

COMPTE-RENDU

Information médicale du 9 juin 2007

COMMUNICATIONS DES MEDECINS

Sommaire des communications :

Dr Ludovic MARTIN (Consultation multidisciplinaire PXE, CHR Orléans, Groupe « élastogénèse et métabolisme », CNRS, Orléans) :

- Pseudoxanthome élastique chez l'enfant p.2
- Arguments pour une redéfinition du PXE (les limites de diagnostic tel qu'il est pratiqué depuis quelques années) p.5
- PXE et déficit en inhibiteurs de la minéralisation p.8

Nicolas CHASSAING (Service de Génétique Médicale, CHU Toulouse) :

- Intérêts et limites de l'analyse génétique dans le PXE p.10

Olivier LE SAUX (University of Hawaii, John A. Burns School of Medicine, Department of Cell and Molecular Biology, Honolulu, HI) :

- Le pseudoxanthome élastique, vu du Pacifique p.11

Dr Gérard MIMOUN , Dr Benjamin GUIGUI (Clinique Ophtalmologique Universitaire de Créteil-Paris XII , Cabinet Libéral , Paris XV) :

- PXE et stries angioïdes : Nouveautés thérapeutiques 2007 p.15

Questions diverses traitées au cours de la journée p.22

Préambule

Ludovic Martin est toujours aussi ravi de venir nous rendre compte de l'état des recherches PXE.

La file active d'Orléans atteint désormais 100 personnes ce qui permet d'envisager des questions qu'on n'osait pas aborder il y a encore quelques années faute de patients à étudier.

PXE France remercie tous les médecins qui se sont joints à nous ce jour pour leur disponibilité et leur intérêt pour notre cause.

Pseudoxanthome élastique chez l'enfant

Ludovic Martin

Consultation multidisciplinaire PXE, CHR
Groupe « élastogénèse et métabolisme », CNRS
Orléans

Introduction

- Le diagnostic de PXE est habituellement fait chez l'adulte jeune. (Chassaing, Martin. *J Med Genet* 2005)
- Le PXE pédiatrique est rare et fait surtout l'objet de publications de cas cliniques sporadiques (« cas pour diagnostic »), la littérature médicale est très pauvre sur le PXE chez l'enfant.
- Les atteintes cutanées étendues et/ou les complications viscérales du PXE sont considérées comme rares dans l'enfance.

Patients et méthodes

- Nous avons cherché dans notre file active de patients PXE pris en charge entre l'été 2001 et l'été 2006 (94 patients) les sujets:
 - De moins de 15 ans
 - Adultes ayant eu avant l'âge de 15 ans des manifestations sévères dans leur enfance :
 - une atteinte cutanée débordant largement les zones bastion de PXE,
 - une complication ophtalmologique (syndrome maculaire, cécité centrale),
 - des manifestations ischémiques cardiaques ou viscérales,
 - une ou plusieurs hémorragie(s) viscérale(s).
- Le PXE était défini par l'association d'une élastorrhexie dermique et de lésions ophtalmologiques évocatrices (stries angioïdes inconstantes avant l'âge de 20 ans ou, à défaut, peau d'orange rétinienne).

(Lebwohl. *J Am Acad Dermatol* 1994)

Résultats des consultations chez des enfants

- Sept enfants ont été inclus (4 filles et 3 garçons, âgés de 8 à 14 ans à la 1ère consultation).
- Le diagnostic a été porté en moyenne à l'âge de 10 ans (un peu plus précocement que ce qu'on retient habituellement) ; 2,5 ans après les premières manifestations de la maladie, vraisemblablement ce délai de diagnostic se réduit de plus en plus.
- L'atteinte cutanée était inaugurale dans 6/7 cas.
- Dans un cas, la première manifestation pathologique était des calcifications rénales retrouvées fortuitement à l'échographie à l'âge de 6 ans.
- Les premières lésions cutanées étaient latéro-cervicales (bord du cou) dans 5 cas, épargnant la nuque (en particulier sa partie médiane), puis péri-flexurale.
- Dans un cas les lésions étaient initialement abdominales et d'emblée étendues.
- L'atteinte ophtalmologique était retrouvée dans 6 cas à l'examen systématique du fond d'œil
- Elle était toujours asymptomatique.
- Des stries angioïdes n'étaient présentes dans aucun cas, à la différence d'un aspect de peau d'orange dans tous les cas, en association avec des corps astéroïdes dans un cas
- Aucun des enfants n'avait de symptômes cardio-vasculaires.
- Les pouls étaient présents chez tous, discrets chez l'un d'entre eux. L'auscultation cardiaque était sans particularités.
- Une échographie cardiaque était pratiquée dans 5 cas et ne retrouvait aucune anomalie.
- Aucun enfant n'avait d'hypertension artérielle.

- Aucun enfant n'avait d'antécédent d'hémorragie viscérale.
- Le suivi moyen était de 24 mois. Il n'existait pas de modifications phénotypiques nettes pendant cette période, à l'exception d'une atteinte débutante des grands plis (peau péri-flexurale) dans un cas. On peut dire que l'évolution du PXE au moins en ce qui concerne l'atteinte cutanée ne se ferait pas de façon continue mais par poussées, avec des phases de plateau et des accélérations jusqu'à avoir atteint une surface maximale vers l'âge de 35 ans en moyenne.

Résultats issus des dossiers des adultes

- Deux patientes adultes ont eu une élastorrhexie cutanée très étendue, respectivement dès 3 et 12 ans, avec évolution ultérieure vers une « *cutis laxa* » généralisée
- Dans les deux cas les stries angioïdes n'ont été diagnostiquées qu'à l'âge adulte
- Aucune complication ophtalmologique n'a été retrouvée avant 15 ans chez les patients adultes de notre file active
- Une patiente avec une insuffisance cardiaque d'origine ischémique dès les premiers mois de vie a bénéficié d'un double pontage coronarien à l'âge de 11 ans.
- Une patiente a eu une claudication intermittente des membres inférieurs dès l'âge de 12 ans
- Une patiente a eu un premier épisode de vomissements de sang à l'âge de 14 ans
- Dans ces trois cas l'élastorrhexie dermique et les stries angioïdes ont été confirmées entre 12 et 20 ans
- Les lésions cutanées ne pré-existaient aux manifestations vasculaires que dans les deux derniers cas
- L'évolution du PXE a été sévère dans ces deux derniers cas
- Un patient (bébé) a eu une régression des acquis psychomoteurs à partir de l'âge de 7 mois, avec encéphalopathie sévère compliquée de convulsions
- Les lésions vasculaires cérébrales ont été imputées à une artériolosclérose avec multiples infarctus cérébraux (lacunes)
- Le diagnostic de PXE a été fait à l'âge de 18 ans
- Ce garçon avait par ailleurs des plaquettes basses, une scoliose et une ostéonécrose de hanche.
- Une patiente avec une discrète dysmorphie faciale a eu un arrêt cardiaque néonatal, une malformation des vaisseaux cardiaques, une épilepsie
- Les lésions cutanées de PXE sont apparues à 6 ans ; les stries angioïdes ont été objectivées à 22 ans.

Discussion

- Le PXE est rare chez l'enfant même dans le recrutement d'une consultation spécialisée, 9 enfants sur 100 patients en 5 ans.
- La présentation clinique sans complications ne diffère pas de celle de l'adulte jeune : elle est simplement plus précoce.
- **Aucune donnée dans la littérature ne permet de soutenir l'hypothèse que les PXE de début précoce sont plus sévères que les autres.**
- **A contrario, le diagnostic précoce pourrait être utile (est même une chance) pour la prévention et le dépistage d'éventuelles complications ophtalmologiques et cardio-vasculaires ultérieures. Notamment, un PXE diagnostiqué chez un jeune enfant va permettre de lui déconseiller un certain nombre de sports à risques de traumatismes faciaux (impacts de ballon...) afin de préserver son potentiel ophtalmologique.**

- La majorité des manifestations sévères liées au PXE et survenant dans l'enfance font l'objet de cas cliniques **sporadiques** mais leur fréquence est inconnue.
(Barrie. *Ann Dermatol Venereol* 2004, Sakata. *J Paed Child Health* 2006, Kiek-Wilk. *Int J Cardiol* 2006)
- Dans cette série (il n'en existe pas de plus grande dans la littérature), nous observons que ces manifestations doivent faire l'objet d'une attention particulière : les **complications** du PXE survenant dès l'enfance paraissent annoncer des PXE graves avec complications multiples.
- Une atteinte cutanée étendue doit faire discuter une forme variante de PXE.
- Chez les deux patientes il a été mis en évidence un déficit en facteurs de coagulation. L'une des deux patientes a eu plusieurs épisodes d'hémorragies viscérales.
- Ces deux patientes n'avaient pas de mutations de *ABCC6* (*caractéristiques du PXE*).
- Nous avons récemment rattaché ce phénotype clinico-biologique à des mutations du gène *GGCX*.
(Vanakker. *J Invest Dermatol* 2007)
- Dans certains cas le PXE pourrait être « syndromique », associé à une dysmorphie, à des malformations viscérales, à d'autres manifestations.
- L'explication génétique de ces cas n'est pas connue.
- Nos deux patients ont deux mutations de *ABCC6*, mais d'autres altérations génétiques dans des gènes modificateurs sont possibles. Etude non terminée.

Conclusions pour les médecins

- Dans tous ces cas l'expertise du dermatologue (mais aussi de l'ophtalmologiste) est requise car les lésions cutanées et ophtalmologiques peuvent être très discrètes voire encore absentes lors des premières complications viscérales
- **La recherche systématique d'une élastorrhexie histologique de fibres élastiques anormales à la biopsie cutanée (caractéristique du PXE dès l'enfance) et de lésions ophtalmologiques asymptomatiques doit être proposée (est même indispensable) devant des manifestations cardio-vasculaires ischémiques ou hémorragiques de l'enfant**
- Le dosage du TP/INR doit être systématique dans la prise en charge d'un PXE de l'enfant (bilan de la coagulation).

Conclusions pour les parents et les patients

- **Le PXE cutané précoce n'est probablement pas plus grave**
- Il doit permettre la mise en route de mesures d'information et de prévention ophtalmologique et cardio-vasculaire
- Par contre, Le PXE d'emblée **compliqué** (manifestations cardio-vasculaires) doit amener à une prise en charge multidisciplinaire très rigoureuse, voire agressive confiée à des spécialistes.
- Peur de la transmission pseudo-dominante... La maladie est définitivement **autosomique récessive**. Un parent atteint de PXE ne transmet la maladie à ses enfants que s'ils sont conçus avec un **hétérozygote** (porteur d'une seule mutation du gène *ABCC6*) : c'est ce qu'on appelle la pseudo-dominance (2 cas seulement de familles sur les 100 étudiées à Orléans). Une recherche du gène est donc inutile. Si des parents sont très inquiets, une surveillance de la peau des enfants de temps à autre est largement suffisante.

Arguments pour une redéfinition du PXE

Ludovic Martin

Consultation multidisciplinaire PXE, CHR
Groupe « élastogénèse et métabolisme », CNRS
Orléans

Les caractéristiques du PXE

- Dystrophie caractéristique des fibres élastiques = fragmentation (élastorrhexie) + minéralisation
 - Atteintes
 - Cutanée : papules jaunâtres, perte d'élasticité
 - Ophtalmologique : stries angioïdes rétiniennes, néo-vascularisation
 - Cardio-vasculaire : artériosclérose précoce
 - Sévérité extrêmement variable et également au sein d'une même fratrie.
- (Chassaing, Martin. *J Med Genet* 2005)
- Association à des mutations du gène *ABCC6*. (Le Saux. *Nat Genet* 2000)
 - Transmission autosomique récessive (pseudo-dominance possible de temps en temps).

Définition clinique du PXE

- Consensus d'experts, Philadelphie, 1992. (Lebwohl. *J Am Acad Dermatol* 1994)

Plusieurs « catégories » de PXE :

- 3 critères majeurs: papules cutanées, minéralisation des fibres élastiques dermiques (histologie), stries angioïdes (après 20 ans)
Association des 3 critères majeurs **caractéristiques** = **catégorie I**
→ **PXE indiscutable**. (Christen-Zäch. *Br J Dermatol* 2006)

Certains PXE de catégorie I sont très discrets et/ou d'évolution bénigne.

- **Catégories IIa à IIc**, **sans lésions cutanées caractéristiques** et selon la présence de critères mineurs (calcifications, antécédents familiaux) => Classifications peu consensuelles...

Définition moléculaire du PXE

- Taux de détection de mutations dans *ABCC6* = 90% maximum de détection des allèles pathologiques.
(Chassaing. *J Invest Dermatol* 2004, Miksch. *Human Mutat* 2005)
- Chez certains patients de catégorie I (au PXE indiscutable), une ou deux mutations peuvent ne pas être retrouvées
- Certains porteurs de deux mutations (catégorie I ou non) ont un PXE d'évolution bénigne
- Certains porteurs de deux mutations n'ont pas les 3 critères diagnostiqués
- Certains hétérozygotes ont une expression symptomatique, habituellement tardive et bénigne. (Sherer. *J Am Acad Dermatol* 2001)

Patients et méthodes

- Recrutement prospectif depuis 2001 **de patients suspects de PXE et de leurs apparentés**
- Diagnostic de PXE retenu sur les 3 critères histo-cliniques chez 90 patients examinés
- On a pu examiner 58 apparentés du premier degré examinés, parents ou frères et sœurs.
- Génotypage *ABCC6* systématique des ces personnes.

=> **Pas de diagnostic définitif chez 5 patients** adressés pour PXE ou apparentés consultant à titre systématique.

Femme de 70 ans, mère de 2 enfants ayant un PXE :

- PXE ombilical. Élastorrhexie dermique, v. Kossa +
- Pas de stries angioïdes
- 1 mutation de *ABCC6* : p.D1238H / wt
- Décédée d'un AVC ischémique

=> ***Hétérozygotie symptomatique ? PXE « tardif » ? ...catégorie ?***

Homme de 58 ans, frère d'une patiente PXE avec phénotype complet :

- Stries angioïdes atypiques
 - compliquées de néo-vaisseaux
 - évolution favorable après chirurgie des néo-vaisseaux
- Pas de lésions cutanées. Pas d'élastorrhexie dermique, v. Kossa -
- Pourtant, on a retrouvé chez ce monsieur comme chez sa sœur 2 mutations de *ABCC6* : Del*ABCC6* / p.R166C

=> ***PXE cat. IIc atypique ?***

Femme de 46 ans, cas sporadique :

- Deux œdèmes pulmonaires (HTA. insuffisance cardiaque diastolique) ; (Nguyen. *Am J Cardiol* 2006)
- Perte d'élasticité cutanée tardive et atypique; pas de papules jaunâtres, pas d'élastorrhexie, v. Kossa ±
- Stries angioïdes bilatérales de petite taille
- 1 mutation de *ABCC6* : p.H475L / wt

=> ***Hétérozygotie symptomatique sévère ?
PXE tardif atypique ? cat. I ? cat. IIb atypique ?***

Femme de 47 ans, cas sporadique :

- Stries angioïdes bilatérales non compliquées
- Lésions cutanées cervicales évocatrices. Pas d'élastorrhexie dermique, v. Kossa -
- Pas d'atteinte cardio-vasculaire
- 1 seule mutation de *ABCC6* : p.E1400K / wt

=> ***Hétérozygotie symptomatique non (pas encore) sévère ?***

Homme de 63 ans, cas sporadique :

- Stries angioïdes unilatérales
 - Compliquées de néo-vascularisation
 - Cécité centrale
- Pas de lésions cutanées. Pas d'élastorrhexie dermique, v. Kossa -
- Pas d'atteinte cardio-vasculaire
- 1 seule mutation de *ABCC6* : p.E1243V / wt

=> ***Hétérozygotie symptomatique sévère ?***



Discussion

- Impossibilité de retenir un diagnostic définitif chez ces 5 sujets de **plus de 45 ans** : ces personnes ont-elles un PXE incomplet ? S'agit-il d'une hétérozygotie symptomatique ?
 - ⇒ Certains hétérozygotes peuvent avoir des manifestations cliniques, **parfois sévères**.
 - ⇒ En accord avec des data biologiques, histologiques et épidémiologiques.
(Hendig. *Clin Chem* 2006, Martin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007, Trip. *Circulation* 2002)
- Toutes les catégories définies en 1992 correspondent au PXE.
- Mais certains sujets ayant des symptômes de PXE, ou certains sujets porteurs de mutations de *ABCC6* ne peuvent être inclus dans aucune catégorie.
- La sensibilité des critères histo-cliniques et moléculaires est insuffisante pour le diagnostic de PXE.
- A notre avis : les 5 patients présentés ont un PXE.
- **Le diagnostic de PXE doit être également retenu chez les sujets hétérozygotes ayant des manifestations cliniques.**
- **La définition du PXE doit être revue incluant**
 - les critères de 1992
 - une liste de manifestations cardio-vasculaires
 - ... En attendant une définition biologique.
- **Avantages**
 - Un pronostic et un conseil génétique plus prudent
 - Un suivi clinique pour les hétérozygotes

Conclusions pour les patients

- Affirmer le diagnostic de PXE peut ne pas être simple. Répéter les examens peut être utile.
- Il est possible que des formes incomplètes de PXE existent, et qu'elles soient même assez fréquentes.
- Prudence chez les apparentés !

PXE et déficit en inhibiteurs de la minéralisation

Ludovic Martin

Consultation multidisciplinaire PXE, CHR
Groupe « élastogénèse et métabolisme », CNRS
Orléans

PXE indépendants de *ABCC6*

- Les mutations de *ABCC6* ne sont mises en évidence que chez 90% des sujets PXE

Est-ce dû à :

- Limites techniques ?
- Mutations à distance des régions transcrites ?
- Autres gènes impliqués +++ ? (=> qui expliquerait une grande hétérogénéité clinique).

- Liens avec la thalassémie bêta

Près de 50% des thalassémiques bêta Grecs et Italiens développent une phénocopie du PXE mais ils n'ont pas de mutations de *ABCC6*.

(Aessopos. **Blood** 2002, Hamlin. **Br J Haematol** 2003)

PXE et déficit en facteurs dépendants de la vitamine K

- Phénotype PXE variant :

- **Atteinte cutanée étendue précoce, à type de *cutis laxa*.**
- Atteintes ophtalmologique et artérielle sans gravité
- Taux de prothrombine bas, avec ou sans saignement
- Pas de mutations de *ABCC6*, mais mutations du gène *GGCX* qui code la carboxylase active en présence de vitamine K.
- **GGCX** => gène qui code pour l'activation (carboxylation) des **protéines Gla** : facteurs dépendants de la vitamine K... et les Gla matricielles surexprimées par les fibres élastiques (MGP, ostéocalcine etc.) qui préviennent le dépôt de calcium dans les tissus mous (= inhibiteurs de la minéralisation).

(O.Vanakker. **J Invest Dermatol** 2007)

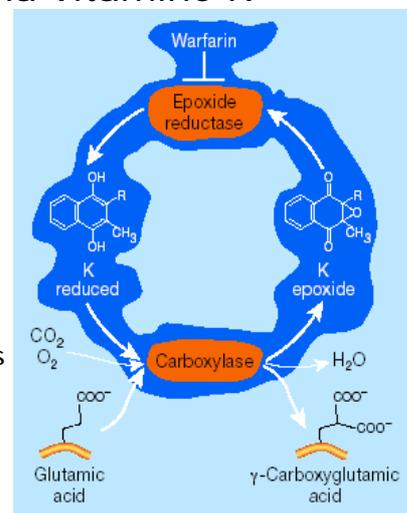
Ces personnes n'ont pas un PXE "traditionnel", leur atteinte cutanée très étendue est éloignée d'un PXE standard : on appelle cela un PXE GGCX ou PXE variant.

Cependant, ses caractéristiques peuvent nous permettre de comprendre le rôle des protéines Gla dans la minéralisation des fibres élastiques dans le PXE *ABCC6*.

Il n'y a que dans ces 2 cas de PXE liés au gène *ABCC6* ou *GGCX* qu'on retrouve l'expression des protéines Gla.

Précisions du mécanisme de la minéralisation au cours du PXE

- Les dosages par les équipes hollandaises de la MGP et de l'ostéocalcine dans le sérum montrent un grand déséquilibre de la balance entre les formes active et inactive, qui détermine vraisemblablement la minéralisation pathologique.



Modèles murins du PXE

- Il n'existe pas de « bon » modèle animal spontané du PXE.
- Deux modèles animaux ont été publiés.
(Gorgels. **Hum Molec Genet** 2005, Klement. **Mol Cell Biol** 2005)
 - KO du gène orthologue *Abcc6* (RH des exons 14-18)
 - Pas de phénotype PXE clinique
 - Minéralisation aberrante, mais pas d'élastorrhexie
 - Pertinence clinique de ces modèles ?
 - Les animaux nullizygotes sont-ils les plus utiles ?
 - Relais par un autre ABC(C) ? cf ABCC2 et ABCC3
 - Injection des cellules ES *Abcc6 gene trap* dans des blastocystes de C57Bl/6

EuroPXE Framework Program 7

Associations de plusieurs équipes de recherche dans un même programme :

- Centre de génétique médicale, Université de **Gand** (B)
- IFR 132, Université d'**Angers** (F)
- Département de sciences biomédicales, Université de **Modène** (I)
- Institut d'enzymologie, Académie des sciences de Hongrie, **Budapest** (H)
- Département de génétique moléculaire, Université de **Lübeck** (D)
- VitaK BV (Université de **Maastricht**) (NL)

Un grand projet d'études sur 4 ans, très ambitieux et très cher :

- WP1: régulation de l'activité transcriptionnelle et identification des substrats de ABCC6 (H)
- WP2: rôle des protéines Gla dans le PXE (B)
- WP3: rôle des fibroblastes et du stress oxydatif dans le PXE (I)
- WP4: caractérisation de nouveaux modèles animaux de la minéralisation du PXE (D)
- **WP5: approches thérapeutiques (F, resp : L. Martin)**

Détails du projet :

- Rôle des inhibiteurs de la minéralisation dépendants, ou non, de la vitamine K dans des modèles murins du PXE (avec Gand et Modène)
- Recherche de gènes modificateurs de phénotype chez l'homme (avec Gand et Modène)
- Etude des taux sériques de MGP et ostéocalcine chez l'homme (avec Gand et Modène)
- Caractérisation phénotypique de nouveaux modèles murins du PXE (EuroPXE)
- **Etude de la microvascularisation artérielle et tissulaire chez les modèles murins du PXE (D Henrion, UMR CNRS 6214 / INSERM 771, biologie neurovasculaire intégrée, Angers)**
- **Elaboration d'un modèle 3D de peau PXE (collaboration L Misery)**
- Traitement des modèles murins et cutanés du PXE (EuroPXE)

Le devenir de la consultation multidisciplinaire PXE d'Orléans

- Transfert de la consultation d'Orléans au CHU d'Angers dès septembre 07...
- Nécessité de quelques mois de réorganisation...
- Proximité de structures de recherche fondamentale plus solides.
- Persistance d'une prise en charge ophtalmologique (P. Bonicel) et cardio-vasculaire au CHR d'Orléans pour les personnes de la région Centre qui le souhaitent. Les dossiers resteront à Orléans mais une copie suivra l'équipe de L. Martin.

Intérêts et limites de l'analyse génétique dans le PXE

Dr Nicolas Chassaing
Service de Génétique Médicale
CHU Toulouse

Intérêts des tests génétiques

- Confirmer/Infirmer un diagnostic
- Éviter un examen complémentaire invasif
- Préciser les critères diagnostiques
- Préciser le risque de transmission
- Éventuelle corrélation génotype/phénotype
- Proposer un test pré-symptomatique (enquête familiale)
- Rendre techniquement possible un diagnostic prénatal

Difficultés

- Plus de 150 mutations différentes du gène *ABCC6*
- Peu de mutations récurrentes
- Dispersées sur l'ensemble du gène
- Problème des variations nouvelles (mutation vs polymorphisme)

Récapitulatif patients étudiés

- | | |
|---|--|
| • 2 mutations <i>ABCC6</i> : <ul style="list-style-type: none">▪ 75 PXE typiques▪ 2 PXE atypiques (stries angioïdes ou atteinte cutanée isolée) | • 0 mutation <i>ABCC6</i> <ul style="list-style-type: none">▪ 1 PXE typique▪ 2 atypiques (mutation <i>GGCX</i>)▪ 2 phénotypes « pauci symptomatiques »▪ 8 non PXE |
| • 1 mutation <i>ABCC6</i> <ul style="list-style-type: none">▪ 9 PXE typiques▪ 4 phénotypes « pauci symptomatiques »▪ Apparentés « asymptomatiques » +++ | |

=> **Taux de détection de mutation 93,5 % (PXE typiques)**

- | | |
|---|--|
| • PXE typiques <ul style="list-style-type: none">▪ 2 mutations: 75/85▪ 1 mutation: 9/85▪ 0 mutation: 1/85 | • PXE atypiques: 0, 1 ou 2 mutations (fonction de la clinique) |
| • Non PXE: 0 mutation: 8/8 | |

En conclusion

Les tests génétiques présentent

- Peu d'intérêt dans le PXE typique
- Intérêt quand arbre généalogique évoque une transmission dominante
- Pseudo dominance
- Expression d'une hétérozygotie
- Intérêt dans PXE paucisymptomatique (1 ou 2 mutations ?), ou atypique

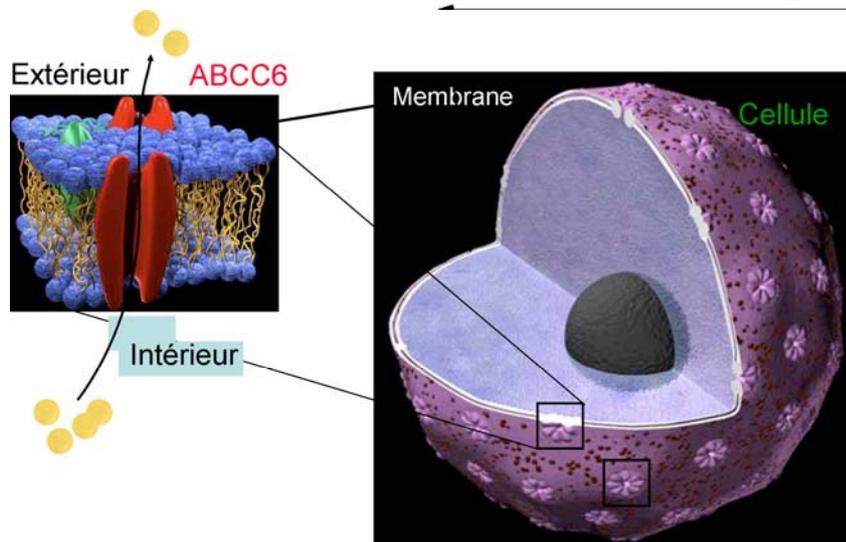
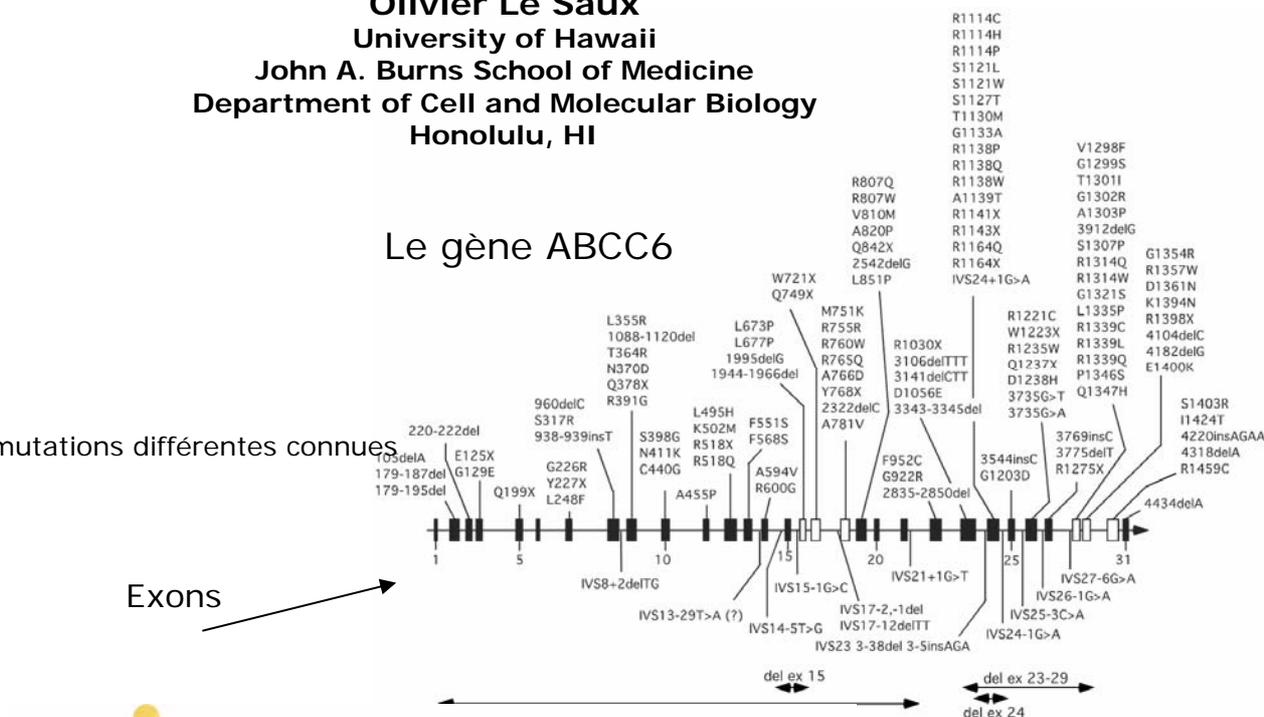
Information aux patients - AG PXE France Paris, 9 juin 2007

Le pseudoxanthome élastique, vu du Pacifique

Olivier Le Saux
 University of Hawaii
 John A. Burns School of Medicine
 Department of Cell and Molecular Biology
 Honolulu, HI

Le gène ABCC6

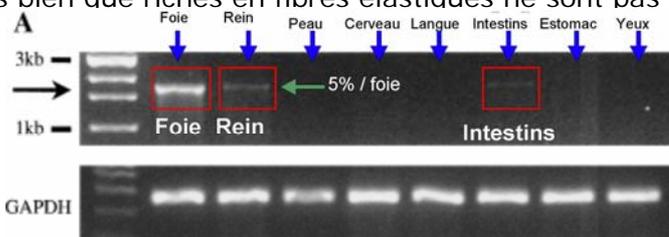
Environ 150 mutations différentes connues



Où se trouve la protéine ABCC6 ?

Le gène est présent dans toutes les cellules, mais n'est exprimé (presque) que dans le FOIE (à 98%), les REINS et dans une moindre mesure dans les intestins.

Mais les symptômes du PXE se situent au niveau des fibres élastiques de la PEAU, des YEUX et des artères. Les poumons bien que riches en fibres élastiques ne sont pas concernés par les symptômes.



PXE - ABCC6 : Quelle est la relation ?

- Quelle est la relation entre le gène *ABCC6*, la protéine qu'il code et les fibres élastiques ?
- Le(s) substrat(s) d'*ABCC6* ?
- Quelle est l'origine tissulaire du PXE ? Foie et/ou rein ??

La pathologie du PXE ?? Regarder ailleurs...

Les symptômes du PXE sont fréquemment associés avec la β -thalassémie dont les symptômes cliniques et les altérations structurales sont identiques au PXE classique.

(Aessopos, et al, 89, 92, 97, 98, 2002; Farmakis et al, 2003, 2004; Baccarani-Contri et al, 2001)

La β -thalassémie n'a aucun lien génétique avec le PXE, seule la protéine peut être le lien entre les 2 maladies.

=> **Les symptômes du PXE ne sont pas dus à des mutations dans *ABCC6*.**

(Hamlin et al, 2003)

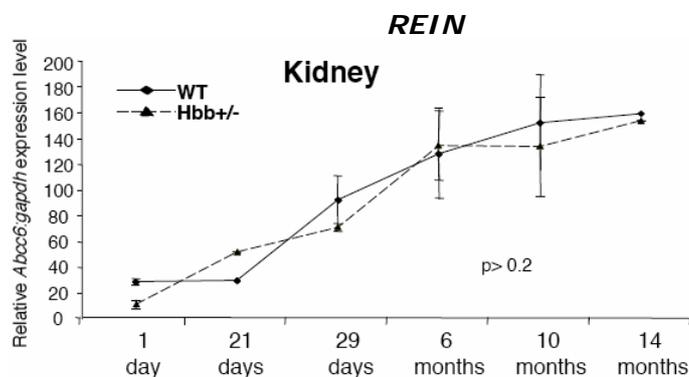
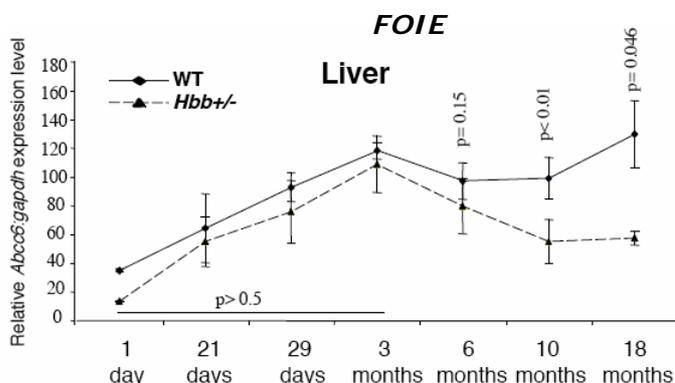
Notre hypothèse :

La synthèse de la protéine *ABCC6* ou sa fonction sont altérées chez les patients atteints de la β -thalassémie.

Modèle de souris bêta-thalassémique

Il existe un modèle de souris bêta-thalassémique dont le gène *Hbb*^{+/-} a été modifié (bêta-globine KO).

Expression du gène *Abcc6* chez la souris *Hbb*^{+/-} versus une souris de contrôle



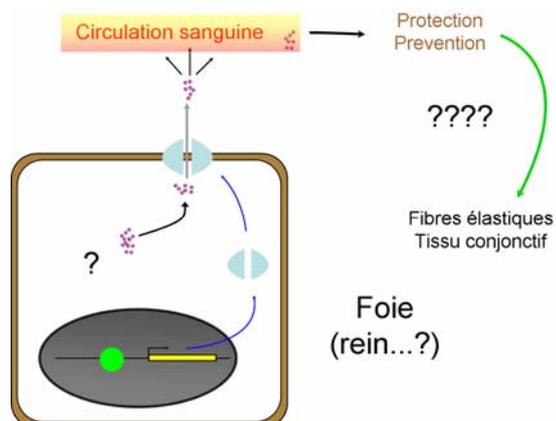
- ⇒ Le gène pourrait être contrôlé par un promoteur en amont de la protéine, signal de fonctionnement, le promoteur va fixer des activateurs de transcription qui conduit à la synthèse de la protéine.
- ⇒ Recherche sur le sérum du sang pour savoir quelle substance devrait être secrétée par la cellule dans le sang pour protéger les fibres élastiques.
- ⇒ Les fibroblastes de peau se modifient avec du sérum PXE, les fibres élastiques sont modifiées par du sérum PXE.
- ⇒ Les transporteurs devraient lutter contre les molécules toxiques, quelles sont ces molécules ? Elles sont stables à la chaleur, à la dilution, ce n'est pas un anti corps, ce n'est pas de l'albumine....
- ⇒ Ces molécules sont-elles la cause ou la conséquence ?

Conclusion

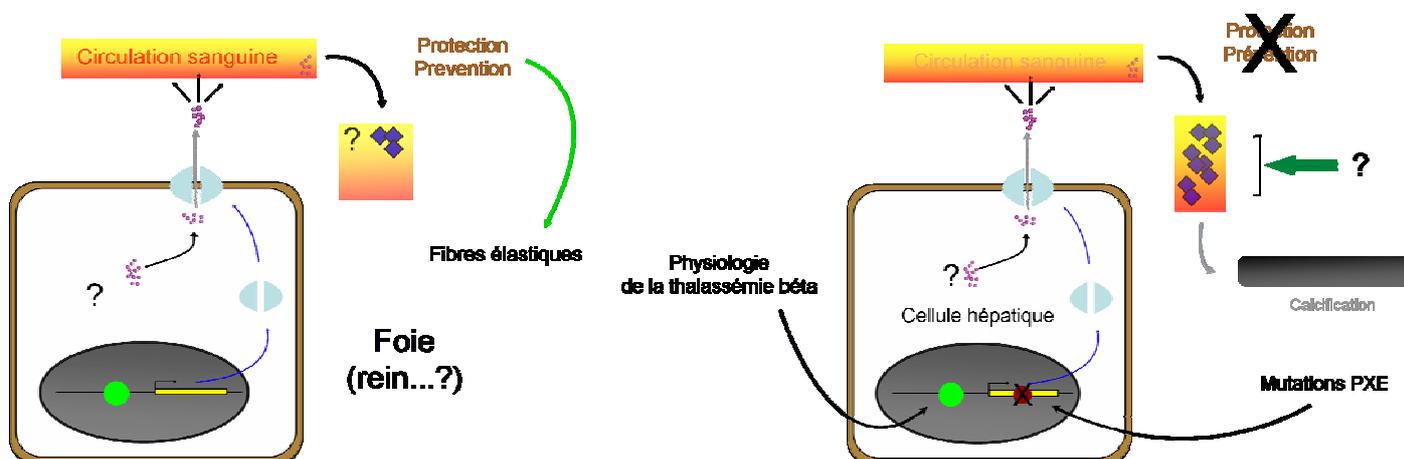
Il y a bien une connexion entre l'expression du gène *Abcc6* et celui de la bêta-globine.

=> **On peut aussi déduire (avec prudence) que le foie est peut-être à l'origine du PXE(???)**.

Hypothèses de travail



Etude du sérum PXE



Molécule(s) sérique(s) spécifique(s) au PXE :

- Ce que l'on sait :

MAGP, microfibril-associated glycoproteins, pourrait être impliquée (Protéine normalement associée aux fibres élastiques)

Molécule(s) PXE est stable après chauffage à 56°C/30 mn

Molécule(s) PXE active après dilution dans d'autres sérums

Ce n'est pas une immunoglobuline (IgG) ou protéine liée à l'albumine

Masse moléculaire entre 10 kDa et 30 kDa

- Ce qu'on ne sait pas :

La nature de cette molécule(s) PXE ? Est-elle la cause des symptômes ou leur conséquence ?

Conclusion

PXE est une maladie métabolique affectant le tissu conjonctif (FE)

=> **Dérèglement d'un processus hépatique impliquant une ou plusieurs molécules circulantes (sang).**



Les souris PXE

Comment fait-on ? Qu'est-ce ça a donné ?

On fabrique les souris en faisant une délétion sur un gène qu'on ré insert par recombinaison homologue dans une cellule souche embryonnaire et qu'on réimplante dans une souris porteuse.

Souris hollandaise :

On a supprimé la protéine et les souris développent le PXE. Sur des souris de 18 mois, on constate la calcification des reins, de l'aorte, dans la membrane de Bruch de la rétine mais pas dans la peau, il y a d'ailleurs peu de fibres élastiques dans la peau de souris.

Le taux de Créatinine est normal chez les jeunes et élevé chez les vieilles.

Cholestérol, HDL :

- normal chez souris jeune (2.5 mois)
- réduit chez souris vieille (8 mois)

La souris américaine : a en plus des calcifications au niveau des moustaches autour du bulbe du poil et on retrouve bien des calcifications focalisées de la peau et des papules des fibres élastiques ainsi que des fibres de collagène (rares chez l'homme) de la peau de leur postérieur.

Les souris deviennent un bon modèle.

Les fibres élastiques sont extrêmement durables et elles ne sont jamais remplacées au cours de la vie, elles sont définitives.

MAGP est impliquée dans l'assemblage et la structuration des fibres.

PXE ET STRIES ANGIOÏDES

Nouveautés thérapeutiques 2007

Dr Gérard MIMOUN , Dr Benjamin GUIGUI

Clinique Ophtalmologique Universitaire de Créteil-Paris XII , Cabinet Libéral, Paris XV

Avertissement de PXE France : les éléments cités ci-dessous correspondent principalement à des études sur la DMLA. On peut les considérer par analogie, mais il est prudent de garder toutes les réserves nécessaires quant aux résultats dans le PXE. Aucune étude statistique à ce jour ne peut permettre de garantir quelque résultat dans le PXE. On peut seulement noter que des patients PXE sont traités aujourd'hui par les différentes techniques décrites ci-dessous mais aucune consolidation représentative de résultats positifs ou négatifs n'est disponible à ce jour.

LES STRIES ANGIOÏDES

Généralités

- Lignes foncées retrouvées à l'examen du Fond d'œil
- Angioïde car ressemble à des vaisseaux
- Lignes de rupture de la membrane de Bruch.
- Première description en 1889 par Doyne.
- Très fréquente au cours du Pseudo Xanthome élastique (Hagedoorn, 1939)
- Habituellement de découverte fortuite.
- Strie non dangereuse par elle même mais par ses complications

Histopathologie

Surcharge calcique de la couche des fibres élastiques de la membrane de Bruch.

Pathogénie

- Fragilisation de la membrane de Bruch qui devient rigide et présente des cassures
- Papille = épicentre des forces de traction des muscles oculomoteurs.
- La résultante de ces forces est radiaire expliquant l'aspect caractéristique des stries.

Les stries angioïdes sont retrouvées aussi dans certaines maladies systémiques associées :

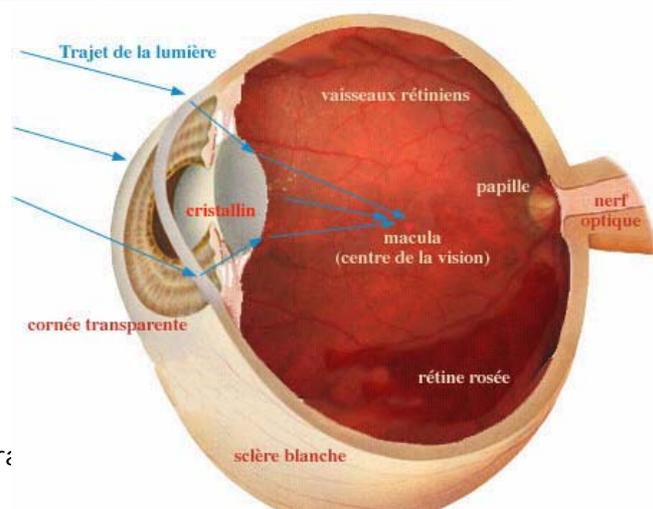
- La maladie de Paget
- La maladie d'Ehlers-Danlos
- La drépanocytose
- Les thalassémies
- L' α - β -lipoprotéïnémie
- l'acromégalie

Consultations multi disciplinaires spécialisées pour le PXE à l'Hôpital Intercommunal de Créteil

- Ophtalmologie: dépistage, diagnostic, traitement
- Dermatologie : Dr Cadot, biopsie cutanée
- Cardiologie spécialisée, écho cardiaque, Doppler
- Chirurgie plastique: en cours
- Génétique : prélèvement sanguin

Rappel sur la macula :

C'est le centre de la rétine, le point de fixation qui est responsable de la vision précise
= lecture, écriture, détails, vision des couleurs



STRIES ANGIOÏDES-PSEUDO XANTHOME ELASTIQUE

Lésions oculaires

- Peau d'orange de l'EP (épithélium pigmentaire) en temporal.
- Lésions focales d'AEP = petites zones d'atrophie chorioretinienne (44%).
- Corps cristallins = drusen atypiques brillants (75%).
- Drusen de la papille.

Drusen de la papille

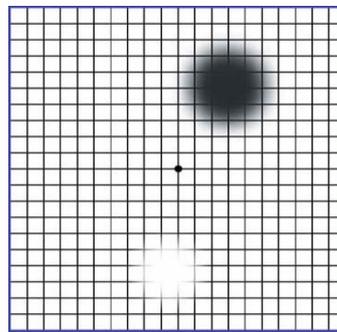
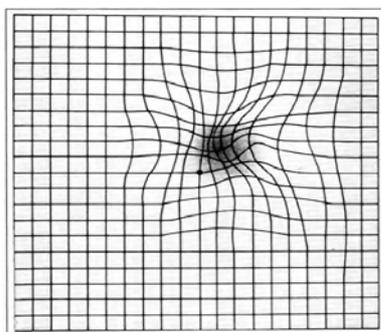
- Calcifications focales autour de la papille.
- Donnant un aspect festonné des bords papillaires.
- Entraînent des déficits localisés du CV.
- Diagnostic: - Clichés auto-fluorescents
- Échographie en mode B
- Risque de neuropathie optique.

STRIES ANGIOÏDES - DIAGNOSTIC

Diagnostic de complications des stries angioïdes

Les premiers symptômes sont :

- déformations des lignes droites ou baisse de la vue
- apparition de tache effaçant une partie de la vision



- Baisse de l'acuité de loin et de près
- Déformation des images: Métamorphopsies à la grille d'Amsler
- Tache sombre centrale : Scotome

Marley was dead: to begin with. There is no doubt whatever about that. The register of his burial was signed by the clergyman, the clerk, the undertaker, and the parish council. Scrooge signed it. And Scrooge's name was good upon 'Change, and he buried a dead man. He had no hand to it.

Old Marley was as dead as a door-nail.

Mind! I don't mean to say that I know, of my own knowledge, what I mean particularly dead about a door-nail. I might have been inclined, before this morning, to let the simile pass as the deadest piece of iron mongery in the trade. But the wisdom of our country is of the same simile; and my unhallowed hands shall not disturb it, or the Country's done for. You will therefore permit me to repeat emphatically, that Marley was as dead as a door-nail.

Signes fonctionnels

- Habituellement asymptomatique
- souvent révélées par un Syndrome Maculaire : baisse de vision, scotome central, déformations des lignes droites en cas de complications :
 - Néovaisseaux Choroïdiens Maculaires

- Progression de la strie dans la région fovéale
- Hémorragies maculaires

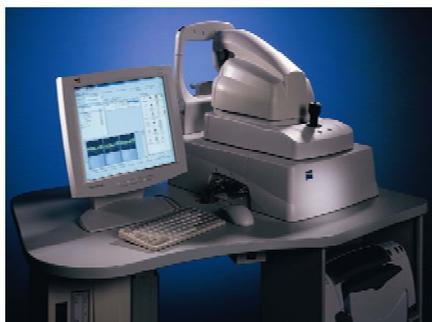
Biomicroscopie

- Lignes irrégulières, à disposition radiaire, partant de la papille, s'étendant dans toutes les directions du pôle postérieur.
- Elles sont interconnectées par un ou plusieurs anneaux entourant la papille.
- Leurs couleurs varient selon l'état de pigmentation du fond d'œil, et selon leur ancienneté.

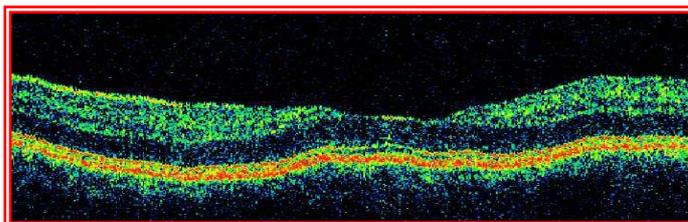
Diagnostic

Le diagnostic est fait par des méthodes conventionnelles et modernes.

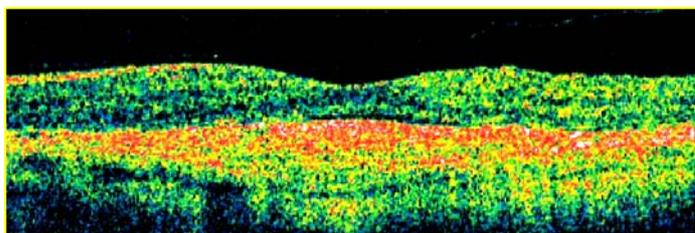
- **Méthodes conventionnelles :**
 - Acuité visuelle, grille d'Amsler
 - Fond d'œil
 - **Angiographie à la fluorescéine :**
 - classe les Néovaisseaux pour sélectionner le traitement
 - apprécie l'efficacité du traitement au cours du temps
- **Méthodes modernes :**
 - OCT: Tomographie à Cohérence Optique, montre en 3D des coupes de la rétine



NORMAL



NEOVAISSEAUX



- Autofluorescence grâce au SLO scanning laser ophtalmoscope : apprécie la santé des cellules sous la rétine
- Angiographie au vert d'indocyanine :
 - visualise l'étendue exacte des Néovaisseaux
 - apprécie l'efficacité du traitement au cours du temps.

Autres signes du PXE en Biomicroscopie

- peau d'orange: pigmentation du fond d'œil sans danger, peut commencer vers 8 ans
- Drusen like
- queue de comète
- Tache saumonée

Angiographie à la fluorescéine

Le comportement des stries angioïdes est extrêmement variable

- Habituellement, les stries apparaissent hyper fluorescentes non homogènes pendant toute la séquence (effet fenêtre).
- Permet de mettre en évidence les NVC.
- Intérêt limité pour la détection des complications, en cas d'hémorragies et de vastes altérations de l'EP (épithélium pigmentaire).

Angiographie au vert d'indocyanine

- Aux temps tardifs, les stries apparaissent comme un réseau hyper fluorescent.
- Les stries sont plus nombreuses et plus larges /AF.
- Permet l'identification précise des stries et des NVC malgré la présence d'hémorragies ou de vastes altérations de l'EP.
(Indocyanine green videoangiography of angioid streaks. Quaranta Am J Ophthalmol 1995)

STRIES ANGIOÏDES-COMPLICATIONS, EVOLUTION ET PRONOSTIC

- Survenue fréquente de Néovaisseaux Choroïdiens (dans 75% cas, âge moyen de survenue 42 ans, bi latéralisation fréquente 42 à 60% des cas, interlapse time 2 ans,)
- Récidives néovasculaires très fréquentes : 88% à 5 ans après laser
- Hémorragies sous-rétiniennes post-traumatiques importantes
- Progression des stries dans la région fovéale
- Extension des cicatrices fibro-vasculaires
- La complication principale est l'apparition de néovaisseaux choroïdiens maculaires : NVC
- Hémorragies sous-rétiniennes post-traumatiques.
- Progression des stries dans la région fovéale
- Extension des cicatrices fibro-vasculaires

STRIES ANGIOÏDES -TRAITEMENT : les moyens (mis en œuvre dans la DMLA)

On peut noter que l'absence de traitement peut entraîner une fibrose sévère pouvant avoir pour conséquence une baisse d'acuité visuelle à 1/10.

Traitements des néovaisseaux conventionnels, Anti-VEGF :

Les résultats sont meilleurs lorsque le traitement est le plus précoce possible.

1. Traitements Conventionnels :
 - a) Photocoagulation au Laser
 - b) Photodynamique thérapie (PDT) avec Visudyne
2. Anti-VEGF: injection IVT intra vitréenne / intraoculaire :
 - a) Pegaptanib sodium Macugen®
 - b) Ranibizumab Lucentis®
 - c) Bevacizumab Avastin®

1. Traitements Conventionnels :

a) Photocoagulation au laser

- Photocoagulation au laser si néovaisseaux situés en dehors de la macula: extra- ou juxta-fovéolaires
- Avec un suivi angiographique strict et prolongé car récurrence fréquente (1X/ 10 jours pendant 1 mois, puis mensuelle)
- Résultats de la photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens compliquant les stries angioïdes. (Cohen, Alvarado, Soubrane, Coscas. Bull Soc Oph Fr 1993)
- Evolution au long terme du traitement au laser des néovaisseaux choroïdiens extrafovéolaires compliquant les stries angioïdes. Après 10 ans, tous les néovaisseaux ont atteint la macula. (G. Mimoun, Coscas, Soubrane, SFO 2005.)
 - Voie administration : laser
 - Mode d'action : occlusion vasculaire
 - Effets indésirables : entraîne tâche définitive
 - Limites : ne concerne que 10% des patients. Récurrence 88% à 5 ans. Extension rétrofovéolaire à 10 ans.

b) PhotoDynamique Thérapie PDT

- PhotoDynamique Thérapie si néovaisseaux rétrofovéolaires (situés derrière la macula)
- Traitement intraveineux par cure tous les 3 mois
- Vision stabilisée dans 50% des cas mais non améliorée, plus efficace si pris tôt, coûteux, non pris en charge par la Sécurité Sociale dans le PXE
- PDT des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires compliquant les stries angioïdes. Après 1 an, tous **les néovaisseaux ont atteint la macula**. (G. Mimoun, Coscas, Soubrane, SFO 2001).
- PDT et NVC stries angioïdes (Menchini, Retina 2004), 63% stabilisation si NVC rétro fovéolaires
- PDT des néovaisseaux choroïdiens compliquant les stries angioïdes. Après 4 ans, 18% améliorés si juxtafovéolaires, si rétrofovéolaires BAV (baisse d'acuité visuelle) de l'ordre de 80% à 4 ans. (G. Mimoun, Coscas, Soubrane, GONIN 2005.)

PhotoDynamique Thérapie PDT utilisant la vertéporfine/Visudyne

- Voie administration : Injection IV puis laser non thermique (689nm)
- Mode d'action : occlusion vasculaire « sélective » des NV
- Effets indésirables : dorsalgie, BAV sévère
- Suivi : tous les 3 mois
- Arrêt du traitement :
 - Diffusion minimale et pas d'augmentation
 - Aspect de fibrose
 - Peu ou pas de fluide (FO, OCT)



2. Anti-VEGF : injection IVT intra vitrénne / intraoculaire :

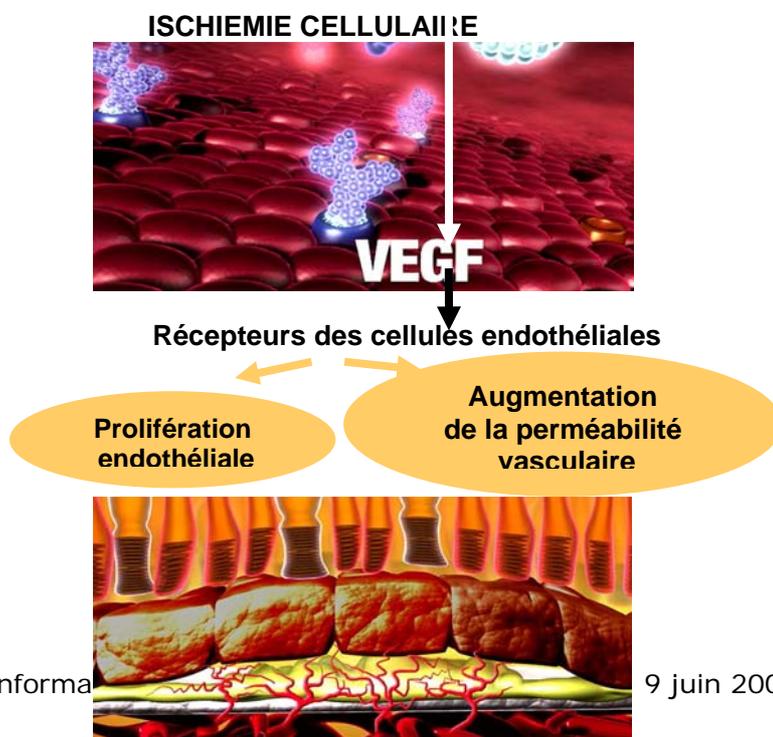
Afin de mieux comprendre le mécanisme des anti-VEGF, faisons un rappel sur **l'angiogénèse**.

Il s'agit d'un processus pathologique (hypoxie+++): production **pathologique** de facteurs de croissance

- **VEGF-A** : principal inducteur de l'angiogénèse
 - Isoformes : 121, (145), **165+++**, (183), 189, 206
 - Récepteurs VEGF-R1, R2 et R3
 - activité

⇒ **stimule la prolifération endothéliale**

⇒ **augmentation de la perméabilité vasculaire** (DMLA, OVCR, RD)



Principe des Anti-angiogéniques (anti-VEGF) : Blocage du VEGF avant sa fixation sur ses Récepteurs.

Injection intra vitréenne IVT d'anti-VEGF :

- Voie administration : injection intraoculaire
- Mode d'action : anti VEGF, antiangiogénique
- Effets indésirables : risque rare d'infection
- Suivi : tous les mois
- Efficacité : Forte amélioration de la vue

a) Pegaptanib sodium/MACUGEN®

- Voie administration : IVT
- Mode d'action : anti-VEGF 165 (aptamer)
- Effets indésirables : liés à l'IVT, pas EI systémiques
- Suivi : toutes les 6 semaines, durée ???
- Echec thérapeutique : après 3 IVT, persistance signes exsudatifs, hémorragie, diffusion AF, BAV
- Arrêt du traitement : Critères????



ETUDE VISION : phase II/III vs placebo

- Efficacité à 2 ans de la dose 0.3mg
- Tous type de NV
- Efficacité ++ si surface ≤ 4 SP
- PDT autorisé pour les NV visibles prédominants (majorité de ce sous-groupe a eu la PDT)

b) Ranibizumab/LUCENTIS®

- Voie administration : IVT
- Mode d'action : anti-VEGF toutes iso formes (fragment d'Ac)
- Effets indésirables : liés à l'IVT, uvéites+
- Suivi : toutes les 4 semaines, durée ???
- Echec thérapeutique : après 3 IVT, persistance signes exsudatifs, hémorragie, diffusion AF, BAV
- Arrêt du traitement : Critères????



ETUDE MARINA : phase II/III vs placebo

- Minimally classic et occulte pur
- 95% stabilité ou amélioration AV vs 62% pour placebo à 1A

ETUDE ANCHOR : phase III vs PDT à 1 ans

- Visibles prédominants
- 94% (0.3mg) et 96% (0.5mg) perte \leq à 3 lignes à 1 ans vs 64% groupe PDT
- Amélioration >3 lignes 35.7% (0.3mg) et 40.3% (0.5mg) vs 5.6%PDT

ETUDE FOCUS : Lucentis® +PDT vs PDT

- Visibles prédominants
- 90% stabilisation ou amélioration (bith) vs 68% PDT seule

c) Bevacizumab/AVASTIN®

- Voie administration : IVT (utilisation normale IV)
- Mode d'action : idem ranibizumab, développé pour cancer colorectal, non étudie pour l'œil
- Effets Indésirables : bonne tolérance sur quelques études animales et en clinique sur petites séries
- Publications d'accidents thromboemboliques chez sujets prédisposés : AVC, embolie



ETUDES : Devant l'absence d'études, l'utilisation de la thérapie à l'Avastin® n'est pas recommandée.

On peut attendre une baisse majeure du coût des traitements si les résultats sont validés.

TRAITEMENT PAR IVT DE PEGABTANIB/MACUGEN® DES NEOVAISSEAUX RETROFOVEOLAIRES COMPLIQUANT DES STRIES ANGIOIDES DANS LA **DMLA**

G. MIMOUN (Paris), N. BENYELLES (Créteil), SFO, Paris 6 Mai 2007

IVT Macugen® pour NVC et Stries angioïdes : RESULTATS DANS LA **DMLA**

- 6 patients: 4 Femmes, 2 Hommes,
- Suivi moyen: 6.1 mois (5 - 8)
- Type de Néovaisseaux : Néovaisseaux Visibles 83% (5) Néovaisseaux Occultes 16% (1)
- Acuité visuelle :
 - Stable (Perte < 3 lignes ETDRS) : 66%
 - Perte de plus de 3 lignes ETDRS : 33 %
 - Gain de > 3 lignes : 0 %
- Tous les patients ont nécessité 1 IVT toutes les 6 semaines
 - Extension de la surface des Néovaisseaux : 66%
 - Récidive active de NVC malgré le traitement dans 33% cas

Conclusion

- La PDT et le Macugen® ont démontré leur efficacité pour diminuer la perte de vision dans la **DMLA** (57% et 70%)
- Le Lucentis® a démontré son efficacité pour diminuer la perte de vision (95%) et améliorer la vision dans 35 à 40% des patients
- La poursuite prolongée du traitement est nécessaire pour conserver un effet bénéfique maximal
- L'association de différents traitements donnera de meilleurs résultats

STRIES ANGIOÏDES - Conseils

- Éviter **ABSOLUMENT** les traumatismes oculaires directs ou indirects.
- Contrôle ophtalmologique régulier (1X/an avant 40 ans et 2X/an après 40 ans).
- Consultation en urgence en cas de syndrome maculaire.
- Bilan général à la recherche d'une maladie associée (Biopsie cutanée, examen cardio-vasculaire, électrophorèse de l'Hb).
- Examen ophtalmologique des autres membres de la famille.
- Règles hygiéno-diététiques alimentaires : légumes verts, fruits frais, poissons gras.

Il est fortement déconseillé de fumer.

Le [test de la grille d'Amsler](#) doit être fait régulièrement pour dépister des déformations des lignes droites qui imposent une consultation ophtalmologique en urgence.

Eviter de pratiquer les sports à risque de traumatisme pour le crâne et le globe oculaire (à défaut, au minimum recommander de mettre des lunettes de protection). La plongée sous-marine et l'aviation, qui provoquent des variations de pression importantes, sont également déconseillées.

Eviter le port de charges lourdes (risque faible d'augmenter la pression intracrânienne et de faire saigner les néovaisseaux de la rétine).

QUESTIONS DIVERSES

Dr Ludovic MARTIN
Consultation multidisciplinaire PXE, CHR
Groupe « élastogénèse et métabolisme », CNRS
Orléans

Durant la préparation de cette journée d'information aux patients, PXE France a demandé à ses adhérents de transmettre leurs questions afin de les soumettre au Dr Martin, dermatologue de la Consultation pluridisciplinaire PXE du CHR d'Orléans, qui a l'extrême gentillesse d'y apporter réponse.

Les questions/réponses ont été compilées sous les thèmes suivants :

1. Toutes les questions en rapport avec l'ophtalmologie ont été posées au Dr MIMOUN qui s'est efforcé d'y répondre pendant sa présentation. Voir le résumé de son intervention. Angiographies : quelles conséquences ? Les traitements de type Macugen® ou Lucentis® ne risquent-ils pas de provoquer des atrophies ?

2. Chirurgie esthétique : Quels espoirs de la chirurgie esthétique au niveau du cou ?

Le Dr Martin répond que la chirurgie plastique demeure possible mais avec un bénéfice modeste. Elle est déconseillée avant 35 ans, âge moyen de stabilisation de l'évolution des symptômes cutanés. On peut pratiquer une exérèse (réduction) de la peau excédentaire mais les résultats demeurent imprévisibles. Il n'y a pas de garantie de résultat et par conséquent peu de chirurgiens plasticiens sont enclins à pratiquer ce genre d'opération.

Note de PXE France : Au sein de l'association, nous connaissons quelques patients ayant subi des interventions au niveau du cou avec un résultat qu'ils jugent dans l'ensemble satisfaisant non pas sur l'aspect de la peau qui évidemment ne change pas mais ils trouvent un meilleur confort avec une peau moins redondante (moins de plis). Au niveau des aisselles, certaines personnes très gênées ont pu également bénéficier de ce type de réduction avec de bons résultats en terme de confort mais moindre en terme d'esthétique.

3. Quel type d'intervention chirurgicale peut être envisagé sur des complications cardiaques du PXE ? Les pontages sont-ils possibles ?

Le Dr MARTIN répond qu'un pontage reste souhaitable s'il est nécessaire, dans la mesure où l'artère est de qualité suffisante pour le pratiquer. En effet une artère PXE ressemble à celle du diabétique et les lésions potentielles peuvent rendre difficile la réalisation d'un pontage.

4. Grossesse et PXE : des complications de grossesse peuvent-elles être imputables au PXE ?

Le Dr MARTIN réitère les propos qui ont déjà été tenus lors des informations médicales des années précédentes : il n'y a pas plus de complications de grossesse chez les femmes atteintes de PXE que dans la population générale.

5. La course à pied est-elle incompatible avec le PXE ?

La course à pied n'est pas incompatible cependant la marche active, la natation ou le vélo semblent plus appropriés car :

-ces sports permettent de lutter contre l'artérite des membres qui demeure un symptôme souvent décrit chez les patients PXE,

-ils provoquent moins de vibrations ou microtraumatismes que la course à pied au niveau de l'œil ; nous rappelons que les sports pouvant conduire à un risque de choc à la tête ou à une augmentation importante de la pression intra crânienne par l'effort (effort important de poussée ou de traction) ou par la pression atmosphérique (plongée, montagne au-dessus de

3000m) sont fortement déconseillés. En effet, ils peuvent provoquer des sollicitations au niveau de la membrane de Bruch calcifiée et celle-ci pourrait donc se déchirer. Les personnes qui connaissent une évolution active de néo vaisseaux doivent être encore plus particulièrement prudentes.

Nous rappelons également qu'une simple gifle peut provoquer une déchirure de la membrane de Bruch.

6. Le cerveau peut-il être atteint par le PXE ?

Le DR MARTIN nous dit que de façon exceptionnelle l'artère cérébrale tout comme les autres artères, peut présenter des anomalies du tissu.

7. Le système nerveux peut-il être touché par le PXE ?

Non, le PXE n'a aucun lien avec les nerfs ou terminaisons nerveuses.

8. Quelle peut être l'influence du stress sur l'évolution du PXE ?

Il n'y a pas a priori de raison que le stress soit un facteur d'évolution. Dans le cadre d'une bonne santé générale, le stress est bien sûr à éviter.

9. Que peut-on attendre des vitamines ?

Pour le Dr MARTIN, les vitamines servent essentiellement à lutter contre le stress oxydatif : aujourd'hui il n'y a pas d'intérêt avéré des anti-oxydants dans les maladies cardio-vasculaires. Le Dr MIMOUN rappelle cependant que les études sur la DMLA et la nutrition ont pu démontrer le rôle positif d'un régime alimentaire équilibré, riche en vitamines notamment en lutéine (brocolis, carottes, choux...) et en Oméga 3 (huile de colza, poissons gras comme le thon rouge, le maquereau) sur la santé de la rétine de même les fruits riches en vit C (agrumes, kiwis). Les compléments vitaminiques sont prescrits chez les DMLA qui ont débuté sur un œil afin de préserver le plus longtemps possible le second œil avec des résultats positifs. Les compléments vitaminiques à partir de 40 ans, de même que pour la population générale, peuvent être intéressants pour les personnes ayant un régime alimentaire déséquilibré ou pauvre en aliments végétaux frais.

10. Contre-indications aux prises d'anti-inflammatoires et aspirine :

Le corps médical change d'avis sur ce sujet.

Chez l'enfant il faut toujours les éviter pour prévenir l'apparition de saignements.

Chez l'adulte de plus de 35 ans qui n'a jamais présenté de saignement, on peut lever cette contre-indication.