

Le Pseudoxanthome Elastique et la recherche

d'après l'exposé du Dr. D. GERMAIN
25 novembre 2000, rédigé par K. Unger

Le PXE est une maladie héréditaire (donc toujours d'origine génétique) du tissu conjonctif (présent dans la peau, les yeux et les vaisseaux).

Ses manifestations sont : (cf. Les signes cliniques du PXE, mars 2000)

- dermatologiques (papules et plis cutanés)

L'atteinte évolue tout au long de la vie mais semble se ralentir à l'âge adulte.

- ophtalmologiques :

au fond d'œil, on peut voir une peau d'orange et un drusen du nerf optique, qui n'affectent pas la vision. Puis, apparaissent des stries angioïdes. Lorsqu'elles sont toutes seules, ces dernières ne posent pas de problème ; mais lorsque ces stries touchent la macula (qui représente 9/10^{ème} de la vision), des petits vaisseaux (néovaisseaux) s'engouffrent à travers la déchirure et se mettent à saigner (hémorragie rétinienne pouvant entraîner une perte de la vision centrale). Une des techniques utilisées en préventif est la transposition maculaire (cf. *Les signes clinique du PXE*) : la rétine est découpée et on la fait pivoter afin de traiter la zone malade sans toucher à la macula.

- cardio-vasculaires :

dans un certain nombre de cas, on note une claudication à la marche et une hypertension artérielle et très rarement, une atteinte de la valve mitrale et des infarctus précoces. Il est absolument indispensable d'effectuer un bilan régulier pour vérifier le cholestérol et les taux des autres graisses).

- des accidents cérébro-vasculaires (accidents ischémiques transitoires) très rares
- gastriques avec saignements gastriques dans 5 à 10% des cas.

La maladie est diagnostiquée par lecture sous microscope d'une biopsie de peau. La fibre élastique apparaît alors anormale (fibres fragmentées, discontinues) et on note la présence de dépôts de calcium.

I. Historique de la recherche génétique

La recherche a beaucoup avancé et on affirmait il y a encore quelques mois que 60% des cas étaient sporadiques (une seule personne atteinte dans la famille) et le reste était des cas d'hérédité génétique récessive. Il y avait aussi une deuxième possibilité : une forme dominante (la maladie se transmet de génération en génération). Tout cela est à confirmer dans 6 mois).

Plusieurs gènes étaient candidats pour être responsables du PXE (élastine, fibrilline, lysyl-oxydase...) mais tous ces gènes ont été éliminés ; en 1997, le gène du PXE a été localisé sur le chromosome 16 (bras court 16p13.1). Mais il restait encore des millions de paires d'ADN à étudier (3 milliards 98 millions). En décembre 1999, l'intervalle a été réduit à 820 000 bases d'ADN à étudier. En janvier 2000, dans cet intervalle, on

identifiait 6 gènes candidats (gènes susceptibles d'être le gène du PXE) : MYH, MRP1 (gène de résistance au traitement anti-cancéreux), MRP6, pM5 (modification du collagène au niveau de la peau), et deux gènes « inconnus ».

La recherche s'est alors portée sur 6 familles pour lesquelles la biopsie de peau a été mise en culture et dont on a étudié l'ARN base par base. On a ainsi pu exclure 5 gènes et prouver que le gène responsable du PXE était le gène MRP6, rebaptisé ABCC6, qui code en fait une protéine transmembranaire (elle se situe entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule). Sa fonction n'est pas déterminée à ce jour mais cette protéine doit servir à faire passer quelque chose qui reste à déterminer à travers la membrane.

A noter que la protéine ABCC6 est une cousine de la protéine responsable de la mucoviscidose.

*N.B. : L'ADN est composé de 4 bases, A (adénosine), T (thymine), C (cytosine) et G (guanine). Tous les gènes sont déterminés par des combinaisons entre ces bases. Prenons un exemple de codage. CGA détermine le codage d'un acide aminé (l'arginine). Dans le cadre du PXE, CGA devient **TGA**. Or, TGA est ce que l'on appelle un codon-stop. La protéine arrête d'être synthétisée lorsqu'elle le rencontre. La mutation qui en résulte, appelée R1141X, est la mutation la plus fréquente dans le PXE.*

Par ailleurs, d'après les récentes recherches, le gène semble être d'analyse très difficile. « ça ressemble à une mutation mais ce n'est pas une mutation », tout ça ne facilite pas le travail des chercheurs.

II. La transmission génétique : récessive ou dominante ?

- *modèle récessif* : la maladie ne survient que lorsqu'on récupère deux chromosomes atteints ; les enfants des personnes atteintes ne risquent rien.
- *modèle dominant* : un seul chromosome donne la maladie ; le risque de transmission est alors de 50% pour la troisième génération.

Les études tendent à montrer qu'en fait le modèle dominant n'existe pas dans le PXE et qu'en fait, les rares cas rapportés sont une pseudo-dominance (consanguinité).

Conclusion :

Aujourd'hui, on peut dire d'une part que les enfants de personnes atteintes n'ont aucun risque d'avoir la maladie et d'autre part que la maladie est monogénétique (le gène ne se trouve que sur le bras court du chromosome 16, 16p13.1).

III. La protéine ABCC6

La protéine ABCC6 est donc responsable du PXE mais sa fonction biologique exacte est aujourd'hui strictement inconnue. Cette protéine est connue chez la souris et le rat mais on ne dispose pas encore de modèle PXE.

L'analyse d'ABCC6 à partir de l'ADN (présent partout) nous oblige à étudier 75 000 paires de bases (réparties sur 31 exons et autant d'introns). Si l'on utilise l'ARN (qui, lui, est spécifique de l'organe concerné), on élimine les introns et par conséquent, l'étude est réduite à 4500 paires de bases.

Les derniers résultats montrent que ABCC6 est exprimée uniquement dans le foie et dans les reins, mais qu'on ne la retrouve pas dans la peau ; ce qui peut sembler à première vue contradictoire puisque la maladie se manifeste principalement au niveau de la peau et que les personnes atteintes de PXE n'ont pas de signe clinique sur le foie et les reins. Cela nous laisse supposer que le PXE pourrait être une maladie de rétention (la fonction principale des reins et du foie étant d'éliminer les toxines par les selles, la sueur et les urines ; cette fonction pourrait être déficiente dans les cas de PXE, ce qui expliquerait que ces toxines s'accumulent dans le sang, la peau, les artères, les yeux...).

A noter que certains patients ont des micro-calcifications dans les reins et que suite à des études de mammographies, des micro-calcifications ont également été décelées.

IV. Corrélation génotype/phénotype

Est-ce qu'une atteinte à un point précis entraînera toujours les mêmes signes cliniques ? En clair, est-ce que deux patients ayant la même mutation seront touchés de façon identique ? On ne peut répondre aujourd'hui à cette question... peut-être le pourra-t-on dans 2 ans !

Conclusion générale :

La recherche a exclu 5 gènes candidats, a identifié les mutations dans ABCC6 responsables du PXE et a montré que le gène était prédominant dans les reins et le foie... il pourrait s'agir d'un problème de détoxification de l'organisme suite à la déficience de la protéine transmembranaire ABCC6... On peut voir que la recherche s'est accélérée ces dernières années, mais il est encore trop tôt pour parler de thérapie...

Que pouvons-nous faire en attendant une thérapie ?

- Il est **absolument indispensable de ne pas fumer** ;
- Faire un dosage du cholestérol et des triglycérides chaque année ;
- La prise de calcium : il ne faut pas se gaver de produits laitiers mais rien ne sert de se restreindre également !
- L'aspirine : la prise d'aspirine peut s'avérer catastrophique lorsque surgit une hémorragie rétinienne, mais elle est obligatoire pour fluidifier le sang lorsque les vaisseaux sont touchés.
- Les hormones de substitution : on a noté que la décalcification (ostéoporose) est plus sévère pour les patients PXE, mais pour ces derniers, la prise d'hormones est contre-indiquée. Chaque patient doit avoir un traitement adapté en fonction de la gravité de son ostéoporose.
- La DHEA (hormone de jeunesse !) : les effets restent à prouver en général !!!

Attention :

- Les stries angioïdes ne sont pas synonymes de PXE... elles sont présentes dans d'autres maladies (diabète, thalassémie, syndrome d'Ehlers-Danlos, maladie de Paget, saturnisme...)
- Les anti-inflammatoires peuvent faire saigner... il est donc préférable d'utiliser des antalgiques ou anti-pyrétiques non stéroïdiens (type Doliprane).
- Le poumon est un organe constitué de fibres élastiques mais à ce jour, aucune manifestation PXE n'a été notée.

Rappel :

Il est nécessaire que chaque patient PXE bénéficie une fois par an d'un suivi médical approprié. Le Dr. Germain nous rappelle ses consultations : mardi matin, mercredi après-midi, jeudi après-midi, avec possibilité d'hôpital de jour (tous les examens se font en une matinée ou après-midi) et remboursements en totalité des frais de transport et de visite (prise en charge à demander à l'avance).

Docteur Dominique Paul GERMAIN
Service de Génétique
Hôpital Européen Georges Pompidou
20, Rue Leblanc, 75015 PARIS
Tél. standard : 01 56 09 20 00
Tél. Secrétariat : 01 56 09 38 81
Fax : 01 56 09 38 84
dominique.germain@hop.egp.ap-hop-paris.fr