



Informier et soutenir la recherche
sur le pseudoxanthome élastique

Bulletin n°29 – Janvier 2017

Assemblée générale 2017 à Nice

Recherche : Bilan de l'année 2016

Témoignage : PXE et chirurgie esthétique

Bonjour à tous,

J'ai le plaisir de vous annoncer la tenue de notre prochaine journée d'information le 20 mai prochain à Nice.

En attendant, je vous souhaite une bonne lecture ce nouveau bulletin.

Au nom du Bureau de l'association, je vous souhaite une **excellente année 2017 !**

Bien cordialement,

Karine Unger

**JOELLE SOUHAITE
COMMUNIQUER AVEC DES
PERSONNES ATTEINTES DE
DEGENERESCENCE MACULAIRE**

Nous relayons l'appel d'une de nos membres donatrices qui souhaite entrer en contact avec des patients atteints comme elle de dégénérescence maculaire. N'hésitez pas à vous faire connaître, nous lui transmettrons vos coordonnées.

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

**ADHÉSION 2017
C'est possible dès
maintenant !**

Merci d'utiliser le formulaire en dernière page. Vous recevrez en février 2017 un reçu fiscal pour l'ensemble de vos dons et adhésions effectués en 2016.

Dons par virement bancaire

Les demandes de RIB sont à envoyées à :

contact@pxefrance.org

N'oubliez pas d'indiquer vos coordonnées postales à notre trésorier au moment où vous faites votre virement

Une question ?

contact@pxefrance.org

www.pxefrance.org

A noter

Assemblée générale et journée d'information le 20 mai 2017 à Nice

Réservez dès à présent votre journée du 20 mai pour venir faire le point avec nous sur l'état des connaissances sur le PXE et partager un moment de convivialité avec d'autres personnes concernées par la maladie.

Notre assemblée générale aura lieu le 20 mai 2017 après-midi. Elle sera précédée de notre traditionnelle demi-journée d'information médicale sur le PXE en présence de chercheurs et médecins. Pour mieux répondre à vos attentes, nous avons intégré dans l'emploi du temps de cette journée un temps réservé aux échanges entre patients.

Seuls les membres à jour de leur cotisation pour 2016 pourront voter. Une convocation sera prochainement envoyée aux membres à jour de cotisation. Pensez à vous inscrire ou à nous faire parvenir votre pouvoir pour que le quorum nécessaire aux décisions soit atteint.



↑ Photo : Le Pr Ludovic Martin devant les participants studieux à l'AG 2016 à Lyon.

Quoi de neuf dans le (petit) monde du PXE ?



Le bilan de l'année 2016 par G. Lefthériotis* et L. Martin**

Naissance d'un centre d'excellence en recherche et clinique du PXE

La recherche dans le domaine du PXE progresse incontestablement, même si cette progression s'effectue par à-coups. Nous rapportons ici les faits marquants pour 2016 : Sur le plan de la recherche, le meeting PXE International organisé cette année à Philadelphie par J. Uitto au Jefferson Institute a été marqué par l'inauguration du « PXE International Center of Excellence in Research and Clinical Care » (Centre d'excellence pour la recherche et soin dans le PXE). Ce centre, hébergé sur le campus de l'Université Jefferson, une des plus prestigieuses universités médicales américaines, matérialise les efforts de ses fondateurs S. et T. Terry entrepris depuis plus de 30 ans sur le territoire américain. Animé par J. Uitto, dermatologue, il a pour objectif de combiner l'expertise de la recherche et la clinique sur la thématique du PXE. Koen van de Wetering, le biologiste néerlandais qui a mis en évidence en 2014 avec son équipe la contribution du pyrophosphate circulant (ou PPI - agent anti-calcifiant circulant) au phénotype calcifiant du PXE, a rejoint ce centre en septembre. Le centre et son personnel sont financés notamment par les dons levés par PXE International. Vous pouvez découvrir le centre sur la vidéo (en anglais) postée sur youtube (https://www.youtube.com/watch?v=VJ_K18szfW0). Cette année encore, le meeting a rassemblé un nombre important de chercheurs et de cliniciens de tous les pays, dont l'équipe d'Angers (L. Martin, G. Kauffenstein et G. Lefthériotis) avec la présentation de nombreux résultats dans le PXE et les autres maladies calcifiantes qui lui sont rattachées (GACI, ACDC,...). Le scoop cette année est venu de l'équipe de Budapest (A. Varadi) qui a présenté des résultats intéressants sur l'absorption et le métabolisme du pyrophosphate. On pensait que le PPI ne franchissait pas la barrière intestinale car il est rapidement métabolisé dans l'intestin. Il semblerait qu'en fait une faible quantité de PPI puisse traverser la barrière intestinale et jouer un rôle anti-calcifiant préventif, au moins chez la souris où ce modèle de traitement a été testé pour l'instant. En revanche, il ne semble pas permettre la décalcification des lésions déjà installées. Ces premiers résultats, certes encourageants, nécessitent toutefois confirmation. L'équipe d'Angers tiendra au courant la communauté PXE de France des évolutions dans ce domaine.

Projet COST : la deuxième tentative a été la bonne !

L'Europe n'est pas en reste car nous avons obtenu après un premier échec le financement du projet d'action européenne COST (European Cooperation Science and Technology - www.cost.eu) baptisé « EuroSoftCalcNet ». Ce projet porté par l'Université

et l'équipe d'Angers rassemble plus de 15 pays d'Europe et de l' « étranger proche » (Algérie, Israël) pour mettre en place un réseau de chercheurs, cliniciens et patients autour de la thématique des maladies calcifiantes rares. Le financement (100 k€ par an environ pendant 4 ans) doit permettre de mettre en relation des équipes de recherche, de financer des rencontres et des événements scientifiques, de la formation de jeunes chercheurs, un site web d'information professionnelle et grand public et la structuration des réseaux de patients au niveau européen notamment. C'est un premier pas et un préalable indispensable pour la reconnaissance de ces maladies au niveau européen, y compris pour la défense des intérêts et des droits des patients vis-à-vis notamment de leur handicap. PXE France a été un acteur important dans la réussite de ce dossier, car la création d'un réseau européen de patients est une étape incontournable pour promouvoir la recherche sur ces maladies.

Dans le même temps, Angers se positionne pour 2017 dans le nouvel appel d'offres du Plan Maladies Rares (PMR3) avec la sollicitation d'un « centre constitutif » PXE adossé au centre de référence des maladies rares de la peau. Une place méritée par l'importance de la contribution de cette équipe dans le paysage national et international du PXE.

Les études conduites à Angers progressent !

Sur le plan de la recherche clinique, des projets ont été déposés au niveau national (PHRC) et européen (e-Rare). L'ambitieux projet de traitement par le phénylbutyratephenylbutyrate (Projet PBA-PXE) porté par Angers n'a malheureusement pas été financé pour cette deuxième tentative. Même si la qualité scientifique n'en est pas remise en cause, la concurrence est devenue extrêmement rude avec des taux de succès de financement ne dépassant pas 6 %. Il en est de même pour la version européenne (e-Rare) déposée en partenariat avec les équipes de Budapest et Gand. Nous sommes dans l'attente des résultats de la demande de financement ANR centrée sur la lithiase rénale dans le PXE qui a été déposée par l'équipe du Pr E. Letavernier de Paris. Vous serez sollicités prochainement sur cette question qui reste l'une des nombreuses énigmes du PXE...

Chez l'humain, l'étude GoCA-PXE (mais où allons-nous chercher ces acronymes ?!) qui vise à déterminer le mécanisme de la calcification dans le PXE est arrivée à son terme. Les résultats sont en cours d'analyse et seront publiés en principe en 2017. Un travail rétrospectif sur la découverte de nouvelles particularités du PXE sur le plan vasculaire (qui a déjà fait l'objet d'une thèse de médecine) devrait prochainement être soumis pour publication.

Les études sur les « souris PXE » conduites par G. Kauffenstein au sein du laboratoire BNMI d'Angers semblent révéler de nouvelles facettes dans la maladie. Les résultats ne vous seront dévoilés qu'à partir de 2017 !

Sur le plan des publications

La publication scientifique autour du PXE a été plutôt calme cette année, le ralentissement du côté français étant principalement lié aux dossiers de demandes de financements qui nous ont beaucoup accaparés.

L'ophtalmologue du centre d'Angers, le Dr. J.-M. Ebran, a publié dans le Journal Français d'Ophtalmologie les résultats de l'étude française observationnelle PiXEL, à laquelle ont collaboré 23 centres français, sur le traitement par ranibizumab des néovascularisations choroïdiennes secondaires à un pseudoxanthome élastique [1]. Les résultats montrent que l'acuité visuelle à 2 ans reste stable sous ranibizumab et limite le nombre de réinjections avec un minimum d'effets secondaires. Bien entendu, ces résultats encourageants sont à prendre avec réserve compte tenu de l'absence de groupe témoin (c'est-à-dire un groupe de personnes traitées avec un autre traitement de référence) et «

randomisé » (c'est-à-dire avec un tirage au sort des traitements). Notre groupe (G. Lefthériotis) a également participé à un article de revue sur les maladies calcifiantes rares [2]. Par ailleurs, nous avons répertorié trois autres articles publiés sur le PXE [3-5], dont ceux issus de la cohorte hollandaise suivie par l'équipe de W. Spiering et deux autres traitant de cas isolés et qui n'apportent pas d'informations réellement nouvelles à la problématique PXE mais illustrent l'intérêt croissant des équipes sur l'atteinte artérielle. Enfin, les résultats sur l'impact du PXE sur l'os viennent d'être soumis à la revue Bone. Nous attendons les premiers retours des relecteurs.

Plus éloigné, mais néanmoins en rapport avec la problématique des maladies génétiques rares, le congrès de la Fédération des sociétés européennes de physiologie (FEPS) a proposé une session sur les liens entre la génétique et l'approche fonctionnelle. Ce colloque organisé par G. Lefthériotis (président de la Société de Physiologie) et le Pr G. Friedlander (Physiologiste et Doyen de Paris Descartes) et soutenu par PXE France, AFM Téléthon et la FMR ainsi que par le centre de recherche IMAGINE, que nous remercions au passage, a été l'occasion d'aborder l'importance d'associer les données de la génétique à celle de la fonction. En effet, la connaissance du gène, voire de la protéine qu'il code, n'implique malheureusement pas de pouvoir déterminer le lien avec la fonction. C'est la situation typique du PXE, où, bien que le gène et la protéine en cause soient connus depuis plus de 15 ans, la fonction d'ABCC6 reste un mystère... L'investissement de la recherche dans les maladies génétiques ne doit donc pas se limiter à la seule génétique, mais également à la question : « comment ça marche (ou pas) »...

Pour conclure, 2016 a été une année riche sur le plan de la structuration de la recherche autour des maladies calcifiantes rares, et notamment dans le PXE. Si nous n'avons pas réellement progressé dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie et de son traitement, la création d'un réseau au niveau européen et international associant les chercheurs, les cliniciens et les patients est une étape incontournable pour aller plus haut et plus loin ensemble !

Références

- [1] Ebran, JM, Mimoun, G, Cohen, SY, et al., [Treatment with ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to a pseudoxanthoma elasticum: Results of the French observational study PiXEL], J Fr Ophtalmol, 2016.
- [2] Rashdan, NA, Rutsch, F, Kempf, H, et al., New perspectives on rare connective tissue calcifying diseases, Curr Opin Pharmacol, 2016;28:14-23.
- [3] Seeger, H and Mohebbi, N, Pseudoxanthoma elasticum and nephrocalcinosis, Kidney Int, 2016;89:1407.
- [4] Rasmussen, MR, Nielsen, KL, Laursen, MR, et al., Untargeted metabolomics analysis of ABCC6-deficient mice discloses an altered metabolic liver profile, J Proteome Res, 2016.
- [5] Kranenburg, G, de Jong, PA, Mali, WP, et al., Prevalence and severity of arterial calcifications in pseudoxanthoma elasticum (PXE) compared to hospital controls. Novel insights in to the vascular phenotype of PXE, Atherosclerosis, 2016;256:7-14.

La chirurgie esthétique pour une patiente PXE

Nous sommes nombreux (et surtout nombreuses) à nous poser des questions sur la chirurgie esthétique et son éventuel intérêt dans le cas du PXE. Marilou, comédienne de 49 ans vivant à Paris, a sauté le pas il y a quelques années et a même subi plusieurs opérations. Pour elle, pas de doute, le jeu en valait la chandelle.

Marilou, quelles opérations as-tu subies ?

Ma première opération, au niveau du cou, remonte à une dizaine d'années. J'en ai été très contente. Le chirurgien, le Dr Sarfati, m'a ensuite opérée au niveau des aisselles et de l'aîne en 2012. Pour le cou, les cicatrices sont le long du lobe de l'oreille et derrière la nuque. Pour l'aîne, elles sont cachées le long de la ligne du pubis de chaque côté ; elles suivent le bord de la culotte. L'avantage est qu'en maillot de bain, elles sont invisibles. Mais le problème est que, malgré les efforts pour ne pas trop bouger au début, c'est tout de même un endroit où on transpire et où on a du mal à garder les cicatrices parfaitement propres ! Il y a eu des complications et j'ai eu une infection. De plus, même si j'étais globalement contente du résultat, il restait des plis car la peau n'avait été tendue que « dans un seul sens » (horizontal).

Tu as donc décidé de faire une deuxième opération ?

Oui, en avril 2015, j'ai rencontré un autre chirurgien qui m'avait été recommandé, le Dr Ferrand, pour compléter l'opération de l'aîne. Avec une cicatrice le long de la face interne des cuisses cette fois, la peau a été tendue « dans les deux sens ». Le résultat est top et en plus ça ne fait pas souffrir. En revanche, j'ai toujours un œdème au niveau des genoux 8 mois après l'opération ! Le Dr Ferrand m'a ensuite opérée au niveau du cou en juin 2015. Je suis très satisfaite du résultat. Je crois que ce sera ma dernière opération !

Et pour les aisselles ?

C'est l'opération dont je suis le moins satisfaite. C'est logique : la peau ne peut pas être trop tendue sinon on ne peut plus lever le bras. Je trouve qu'il n'y a quasiment aucun gain à avoir été opérée à cet endroit.

Peux-tu nous parler de la douleur et des suites opératoires ?

Pour la douleur ça dépend des opérations, la pire étant celle du cou. Je l'évaluerais à un niveau 7 sur une échelle de 1 à 10, sachant que je ne suis pas douillette. En plus, vous vous dites que personne ne vous a forcé à faire ça, donc vous prenez sur vous !

Les opérations durent 3 à 4 heures car la peau n'est pas facile à travailler.

S'il n'y a pas de complications, l'hospitalisation dure une journée, deux au maximum, suivie d'un arrêt de travail de 15 jours. J'ai eu des anti-douleurs et de l'Extranase, un médicament pour réduire les œdèmes. Ca n'est pas une partie de plaisir, mais il faut ce qu'il faut !

Et au niveau financier ?

Les deux chirurgiens ont fait une prise en charge. Malgré tout, le dépassement d'honoraires reste élevé. Il faut compter à peu près 3000 à 4000 € par opération. Ma mutuelle prenait en charge 1800 €. Mais chaque cas est particulier, il faut poser la question à chaque fois.

Un dernier mot ?

Sur Facebook, je suis amie avec une personne atteinte de PXE qui a fait du laser sur son cou et qui en est très contente, mais uniquement pour l'aspect peau d'orange. C'est peut-être un sujet intéressant à creuser ? Toutefois, même s'ils sont moins invasifs que la chirurgie, les lasers ne sont pas anodins.

J'espère en tous cas que mon témoignage pourra aider d'autres personnes. L'avantage, c'est que les Dr Ferrand et Sarfati connaissent maintenant bien le sujet PXE !

Coordonnées des médecins esthétiques cités :

Dr Frédéric Sarfati : 242 rue de Rivoli, Paris 1^{er} – 01.47.03.39.90

Dr Jean-Yves Ferrand : 152 boulevard Malesherbes, Paris 17^e – 01.47.20.03.03

Appel à témoignages :

- **Chirurgie esthétique et traitement au laser**
- **Eylea**

Un grand merci à Marilou qui a accepté de nous parler de son expérience. N'hésitez pas à nous contacter pour faire comme elle. Nous recherchons d'autres témoignages sur la chirurgie esthétique, le traitement de la peau d'orange par laser mais aussi sur le traitement des néovaisseaux par Eylea.

ADHÉSION /DON 2017

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

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

Merci !

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

Vos adhésions et dons sont déductibles à
66 % de votre impôt sur le revenu.
Autrement dit, un don de 100 euros ne
vous coûte que 34 euros.



ADHÉSION 2017

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.**

Chèque à l'ordre de PXE France. Un reçu
fiscal vous sera adressé début 2018.

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 2017

Patient Ami Famille

Nom
Prénom
Adresse
.....
Code postal.....
Ville
Tél.....
Portable.....
E-mail.....

Je fais un don de €.

Chèque à l'ordre de PXE France. Un reçu
fiscal vous sera adressé début 2018

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.