long-term treatment of erythropoietic protoporphyria with cysteine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:307–9.
- [59] Anstey AV, Hift RJ. Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Postgrad Med J* 2007;83:739–48.
- [60] Gross U, Frank M, Doss MO. Hepatic complications of erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14:52–7.
- [61] Holme SA, Anstey AV, Badminton MN, Elder GH. Serum 25-hydroxyvitamin D in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2008;159:211–3.

- [62] Allo G, Del Carmen Garrido-Astray M, De Salamanca RE, Martínez G, Hawkins F. Bone mineral density and vitamin D levels in erythropoietic protoporphyria. *Endocrine* 2013.
- [63] Jong CT, Finlay AY, Pearse AD, Kerr AC, Ferguson J, Benton EC, et al. The quality of life of 790 patients with photodermatoses. *Br J Dermatol* 2008;159:192–7.
- [64] <http://www.porphyrie.net/index.php>
- [65] <http://www.porphyries-patients.org/>

LISTE DES ABREVIATIONS :

ALD: Affection de longue durée

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ex AFSSAPSS)

CDLQI : Children's Dermatology Life Quality Index

CFP : Centre Français des Porphyrries

DLQI : Dermatology Life Quality Index

FECH : Ferrochélatase

PPE : Protoporphyrine érythropoïétique

UTC : Universal Time Coordinated

UV : Ultra-violet

Annexe 1 : Questionnaire

QUESTIONNAIRE

Âge: ans	Sexe: <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F
Origine ethnique: <input type="checkbox"/> européenne <input type="checkbox"/> asiatique <input type="checkbox"/> amérindienne <input type="checkbox"/> africaine	
Âge de début des symptômes:	Âge du diagnostic:
Qui a diagnostiqué cette maladie ? : <input type="checkbox"/> Centre Français des Porphyrries <input type="checkbox"/> dermatologue <input type="checkbox"/> médecin traitant <input type="checkbox"/> pédiatre <input type="checkbox"/> famille/ami	
Autre membre/famille ayant la même maladie: <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui, quel membre:	

1 - MANIFESTATIONS CLINIQUES		
Lors des crises, que ressentez-vous ?		
<input type="checkbox"/> des brûlures <input type="checkbox"/> «comme si la peau était ébouillantée» <input type="checkbox"/> «comme de l'acide sur la peau» <input type="checkbox"/> «contact avec flamme ou plaque électrique» <input type="checkbox"/> une douleur sourde <input type="checkbox"/> des picotements <input type="checkbox"/> autre:	<input type="checkbox"/> une sensation de grattage <input type="checkbox"/> des fourmis <input type="checkbox"/> une sensation de cuisson <input type="checkbox"/> des décharges électriques <input type="checkbox"/> «comme des aiguilles» <input type="checkbox"/> une chaleur sourde profonde	
Quelle est l'intensité habituelle des manifestations ? (0 = pas de douleur, 10 = douleur maximale imaginable)		
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		
Où se situent les problèmes ?		
<input type="checkbox"/> joues <input type="checkbox"/> nez <input type="checkbox"/> oreilles <input type="checkbox"/> crâne <input type="checkbox"/> lèvres	<input type="checkbox"/> torse <input type="checkbox"/> dos <input type="checkbox"/> dos des mains <input type="checkbox"/> ongles <input type="checkbox"/> avant-bras	<input type="checkbox"/> bras <input type="checkbox"/> pieds <input type="checkbox"/> jambes <input type="checkbox"/> yeux <input type="checkbox"/> autre:
Que voyez-vous sur la peau lors des crises ?		
<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> un gonflement de la peau <input type="checkbox"/> un gonflement «comme des orties» <input type="checkbox"/> des rougeurs <input type="checkbox"/> des petits points rouges <input type="checkbox"/> des suintements <input type="checkbox"/> autre:	<input type="checkbox"/> peau violacée <input type="checkbox"/> un aspect brûlé marron <input type="checkbox"/> des croûtes <input type="checkbox"/> des cloques d'eau <input type="checkbox"/> des saignements <input type="checkbox"/> des craquements de la peau	

Avez-vous déjà présenté des crises sans exposition solaire ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
--	---

Avez-vous les problèmes suivants lors des crises ?	
<input type="checkbox"/> des maux de tête	<input type="checkbox"/> des douleurs abdominales
<input type="checkbox"/> une sensation de malaise	<input type="checkbox"/> une irritabilité
<input type="checkbox"/> des troubles du sommeil	<input type="checkbox"/> des douleurs aux articulations
<input type="checkbox"/> des nausées et/ou vomissements	<input type="checkbox"/> des douleurs aux yeux
<input type="checkbox"/> autre:	

Quels effets des facteurs suivants avez-vous observé sur vos symptômes ?			
Avec	Aggravation	Diminution	Pas d'influence
= le vent froid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= le vent chaud	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= l'eau froide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= l'eau chaude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= la glace	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= la neige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= les reflets de l'eau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= les nuages	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= l'été	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= l'hiver	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= le printemps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= l'automne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= la prise d'alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= le tabac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= la fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= l'exercice physique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= les lampes artificielles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= la puberté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= l'âge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= prise de médicament →lequel:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= stress psychologique (famille, travail, etc...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= autre:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Quels effets des facteurs suivants avez-vous observé sur vos symptômes ?			
Pour les femmes:			
= la grossesse			
→ 1er trimestre			
→ 2ème trimestre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
→ 3ème trimestre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= les règles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= l'allaitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= la ménopause	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= la prise de pillule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
→laquelle:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
= le stérilet			
→type:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Au soleil, quelle est en moyenne la durée d'exposition solaire qui déclenche une crise ?			
Crises avec signes visibles:		Crises avec signes non visibles:	
<input type="checkbox"/> 5 à 10 min	<input type="checkbox"/> entre 3 et 5 h	<input type="checkbox"/> 5 à 10 min	<input type="checkbox"/> entre 3 et 5 h
<input type="checkbox"/> 15 min	<input type="checkbox"/> plus de 5 h	<input type="checkbox"/> 15 min	<input type="checkbox"/> plus de 5 h
<input type="checkbox"/> 30 min	<input type="checkbox"/> un jour	<input type="checkbox"/> 30 min	<input type="checkbox"/> un jour
<input type="checkbox"/> 1 heure	<input type="checkbox"/> plusieurs jours	<input type="checkbox"/> 1 heure	<input type="checkbox"/> plusieurs jours
<input type="checkbox"/> 2 heures		<input type="checkbox"/> 2 heures	
Combien de temps après une exposition solaire apparaissent les signes ?			
Crises avec signes visibles:		Crises avec signes non visibles:	
<input type="checkbox"/> de suite	<input type="checkbox"/> 6 à 24 h. après	<input type="checkbox"/> de suite	<input type="checkbox"/> 6 à 24 h. après
<input type="checkbox"/> 1 heure après	<input type="checkbox"/> plus d'un jour	<input type="checkbox"/> 1 heure après	<input type="checkbox"/> plus d'un jour
<input type="checkbox"/> 2 à 6 h. après		<input type="checkbox"/> 2 à 6 h. après	
Après une crise, en combien de temps l'ensemble des signes disparaissent complètement ?			
<input type="checkbox"/> moins de 5 heures	<input type="checkbox"/> 1 à 3 jours		
<input type="checkbox"/> 5 à 12 heures	<input type="checkbox"/> 3 à 7 jours		
<input type="checkbox"/> 12 à 24 heures	<input type="checkbox"/> plus de 7 jours, combien:		
Avez-vous déjà eu la sensation que lors des premiers jours d'exposition, il n'y avait pas de réaction, puis brutalement, une intolérance au soleil malgré une faible exposition ?			
<input type="checkbox"/> jamais	<input type="checkbox"/> rarement	<input type="checkbox"/> souvent	<input type="checkbox"/> très souvent
Avez-vous déjà eu la sensation qu'une poussée aux premières expositions solaires (printemps) était suivie d'une amélioration de la tolérance à l'exposition solaire?			
<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non		

Quel est votre département ? :
Avez-vous déjà voyagé dans une zone plus ensoleillée que votre domicile? Si oui, comment avez-vous supporté l'exposition solaire ?	
<input type="checkbox"/> mieux, où ? :	
<input type="checkbox"/> pareil, où ? :	
<input type="checkbox"/> moins bien, où ? :	

Avez-vous déjà voyagé dans une zone moins ensoleillée que votre domicile ? Si oui, comment avez-vous supporté l'exposition solaire ?	
<input type="checkbox"/> mieux, où ? :	
<input type="checkbox"/> pareil, où ? :	
<input type="checkbox"/> moins bien, où ? :	

Lors de l'évolution de la maladie, la peau s'est-elle modifiée progressivement ?	
<input type="checkbox"/> sécheresse <input type="checkbox"/> épaissement <input type="checkbox"/> amincissement <input type="checkbox"/> aspect bronzé <input type="checkbox"/> aspect gris-jaune <input type="checkbox"/> accentuation des rides	<input type="checkbox"/> zones plus blanches <input type="checkbox"/> cicatrices plus fréquentes <input type="checkbox"/> mauvaise qualité des cicatrices <input type="checkbox"/> fissures <input type="checkbox"/> autre:
Lors de l'évolution de la maladie, les ongles se sont-ils modifiés progressivement ?	
<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui, comment ? :
Avez-vous déjà eu des calculs dans la vésicule biliaire ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Avez-vous déjà eu un bilan hépatique anormal ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

2 - MALADIES ASSOCIÉES

Avez-vous d'autre(s) problème(s) de santé (y compris traité(s)) ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> hypertension artérielle | <input type="checkbox"/> eczéma |
| <input type="checkbox"/> diabète | <input type="checkbox"/> cancer, |
| <input type="checkbox"/> allergie | →lequel: |
| <input type="checkbox"/> maladie du sang, | <input type="checkbox"/> maladie thyroïdienne, |
| →laquelle: | →laquelle: |
| <input type="checkbox"/> maladie du coeur, | <input type="checkbox"/> dépression |
| →laquelle: | <input type="checkbox"/> anxiété |
| <input type="checkbox"/> maladie des intestins, | <input type="checkbox"/> maladie dentaire, |
| →laquelle: | →laquelle: |
| <input type="checkbox"/> maladie du foie et voies biliaires, | <input type="checkbox"/> autre(s): |
| →laquelle: | |

Avez-vous déjà eu de l'anémie ou une carence en fer ?

oui non

Si oui, une supplémentation en fer a-t-elle amélioré les symptômes de votre maladie (porphyrie) ?

oui non

3 - TRAITEMENT, STRATÉGIE D'ADAPTATION				
Pour vous, la protection c'est:	Jamais	Rarement	Souvent	Très souvent
→ Les vêtements: = les gants = les manches longues = les pantalons ou jupes longues = chaussettes/chaussures fermées = un chapeau/une casquette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
→ Les crèmes solaires: = indice 20 = indice 30 = indice 50 et plus = autres crèmes, lesquelles:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
→ Les cabines UV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Selon vous, quelles sont les couleurs de vêtements qui vous protègent le mieux du soleil ?			

En général, vous:	<input type="checkbox"/> sortez sans regarder le temps <input type="checkbox"/> sortez mais restez à l'ombre <input type="checkbox"/> ne sortez pas dès qu'il y a du soleil
Comment jugez-vous l'utilité de la crème solaire ?	<input type="checkbox"/> inefficace <input type="checkbox"/> peu efficace <input type="checkbox"/> efficace <input type="checkbox"/> très efficace <input type="checkbox"/> trop contraignante pour l'utiliser tous les jours
Comment jugez-vous l'utilité des Béta-carotènes ?	<input type="checkbox"/> inefficace <input type="checkbox"/> peu efficace <input type="checkbox"/> très efficace <input type="checkbox"/> trop chers, lesquels:
Avez-vous des effets indésirables avec les Béta-carotènes ?	<input type="checkbox"/> oui, lesquels: <input type="checkbox"/> non
Utilisez-les vous toujours ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non, pourquoi:

Lors des crises, qu'utilisez-vous pour vous soulager ?	
<input type="checkbox"/> isolement dans le noir quelques jours <input type="checkbox"/> eau froide <input type="checkbox"/> eau chaude <input type="checkbox"/> serviettes froides <input type="checkbox"/> serviettes chaudes <input type="checkbox"/> glace <input type="checkbox"/> ventilateur <input type="checkbox"/> objets froids <input type="checkbox"/> crèmes hydratantes <input type="checkbox"/> alcool	<input type="checkbox"/> médicaments, lesquels: <input type="checkbox"/> aspirine <input type="checkbox"/> paracétamol <input type="checkbox"/> corticoïdes locaux <input type="checkbox"/> corticoïdes par la bouche <input type="checkbox"/> atarax <input type="checkbox"/> anti-histaminique <input type="checkbox"/> lyrica / neurontin <input type="checkbox"/> autre: <input type="checkbox"/> autre:
Avez-vous un suivi pour cette maladie ?	<input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> tous les 5 ans <input type="checkbox"/> tous les 2 ans <input type="checkbox"/> tous les ans <input type="checkbox"/> 2 fois par an <input type="checkbox"/> plus souvent :
Par qui ?	<input type="checkbox"/> Centre Français des Porphyries <input type="checkbox"/> dermatologue <input type="checkbox"/> médecin traitant <input type="checkbox"/> gastro-entérologue <input type="checkbox"/> autre:
Avez-vous un bilan sanguin régulièrement pour cette maladie ?	<input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> tous les 5 ans <input type="checkbox"/> tous les 2 ans <input type="checkbox"/> tous les ans <input type="checkbox"/> 2 fois par an <input type="checkbox"/> plus souvent :
Avez-vous une échographie hépatique régulièrement ?	<input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> tous les 5 ans <input type="checkbox"/> tous les 2 ans <input type="checkbox"/> tous les ans <input type="checkbox"/> 2 fois par an <input type="checkbox"/> plus souvent :

Avez-vous participez à l'étude CLINUVEL concernant la prise du SCENESSE® (afamélanotide) ? Si oui, étiez-vous satisfait de ce traitement ?
<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Annexe 2 : Lettre explicative de l'étude

Nantes, le 07/09/2012

Madame, Monsieur,

En association avec le Professeur DEYBACH du Centre de Référence Français des Porphyrries à Paris, les Docteurs DUTARTRE, BARBAROT et moi-même menons actuellement une étude, en France, chez les patients atteints de Protoporphyrrie Erythroïétique.

Cette étude a pour but de mieux définir les symptômes ressentis par les patients, et d'évaluer les traitements effectués, afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie.

Pour ce faire, nous aurions besoin de votre participation en répondant au questionnaire anonyme ci-joint, et en nous le retournant par l'enveloppe pré-timbrée fournie.

Si votre enfant est atteint, merci de répondre avec lui au questionnaire.

Les résultats feront l'objet d'une thèse de médecine spécialisée en dermatologie, et d'une publication scientifique.

Nous vous remercions pour votre aimable participation, qui nous permettra de mener cette importante étude à terme.

Dans l'attente de votre réponse, veuillez agréer Madame, Monsieur, nos salutations distinguées.

Sylvie CAUSSE
Interne de dermatologie
CHU de NANTES

Pr DEYBACH
Centre de Référence
Français des Porphyrries
PARIS

Dr H.DUTARTRE
CHU de NANTES

Dr S.BARBAROT
CHU de NANTES

Annexe 3 : Extraits de documents techniques, source Météo France

1 Heure U.T.C. ou Universal Time Coordinated

Connue également sous le nom de Temps Universel Coordonné, c'est l'heure de référence internationale. Elle correspond aussi à l'heure GMT (Greenwich Mean Time).

Lorsqu'il est 00 UTC, il est minuit à Greenwich (Angleterre), sur le méridien de longitude zéro.

En France en horaire d'été, l'heure légale est en avance de 2 heures sur l'heure U.T.C., en horaire d'hiver l'heure légale est en avance d'une heure sur l'heure U.T.C.

Exemple : Une mesure de température réalisée à 06 UTC, correspond à un relevé à 8 heures locales en été, 7 heures locales en hiver.

2 La durée d'insolation et le rayonnement solaire global

L'**insolation** est, au sens météorologique (distinct du sens médical), l'exposition d'un objet au rayonnement solaire direct. Cette exposition est correctement révélée, estime-t-on, par la présence d'ombres portées nettement dessinées : on considère alors que la production de telles ombres est possible lorsque l'éclairement de l'objet par le Soleil a une valeur au moins égale à 120 watts par mètre carré, ce qui permet de déterminer à chaque instant s'il y a ou non insolation.

On emploie couramment la locution " durée d'insolation " pour désigner la somme des intervalles de temps durant lesquels un objet fixe est soumis à insolation au cours d'une période donnée que l'on choisit, sauf indication contraire, comme égalant un jour entier, soit 24 heures à partir de minuit ; en fait, la locution précédente peut se comprendre de trois points de vue différents et successifs :

- les latitude et longitude du lieu où est situé l'objet étant connues, la différence entre les heures de coucher et de lever du bord supérieur du Soleil l'est également et définit une durée astronomique possible d'insolation ;

- la durée précédente est modulée par l'altitude et l'environnement de l'objet, et principalement par les caractéristiques du relief dans le lieu où il est situé : la durée pendant laquelle il peut dans un tel site géographique être soumis à insolation constitue la durée géographique d'insolation (encore appelée durée topographique d'insolation) ;

- enfin, l'évolution de la nébulosité d'une part, l'interposition fugace d'autres objets d'autre part, ont pour conséquence que la durée de l'insolation réellement subie par l'objet ne peut être calculée ni évaluée a priori, mais seulement mesurée chaque jour sur le terrain après le coucher du Soleil : cette durée effective d'insolation est inférieure ou, très rarement, égale à la durée géographique d'insolation.

Le **rayonnement** émis par le Soleil comporte des ondes électromagnétiques dont une partie, appelée le rayonnement solaire, ne cesse de parvenir à la limite supérieure de l'atmosphère terrestre. En raison de la valeur prise par la température superficielle du Soleil —environ 5 800 K—, l'énergie de rayonnement que ce rayonnement électromagnétique transmet à la Terre provient essentiellement de l'émission d'ondes lumineuses qui se situent dans le visible (entre 0,4 et 0,75 micromètres de longueur d'onde environ [le micromètre, en abrégé μm , est le millionième de mètre]) et le proche et moyen infrarouge (entre 0,75 et 4 μm environ) ; cette énergie, moyennée sur une année et sur l'ensemble de la limite supérieure de l'atmosphère, correspond à un éclairage de quelque 340 watts par mètre carré ou $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$. Mais sur cette quantité d'éclairage qu'apporte le Soleil au système Terre-atmosphère, environ 100 $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$ sont réfléchis vers l'espace : seul le reste est absorbé, disons, pour un tiers par l'atmosphère et pour les deux tiers par la surface terrestre.

Tout d'abord, près du quart de cet éclairage incident est réfléchi dans l'espace par l'atmosphère : pareille réflexion est essentiellement le fait des nuages (environ 65 $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$), le reste étant dû aux autres constituants atmosphériques — gaz et aérosols — qui réfléchissent environ 15 $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$. En outre, l'atmosphère et ses nuages prélèvent par absorption 80 $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$ environ sur l'éclairage solaire : restent donc approximativement 180 $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$ qui parviennent à la surface terrestre au terme d'une transmission dont à peu près les deux tiers se font directement, le reste s'effectuant par diffusion vers le bas ; c'est grâce à ce rayonnement diffus que l'on peut voir sans interruption pendant le jour, même quand les nuages cachent le soleil.

3 Extrait d'une documentation technique sur les mesures en rayonnement de la division « Direction des Systèmes d'Observation » à Météo France

- **Le rayonnement Global G .** Ce rayonnement est reçu sur une surface plane horizontale et il provient de tout l'espace situé au dessus de cette surface dans un angle solide de 2π stéradians. Il est formé par la somme de la composante verticale du rayonnement Direct I et du rayonnement Diffus D . Il constitue le rayonnement le plus fréquemment mesuré dans les réseaux.
- **Le rayonnement Diffus D .** Ce rayonnement est également reçu sur une surface plane horizontale. Il parvient de tout l'hémisphère dirigé vers le sol. Il est formé du rayonnement solaire diffusé par les molécules d'air et les aérosols, du rayonnement diffusé après des réflexions multiples entre le sol et l'atmosphère et du rayonnement direct réfléchi par les nuages.
- **Le rayonnement Direct I .** Ce rayonnement est mesuré sur une surface plane placée normalement à la direction des rayons solaires. Il provient directement du Soleil dans l'angle solide limité au disque solaire, c'est à dire dans un cône d'angle d'ouverture légèrement supérieur à 0,5 degré (32 minutes d'angle environ).

Les éclairagements énergétiques des rayonnements G , I et D sont liés par la relation :

$$G = I \times \sin h + D \quad \text{ou} \quad G = I \times \cos \theta + D \quad (1.1)$$

où

h représente la hauteur du soleil au dessus du plan horizontal, et

θ représente la distance zénithale du soleil ($h + \theta = 90^\circ$)

LA PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE :

ENQUETE NATIONALE ET INFLUENCE DE L'EXPOSITION SOLAIRE

Objectifs : La protoporphyrine érythropoïétique (PPE) est une maladie métabolique rare appartenant au groupe des porphyries. Nous avons cherché à étudier, le spectre clinique de la maladie, son retentissement, sa prise en charge et l'influence du rayonnement solaire sur les symptômes.

Patients et méthodes : Nous avons mené une enquête de juin à décembre 2012, au sein d'un échantillon de patients atteints de PPE sélectionnés dans la base données du centre de référence français des porphyries (Pr Deybach, Colombes) en France. L'influence de l'exposition solaire sur l'expression de la maladie a été évaluée en comparant les données météorologiques du département de résidence des patients (Etablissement Météo France) avec les symptômes déclarés.

Résultats : Parmi 287 patients éligibles atteints de PPE, 195 étaient sélectionnés et 89 ont été inclus dans notre étude. L'âge médian était de 38,5 ans, le sexe ratio de 1. L'âge médian du début des symptômes déclaré était 4ans (0 - 20). Le délai diagnostique médian était de 7,5 ans (0-62). Les retards diagnostiques les plus longs étaient rapportés par les patients les plus âgés. Les symptômes cutanés étaient polymorphes (le plus fréquent était les brûlures). Lors des crises, l'intensité moyenne des douleurs était de 7,6 (SD : $\pm 1,64$) sur une échelle numérique (allant de 0 à 10). Toutes les zones du corps pouvaient être touchées. L'aspect cutané était variable (le plus fréquent était l'œdème), mais il pouvait également être normal. La durée médiane d'une crise était de 1 à 3 jours. Des troubles du sommeil et une irritabilité étaient fréquents. Les facteurs aggravants indépendants étaient : le vent chaud, l'été, l'eau chaude et les reflets de l'eau. Les produits de protection solaire et les caroténoïdes étaient utilisés, mais leur efficacité était variable. Un tiers des patients n'était pas suivi médicalement.

L'étude de l'influence solaire retrouvait dans les régions les plus ensoleillées, un délai diagnostique de la maladie plus court, mais les crises étaient moins douloureuses et déclenchées après une durée d'exposition solaire plus longue par rapport aux régions les moins ensoleillées ($p < 0,05$).

Conclusion :

Cette étude confirme les données épidémiologiques des précédentes études cliniques sur la PPE.

L'étude de l'influence solaire nous permet de décrire « un phénomène tolérance solaire acquise », et pose donc la question du bénéfice pour le patient d'une exposition solaire naturelle régulière modérée.

Mots clés : protoporphyrine érythropoïétique, enquête, influence solaire