

Actualités scientifiques sur le PXE : que de nouveau !

Pr. Georges Lefthériotis

Mars 2014

Tous les 2 ans a lieu à Budapest, dans le laboratoire du Pr. A. Varadi, la réunion scientifique internationale sur le PXE. Cette réunion est parrainée par PXE International, très actif dans le domaine, et ressemble plus de 20 chercheurs de différents pays (USA, Hongrie, Belgique, Allemagne, France, Italie,...) sur le domaine (voir site www.pxe.org). Cette réunion est l'occasion de faire le point sur les avancées scientifiques dans le domaine. Cette année, les Prs L. Martin et G. Lefthériotis du CHU de Angers ont présenté les premiers résultats des études en cours. Olivier le Saux de Hawaï et son équipe ont montré les premiers résultats sur l'influence de ABCC6 dans la tolérance à l'infarctus du myocarde ainsi que la localisation du transporteur ABCC6 dans la cellule. Très remarquée également, la présentation de l'équipe hollandaise de Van de Wetering (voir référence de la publication (1)) qui a montré une implication possible de ABCC6 sur le métabolisme des nucléotides (source d'énergie des cellules) qui ouvre de nouvelles perspectives dans les hypothèse de la maladie. Enfin, le Dr F. Rutsch de Münster qui travaille sur le déficit en ENPP1, une autre anomalie génétique calcifiante, a montré des résultats intéressants sur la ressemblance entre le PXE et ce déficit.

Sur le plan des essais cliniques, l'étude américaine de phase 1, randomisée en double aveugle versus placebo sur l'intérêt du magnésium sur le processus de calcification est arrivée au terme de sa première année avec l'inclusion des 44 patients en 2 mois. La tolérance au magnésium est bien tolérée par les patients, la FDA ayant autorisée l'augmentation des doses de magnésium. Les résultats de l'essai seront communiqués dès leur diffusion (informations communiquées par Sharon Terry de PXE international). Du côté de Angers, les 2 études (Ca ART PXE1 et 2) sont maintenant closes et ont atteint leur objectif grâce à la participation de tous les patients. Les premiers résultats sont très intéressants et confirment la possibilité de mesurer le taux de calcification par le scanner des jambes, ainsi qu'un lien avec les facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, cholestérol,...). Le plus intéressant concerne le fait que dans l'artériopathie du PXE (une des complications les plus fréquentes), les lésions qui causent l'obstruction des artères ne sont pas en relation directe avec le processus de calcification, contrairement à ce que l'on pouvait l'imaginer. Les résultats sont en révision pour une publication dans la revue Plos One. Par ailleurs, les résultats des études conduites par G Kauffenstein (Inserm Angers) en lien avec une équipe de l'Inserm de Nancy (Anne Pizard) sur la souris déficiente en ABCC6 montre des anomalies fonctionnelles intéressantes au niveau des petites artères. Ses résultats viennent d'être publiés dans la revue ATVB (voir (2)). Sur le plan dermatologique, l'équipe d'Angers a également montré des anomalies caractéristiques au niveau de la peau décelées grâce à de l'échographie de très haute fréquence. Ceci ouvre des perspectives pour le suivi et peut-être pour l'aide au diagnostic du PXE (voir (3)). Enfin sur le plan ophtalmologique, le Dr JM Ebran (CHU Angers) vient de publier une étude sur la valeur pronostique des lésions

ophtalmologiques dans le PXE (4). Enfin, l'équipe d'Angers vient de lancer une enquête nationale auprès des médecins et chirurgiens vasculaires afin d'identifier comment sont pris en charge actuellement les patients PXE. Notamment, l'enquête vise à connaître les résultats des traitements chirurgicaux pour lequel nous n'avons quasiment pas de données actuellement. Cette enquête a reçu le soutien enthousiaste de la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV), de l'Association pour la recherche Universitaire en Chirurgie vasculaire (AURC) et la société de chirurgie vasculaire (SCV). N'hésitez pas à en parler à votre médecin traitant ou votre angiologue pour qu'il participe à cette enquête (contacter stmarchal@chu-angers.fr).

Certes les progrès sont encore modestes avant d'en arriver aux essais de traitement, mais ils montrent que le PXE est une atteinte génétique très complexe. Il est certain que la compréhension de cette anomalie contribuera également à faire progresser toutes les connaissances dans le domaine notamment des maladies cardiovasculaires qui occupent avec le cancer le premier rang des maladies dans les pays industrialisés.

L'ensemble des résultats sera commenté à la prochaine assemblée de Juin. Le Pr L Martin en profitera pour présenter un bilan de 15 années de collaboration avec l'association PXE-France.

Pour ceux qui aiment lire et que l'anglais ne rebute pas !

1. Jansen RS, Kucukosmanoglu A, de Haas M, et al. ABCC6 prevents ectopic mineralization seen in pseudoxanthoma elasticum by inducing cellular nucleotide release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(50):20206-11.
2. Kauffenstein G, Pizard A, Le Corre Y, et al. Disseminated Arterial Calcification and Enhanced Myogenic Response Are Associated With Abcc6 Deficiency in a Mouse Model of Pseudoxanthoma Elasticum. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014.
3. Guerin-Moreau M, Leftheriotis G, Le Corre Y, et al. High-frequency (20-50 MHz) ultrasonography of pseudoxanthoma elasticum skin lesions. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1233-9.
4. Ebran JM, Milea D, Trelohan A, et al. New insights into the visual prognosis of pseudoxanthoma elasticum. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(1):142-3.