



Bulletin n°26 – Décembre 2014
Recherche : L'état se resserre autour du facteur X
Interview : Loukman Omarjee
Avastin : bientôt une AMM pour la DMLA ?
Dernière minute : formulaire de don 2014

Bonjour,

A quelques jours des fêtes de fin d'année, nous sommes heureux de vous adresser ce bulletin plein de bonnes nouvelles et d'espoir !

L'énigme du PXE titille plus que jamais la curiosité, l'imagination et l'intelligence de dizaines de chercheurs dans le monde. En France, l'équipe d'Angers est toujours aussi mobilisée. Cette dynamique de recherche est réelle, concrète. Il faut lui donner les moyens de continuer car l'objectif d'un traitement est à notre portée !

En plus de vos dons, n'oubliez pas que toutes les bonnes volontés pour participer au fonctionnement de l'association sont les bienvenues. N'hésitez pas à vous faire connaître si vous avez des idées !

Nous comptons sur votre participation et votre soutien à tous cette année encore.

Très bonnes fêtes à tous !

Karine Unger

Dernière minute !

Il est encore temps de réduire vos impôts 2015 en nous envoyant vos dons

PXE France
c/o M. Jean-Claude Dutripon
15, Rue Robert Debré
13380 Plan-de-Cuques

Merci d'utiliser le formulaire en dernière page. Vous recevrez en février 2015 un reçu fiscal de la somme globale versée en 2014. Si ce n'est pas le cas, merci de nous contacter.

Plus rapide : le don par virement bancaire

Les demandes de RIB sont à envoyer à : contact@pxefrance.org

Informations

contact@pxefrance.org
www.pxefrance.org

Pour une prise en charge adaptée de votre PXE, vous pouvez contacter le Pr Ludovic Martin :

Service de Dermatologie

Centre Hospitalier Universitaire d'Angers – 4, rue Larrey
49933 ANGERS Cedex 9
Tél. Consultation : 02 41 35 34 19
Tél. Hospitalisation : 02 41 35 39 79

Une nouvelle étape franchie dans la résolution de l'énigme du PXE

L'étau se resserre autour du facteur X

Depuis 2000, on sait que le PXE est dû à une protéine qui ne fonctionne pas correctement. Cette protéine, ABCC6, est une protéine transmembranaire : elle est intégrée à la membrane des cellules et forme une sorte de pont. En temps normal, son rôle est de transporter une substance de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule. On a donc imaginé que le PXE résulte soit d'une accumulation d'une substance à l'intérieur des cellules, ce qui "intoxiquerait" l'organisme, soit de l'absence de cette substance de la circulation sanguine.

Plus récemment, les recherches ont montré que le PXE serait lié à l'absence d'une substance produite par le foie et le rein et dont le rôle est de protéger les fibres élastiques et d'empêcher leur calcification. Mais la nature de la substance impliquée, le fameux facteur X, reste une énigme.

Les dernières avancées de l'équipe de recherche des Pays-Bas (Jansen - van de Wetering - Borst) avec laquelle collabore l'équipe française d'Angers (Ludovic Martin-Georges Leftheriotis) ont permis de ressermer encore un peu les hypothèses : il est vraisemblable que ABCC6, dans un premier temps, transporte ou aide à transporter de l'ATP (adénosine triphosphate), qui, dans un second temps, est dégradé à la surface des cellules en pyrophosphate inorganique (PPi), un puissant anticalcifiant. Dans le PXE, le transport de l'ATP ne fonctionne pas, ou pas correctement, et l'organisme n'est pas protégé par cet anticalcifiant naturel.

Qu'à cela ne tienne, nous direz-vous ! Ne suffirait-il pas de donner aux patients PXE du PPi de substitution pour compenser celui qui n'est pas synthétisé naturellement par l'organisme ? Comme toujours dans le PXE, ce n'est pas si simple...

En réalité, il est impossible de donner du PPi aux patients PXE car il est trop rapidement dégradé dans l'organisme pour être efficace. Une solution pourrait consister à donner un "équivalent" stable du PPi comme les bisphosphonates, utilisés pour lutter contre l'ostéoporose ou les métastases osseuses. Mais cela pourrait s'avérer hasardeux voire dangereux, dans la mesure où les bisphosphonates se combinent au phosphate de calcium et le stabilisent : ils risquent donc d'accélérer le processus de calcification.

L'étau se resserme donc autour des causes et du mécanisme du PXE. Indirectement, ces avancées permettront de comprendre et traiter d'autres maladies dans lesquelles les artères se calcifient, comme le diabète ou l'insuffisance rénale. L'objectif d'un traitement est à notre portée, à condition de donner aux chercheurs les moyens de travailler.

Ne suffirait-il pas de donner aux patients PXE du PPi de substitution pour compenser celui qui n'est pas synthétisé naturellement par l'organisme ? Comme toujours dans le PXE, ce n'est pas si simple...

Témoignage

Didier recherche des personnes souffrant de douleurs semblables aux siennes

Ayant connaissance de mon PXE depuis environ 15 ans, je souffre depuis l'été dernier de nombreuses douleurs musculaires, articulaires et osseuses diffuses. Elles ressemblent parfois à des picotements, parfois à des brûlures ou des tremblements. D'après le Pr Martin, elles toucheraient 5 % des patients atteints de PXE, et seraient dues à une calcification musculaire dont serait responsable le gène ABCC6. Si vous êtes dans ce cas, pourriez-vous me contacter, afin que l'on puisse discuter de nos expériences thérapeutiques respectives ? Je vous remercie par avance. Pour envoyer un e-mail à Didier : jacobdidi@numericable.fr

Interview

Loukman OMARJEE, 38 ans, est assistant hospitalo-universitaire en Médecine Vasculaire et Immunologie Clinique au Laboratoire des Explorations Fonctionnelles Vasculaires du Professeur Georges Leftheriotis au CHU d'Angers. Un grand merci à lui d'avoir accepté de nous accorder cette interview et de nous livrer son expérience très particulière du PXE.

Pouvez-vous vous présenter et nous expliquer votre parcours personnel ?

Je suis ingénieur de l'Ecole Nationale Supérieure des Télécommunications de Bretagne. J'ai exercé des fonctions de consultant pendant deux ans. Et puis j'ai décidé de tout abandonner au décès de mes grands-parents pour me lancer dans l'aventure médicale afin de donner un sens à ma vie : allier la science au service de l'humain.

Je suis titulaire d'un diplôme d'études complémentaires spécialisées en Immunologie Clinique et en cours de validation pour la Médecine Vasculaire. Cette double compétence en Immunologie Clinique et Médecine Vasculaire est pour moi un rêve qui devient réalité.

Vous destiniez-vous à la recherche dès le départ ?

Du fait de ma formation initiale, je ne pouvais pas concevoir ma pratique médicale sans faire de la recherche. Pendant mes études de médecine, j'ai pu profiter de deux expériences à Montréal qui m'ont convaincu. J'ai travaillé à l'Institut de la Recherche Clinique à Montréal, un établissement conçu sur le modèle du Rockefeller Center à New-York où cohabitent chercheurs et cliniciens.

Durant mes études de médecine, j'ai davantage mis l'accent sur l'acquisition des connaissances fondamentales en complétant ma formation par deux Masters Recherche à Paris : un sur les vaisseaux/hémostase à l'Université Paris Descartes et l'autre en Immunotechnologies et biothérapies à l'Université Pierre et Marie Curie.

Aujourd'hui, je poursuis ma formation par une thèse de sciences sur les mécanismes des calcifications vasculaires dans le PXE. Cette thèse est dirigée par le Professeur Georges

« Nous, les cliniciens, les chercheurs, nous ne pouvons avancer sans votre aide précieuse. C'est un combat que nous menons à vos côtés et ensemble nous trouverons les clés de la guérison du PXE. »

Leftheriotis et coencadrée par Gilles Kauffenstein avec un comité scientifique composé du Professeur Ludovic Martin et le Professeur Olivier Le Saux.

Qu'est-ce qui vous a amené à rejoindre l'équipe du Pr Martin ?

Je remercie le Pr Martin et le Pr Leftheriotis de m'avoir accepté dans l'équipe. C'est une aventure qui a commencé en 2010 lorsque je suis venu à Angers avec mon papa pour son bilan diagnostic du PXE. Pour moi, travailler sur cette maladie représente un double défi : un défi scientifique et médical pour contribuer à élucider les mécanismes de la maladie et au développement de thérapeutiques pour les patients ; un défi personnel afin de pouvoir aider mon papa et les membres de ma famille qui sont atteints de PXE.

Vous avez récemment soutenu votre thèse de médecine avec mention très honorable et les félicitations du jury. Comment décririez-vous votre sujet d'étude au grand public ?

Le Pr Georges Leftheriotis a beaucoup travaillé sur les atteintes vasculaires au niveau des membres inférieurs dans le PXE. Vous avez été nombreux à participer aux protocoles du service et nous vous en remercions. Cela a fait l'objet de plusieurs publications dans des revues prestigieuses. Le Pr Fabrice Prunier a décrit les atteintes cardiaques. Il ne nous manquait plus qu'à étudier les atteintes cérébrovasculaires chez les patients PXE. C'était l'objet de ma thèse dirigée par le Professeur Georges Leftheriotis. Nous avons montré des résultats très intéressants qui feront l'objet d'une publication dans le courant de l'année 2015.

Quelles sont les applications concrètes que peuvent avoir vos travaux au niveau pratique ? En quoi vos recherches sont-elles utiles pour les patients ?

Nous savons maintenant quel patient cibler pour une exploration approfondie au niveau cérébral. A partir des résultats des explorations que vous avez dans le service à Angers, nous sommes en mesure de vous proposer une exploration plus approfondie du cerveau pour une meilleure prise en charge et un meilleur suivi, si cela s'avère nécessaire.

Vous êtes à la fois chercheur et au contact direct des patients puisque vous réalisez vous-même les échos-dopplers dans le cadre des bilans PXE à Angers. Que vous inspirent ces deux facettes de votre travail ?

C'est à la fois passionnant et palpitant, car à partir d'observations sur des patients, nous pouvons émettre des hypothèses physiopathologiques, puis les tester sur des modèles murins de PXE et ensuite retourner vérifier sur l'Humain. C'est ce qu'on appelle la « recherche translationnelle : « From bench to bedside and from bedside to the bench » (« du laboratoire au chevet du patient et vice-versa », ndlr).

Quel message souhaiteriez-vous faire passer aux membres de l'association ?

J'ai été ému par la générosité des Français et j'ai versé des larmes de joie et d'espoir en regardant comme tous les ans le Téléthon. Nous sommes aux portes des biomédicaments et la guérison n'est plus un rêve mais bien une réalité.

Concernant le PXE, nous avançons à grands pas dans la compréhension des mécanismes de la maladie nous permettant de générer des hypothèses de thérapeutiques. C'est grâce à vous, grâce aux dons de votre personne, aux dons matériels et immatériels, que vous nous aidez au quotidien. Nous, les cliniciens, les chercheurs, nous ne pouvons avancer sans votre aide précieuse. C'est un combat que nous menons à vos côtés et ensemble nous trouverons les clés de la guérison du PXE. Ne lâchez rien et ne perdez jamais espoir. Nous avons besoin de vous. Yes we can !

AVASTIN : bientôt une AMM pour la DMLA ?

En 2011, après des mois de bataille auprès du ministère et de la Haute autorité de santé, le Lucentis obtenait une prise en charge de la Sécurité sociale pour le traitement des néo-vaisseaux des patients atteints de PXE. Or un autre produit, similaire mais beaucoup moins cher, est disponible sur le marché : l'Avastin. Mais l'Avastin ne dispose pas d'indication pour le traitement des néo-vaisseaux. Une première étape, comme pour le Lucentis à l'époque, serait que l'Avastin obtienne une autorisation de mise sur le marché pour la DMLA, avant d'en permettre l'accès aux patients PXE (Source : [vidal.fr](http:// Vidal.fr), David PAITRAUD, 6 novembre 2014).

Le 13 février dernier, lors d'un séminaire de son Conseil d'administration, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) s'est penchée sur l'utilisation du médicament Avastin dans le traitement local de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), dans un contexte de débats sur le coût des médicaments et de recherche de minimalisation des coûts pour l'Assurance maladie.

En effet, le mode d'action anti-VEGF d'Avastin est identique à celui d'autres médicaments ayant une AMM pour la prise en charge de la DMLA, tels le ranibizumab, commercialisé sous le nom de Lucentis par le laboratoire Novartis Pharma. A ce titre, Avastin est parfois utilisé hors AMM en injections intravitréennes dans le traitement des atteintes oculaires avec néovascularisation pour un coût de traitement moindre qu'avec Lucentis.

Mais, s'il apparaît que l'efficacité des deux produits dans le traitement de la DMLA est équivalente, les données de sécurité ne sont pas suffisantes pour valider cette utilisation.

Lors de cette réunion, la possibilité d'élaborer des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) pour encadrer cette utilisation hors-AMM a été évoquée, notamment la possibilité d'élaborer des RTU économiques en présence d'alternative médicamenteuse appropriée afin d'éviter des dépenses ayant un impact significatif pour l'Assurance maladie.

L'instruction de la RTU a débuté

Dans un courrier récent adressé au laboratoire Roche, le directeur de l'ANSM, Dominique Martin, a donc annoncé son intention d'évaluer l'utilisation d'Avastin dans le traitement de la DMLA dans sa forme néovasculaire.

Dans un délai de 3 mois, le laboratoire Roche est invité à fournir :

- l'ensemble des données dont il dispose, relatives à l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans cette indication hors AMM,
- une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France,
- un projet de protocole de suivi des patients.

Cette demande constitue une première étape dans l'instruction de la RTU concernant l'utilisation d'Avastin en ophtalmologie.



ADHÉSION 2015 DON 2014

Les adhésions et dons
sont à envoyer
à l'adresse suivante :

PXE France
c/o M. Jean-Claude
Dutripion
15, Rue Robert Debré
13380 Plan-de-Cuques

Merci !

Dons et adhésions par virement
bancaire : envoyer vos demandes
de RIB à contact@pxefrance.org



ADHÉSION 2015

Patient Ami Famille

Nom

Prénom

Adresse

Code postal

Ville

Tél

Portable

E-mail

Oui, par mon adhésion de **25 €**
je soutiens l'action de l'association
PXE France.

Veillez libeller votre chèque à l'ordre de
PXE France. Un reçu fiscal vous sera
adressé pour le montant de votre chèque.

Date :

Signature :

En application de la loi informatique et liberté du 06/01/1978,
vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données
vous concernant et pouvez vous opposer à l'utilisation de votre
adresse par des tiers.



DON 2014

Patient Ami Famille

Nom

Prénom

Adresse

Code postal

Ville

Tél

Portable

E-mail

Je fais un don de €

Veillez libeller votre chèque à l'ordre de
PXE France. Un reçu fiscal vous sera
adressé pour le montant de votre chèque.

Date :

Signature :

En application de la loi informatique et liberté du 06/01/1978,
vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données
vous concernant et pouvez vous opposer à l'utilisation de votre
adresse par des tiers.