

# Les signes cliniques du Pseudoxanthome Elastique

Intervention du Dr Dominique P. Germain  
Service de Génétique. Hôpital Broussais et Hôpital Européen Georges Pompidou. Paris.

Compte-rendu par Karine Unger, Présidente de PXE France

Le Pseudoxanthome Elastique (PXE ) (anciennement appelé maladie de Grönblad-Strandberg ou encore élastorrexie généralisée) est une maladie génétique du tissu conjonctif (tissu de « remplissage » présent dans de nombreux organes du corps) qui touche essentiellement la peau, les yeux et le système cardio-vasculaire. Sa fréquence exacte est inconnue, on l'estime de 1/70 000 ou 1/100 000 naissances.

Sur le plan clinique, il y a une importante hétérogénéité de la maladie : pour certains patients, l'atteinte est limitée à un organe, tandis que pour d'autres, l'atteinte s'étend à 2 voire aux 3 organes sus-cités.

Dans la majorité des cas, on est face à des cas sporadiques, c'est-à-dire qu'il n'y a qu'un seul cas par famille, mais cela n'empêche pas que la maladie soit toujours génétique. A côté de ces cas sporadiques, il y a des familles où la transmission génétique est de type « récessif » (avec aspect horizontal de l'arbre généalogique ; exemple : frères et sœurs atteints...) et, plus rarement, des familles où le mode héréditaire est « dominant » (avec un aspect vertical de l'arbre généalogique et des malades à chaque génération, exemple : grand-mère, père, petit-fils...).

## La peau :

On voit tout d'abord apparaître des *papules* (renflements) jaunes sur les faces latérales du cou et ensuite dans les plis internes (coudes, genoux, aines...) L'évolution est progressive durant l'enfance et l'adolescence, puis on assiste à une stabilisation à l'âge adulte. La peau devient laxo à certains endroits (aines, aisselles...).

*Faut-il avoir recours à la chirurgie esthétique ?*

Elle peut donner de bons résultats pour retendre des grands plis redondants des aisselles ou de l'aine, mais ne parvient pas à corriger de façon satisfaisante l'aspect « papuleux ».

*Et le laser ?* L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, n'est pas concerné par la maladie. Les problèmes PXE sont dans le derme (couche moyenne de la peau) avec notamment des dépôts de calcium anormaux. Par conséquent, on imagine mal comment le laser pourrait être efficace. De la même façon, il y a peu à attendre des crèmes cosmétiques. L'avènement de nouveaux lasers pourrait peut être modifier ces données.

## Les yeux :

Dans l'œil, le PXE touche la rétine dont l'étude est réalisée par un examen s'appelant le fond d'œil (FO). Il existe schématiquement 2 zones dans la rétine : d'une part la macula, dont la taille est limitée, mais qui est responsable de la vision fine (9/10<sup>ème</sup> de la vision), et d'autre part la rétine périphérique qui n'assure que 1/10<sup>ème</sup> de la vision.

L'évolution classique de l'atteinte de la rétine est la suivante :

- Au premier stade, une simple pigmentation peau d'orange, sans aucune conséquence pathologique, apparaît.

- Au deuxième stade, des stries angioïdes se développent. Le terme angioïde signifie simplement qu'elles ressemblent à des vaisseaux mais n'en sont pas. Les stries en elles-mêmes ne sont pas pathologiques. Il en existe dans d'autres maladies : les syndromes d'Ehlers-Danlos, des pathologies génétiques des globules rouges (hémoglobinopathies), l'intoxication par le plomb... Il est fondamental de surveiller régulièrement leur évolution par un fond d'œil réalisé régulièrement (en moyenne chaque année, à adapter à chaque patient).

- Au troisième stade, il y a apparition, le long du trajet des stries angioïdes de néo-vaisseaux dont les parois, très fragiles, peuvent se rompre pour des traumatismes minimes. Un traitement par laser peut être envisagé à ce stade si les néovaisseaux ne croisent pas la macula, zone de la vision fine.

- Au quatrième stade, surviennent des hémorragies rétinienne. Si elles touchent une partie de la rétine périphérique, elles sont responsables d'un simple scotome (zone de cécité limitée obligeant à tourner la tête pour compenser). Si elles touchent la macula, les hémorragies entraînent une perte de l'acuité visuelle, qui n'est toutefois jamais totale dans le PXE.

Des innovations technologiques thérapeutiques se développent depuis peu dans ce domaine, telle *la photothérapie dynamique* qui combine l'injection d'un produit sensible à la lumière (porphyrine) à l'utilisation d'un laser plus précis, faisant moins de dégâts autour de la zone du fond d'œil ainsi traitée.

Une autre technique appelée *transposition maculaire* consiste à découper la rétine et à transposer la zone à risque afin de protéger la zone importante. Ceci ne peut se faire qu'à titre préventif, lorsque des néo-vaisseaux sont proches de la macula et la menacent. Toutes ces méthodes restent toutefois aux frontières de la recherche et les médecins ne disposent pas encore d'un suivi à long terme suffisant.

### *Quel suivi médical pour les yeux ?*

Il est nécessaire de pratiquer un fond d'œil en moyenne chaque année. Si des stries angioïdes sont détectées au FO, une angiographie est alors proposée afin de mieux déterminer leur localisation et leur trajet. En l'absence de stries angioïdes, un contrôle angiographique tous les 4 ans est suffisant.

## **Le système vasculaire :**

Avec le PXE, on peut assister à une rigidification des parois vasculaires (les parois deviennent très dures et hypercalcifiées), ce qui provoque à l'effort des crampes et une claudication, voire, beaucoup plus rarement, des accidents vasculaires et des sténoses.

Sur le plan cardiaque, il y a un risque modéré d'angine de poitrine. Chaque patient doit donc prêter attention aux douleurs thoraciques qui pourraient apparaître. Si celles-ci sont intenses ou persistent, elles doivent motiver une consultation.

Il y a une hypertension artérielle chez 15% des patients atteints de PXE, en particulier après 50 ans. Il importe de la traiter.

En cas de taux élevé de cholestérol dans le sang, il faut également le normaliser par un régime ou un médicament.

## **Le mode de transmission génétique de la maladie :**

Souvent, le cas est isolé dans la famille, néanmoins la maladie est toujours génétique. La transmission est dite récessive pour la majeure partie des familles.

- *mode récessif* (hérédité autosomique récessive)

Dans ce cas, la génération n°1 (parents du malade) ne développent pas la maladie, la génération n°2 est touchée (en proportion variable selon les familles) et la génération n°3 (enfants des patients) ne risquent rien, sauf mariage consanguin.

- *mode dominant* (hérédité autosomique dominante)

Le gène pathologique « domine » (un seul chromosome touché suffit à entraîner les symptômes de la maladie), et il y a classiquement un ou plusieurs sujets atteints à chaque génération. Ce mode de transmission héréditaire ne semble rendre compte que de 10% des cas de PXE.

## **Etat de la recherche actuelle :**

Le gène a été localisé sur le bras court du chromosome 16 en 1997. Cependant la masse de travail à fournir restait énorme puisque le chromosome 16 contient 98 millions de paires de bases et plus de 150 gènes !

Il y a environ 6 mois, un article de génétique a réduit cet intervalle à une petite région du chromosome 16 ; et désormais, seulement 6 gènes peuvent être responsables (ce qui veut dire que l'un d'entre eux est celui du PXE).

Dans le laboratoire de recherche génétique du Dr D. Germain, on compare la structure (la « séquence ») de l'ADN issu des prélèvements donnés par les patients à ce qui existe « normalement ». *C'est là que chaque patient est important et peut intervenir directement dans la recherche en donnant son sang et éventuellement une biopsie de peau de très petite taille.*

Une fois la petite biopsie de peau effectuée, on la met en culture, on en extrait l'ADN que l'on analyse sur un séquenceur qui va « lire » le gène.

A noter que la structure des 6 gènes candidats du PXE est déjà connue grâce à d'autres recherches ne portant pas sur le PXE mais sur d'autres sujets ce qui permet d'en disposer dans les banques de données informatiques. La mise en évidence d'une différence (mutation) entre l'ADN de patients atteints de PXE et la séquence normale de référence permettra de déterminer le gène responsable de la maladie.

N.B. Une mutation génétique est un changement dans l'ADN qui conduit à la fabrication d'une protéine qui ne fonctionne pas.

## **La prévention :**

- La marche est très importante pour développer une vascularisation supplétive (ces vaisseaux prenant le relais des vaisseaux calcifiés ou sténosés).
- Il faut éviter de pratiquer tout sport à risque pour le crâne et le globe oculaire (à défaut, il est au minimum recommandé de mettre des lunettes de protection). La plongée sous-marine et l'aviation, qui provoquent des variations de pression importantes, sont également déconseillés.
- Il faut éviter le port de charges lourdes (cela pourrait augmenter la pression intracranienne et faire saigner les néovaisseaux de la rétine).
- Il faut éviter la prise d'aspirine (les néo-vaisseaux sont très fragiles et saignent facilement!). Un problème difficile peut se poser si un patient a besoin d'antiagrégants pour des symptômes vasculaires.
- Pour la douleur, il est préférable de prendre du paracétamol. Des protecteurs vasculaires sont également conseillés en cas de crampes ou de claudication. Un apport quotidien en vitamines A, E, C et en sélénium est parfois recommandé. Il faut manier avec prudence les anti-inflammatoires et les corticoïdes qui peuvent être responsables d'hémorragies de l'estomac.
- **Il est fortement déconseillé de fumer**
- Il est souhaitable de porter des lunettes de soleil dès les premiers rayons (il existe des verres pour amblyopes et également des lampes qui permettent de recréer la lumière du jour si l'on est amené à travailler souvent et longtemps à l'intérieur)
- Le taux de cholestérol dans le sang doit être dosé. S'il est trop élevé, il faut le normaliser.
- Un régime pauvre en calcium est classiquement recommandé même si on manque de grandes séries statistiques.
- Un bilan en hôpital de jour tous les 2 ans est souhaitable pour une prise en charge complète des différents symptômes liés à la maladie.