



Compte-rendu Information médicale
8 mai 2004, Marseille
Dr Ludovic Martin,
Consultation multidisciplinaire PXE – CHR Orléans
Equipe « élastogénèse et métabolisme » - CNRS, Orléans

Le Dr Ludovic Martin nous dit en introduction de sa présentation être ravi de la collaboration avec PXE France et avec les différents groupes de recherche.

Bilan de la consultation spécialisée au CHR d'Orléans :

- Plus de 50 patients en 3 ans
- 50 apparentés
- 15 diagnostics de PXE écartés
- 20 avis sollicités par des équipes extérieures

Collaborations très diverses avec entre autres :

- Service de génétique CHU Toulouse
- PXE France
- Laboratoires pharmaceutiques Genévrier Sophia Antipolis : soutien financier et collaboration scientifique
- Olivier Le Saux, Honolulu, USA
- Alexander Hinek, Toronto, Canada

La collaboration avec PXE France a permis :

- La constitution d'une cohorte (plus de la moitié des patients suivis à Orléans sont membres de l'association)
- La constitution d'une biothèque : DNA, biopsie cutanée, culture de fibroblastes, sérum (crucial dans le PXE)
- Des dons pour un total de 8500 €

Autres financements :

- Société française de dermato : 10000€
- CNRS : utilisation de consommables
- CHR : achat d'un électroporateur : 8300€
- Laboratoires GENEVRIER :
 - Achat d'anticorps
 - Modèles de peaux reconstituées

Actualités du PXE

Recherche bibliographique sur tout ce qui traite de la prise en charge médicale du PXE.
71 articles référencés de janvier 2002 à mai 2004 dont 3 d'Orléans

- PXE et grossesse

Bercovitch. Br J Dermatol (article soumis pour relecture)

- 407 femmes ont participé à l'étude (soit la moitié des femmes de PXE International)
- 306 femmes représentant un total de 795 grossesses
- 83% des naissances avec bébé de poids normal (par rapport une population standard)
- 10% d'hypertension pendant les grossesses
- moins de 1% de complications gastriques ou ophtalmologiques
- 10% d'aggravations des lésions cutanées

Conclusions de l'étude : Rareté des complications pour la mère ou l'enfant pendant la grossesse ; peu d'effet de la grossesse sur la gravité à terme du PXE.

101 femmes sans grossesse :

- 17% car grossesse déconseillée par un médecin
- 11% par crainte de complication personnelle ou pour l'enfant

- Atteinte de la peau du menton

Lebwohl. J Am Acad Dermatol 2003

- Photos de 47 patients PXE successifs
- Photos de 47 témoins

Les rides du menton sont fréquentes et évocatrices chez les sujets PXE de moins de 30 ans.

- Traitement des lésions cutanées

Galandage J Am Acad Dermatol 2003

Comblement des rides du menton par des injections de collagène chez 2 patients.

- Autres chirurgies

Excision de peau, lifting, plastie.

Evaluation toujours aussi mauvaise des résultats dans le temps de ces interventions chirurgicales.

- PXE et maladie coronarienne

Jérôme Perdu de HEGP STV 2002

- Revue de la littérature (biaisée)
- Attention au greffon mammaire interne en cas de pontage, cette artère est souvent touchée et il vaut mieux préférer un greffon veineux.

- PXE et artériopathie

Germain Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003

- 27 patients PXE et 27 contrôles
- Epaisseur de la paroi des carotides plus grande chez les PXE
- Rigidité des artères radiales moindre chez les PXE

Interprétation difficile

- PXE neurovasculaire

Barrie Ann Dermatol Venereol 2004

Un petit garçon avec accidents vasculaires cérébraux dans l'enfance :

- Evolution vers une encéphalopathie
- Apparition secondaire des signes habituels du PXE
- Une sœur également atteinte de PXE.

□Présentation inédite du PXE.

Un deuxième cas est actuellement suivi à Orléans.

Le rôle direct et unique d'ABCC6 est écarté, IL N EST PAS SEUL, il y a vraisemblablement **plusieurs gènes en cause.**

- Calcifications mammaires

Bercovitch. J Am Acad Dermatol

51 femmes PXE comparées à 109 avec des microcalcifications mammaires.

Elles sont différentes des microcalcifications évocatrices de cancer du sein.

L'association microcalcifications + calcifications artérielles + calcifications cutanées axillaires + augmentation de l'épaisseur de la peau doit faire évoquer un PXE.

- Gheduzzi Ultrastructrral Pathol 2003

2 patients PXE autopsiés.

Les fibres élastiques calcifiées sont présentes dans de très nombreux organes.

- Traitements ophtalmologiques ?

Rien de publié

- Résultats inconstants de la Visudyne
- Corticothérapie locale ?

- Régimes alimentaires

Rien de publié

- Régime pauvre en calcium ?
- Hydroxyde d'aluminium (chélateur de phosphate)

- Intérêt d'un suivi spécialisé rapproché

Nous sommes convaincus de son intérêt.

La majorité des complications paraissent survenir de façon inopinée.

Il est essentiel de tenter de définir sur un groupe de patients des facteurs de risque de survenue de ces complications.

Recherche sur le PXE

- ABCC6
 - Le Saux Nat Genet 2000
 - Le Saux Am J Hum Genet 2001
 - Hu Eur J Hum Genet 2003
- Le gène ABCC6 est situé sur le chromosome 16.
- Il comprend 31 exons.
- Il code pour un transporteur membranaire
- Il est apparenté au gène de la mucoviscidose

- Travaux de Nicolas Chassaing + Orléans:
 - 38 mutations identifiées, 24 nouvelles (67 autres sont publiées)
 - Taux de détection de 74%
 - Des mutations de tous types : non sens, faux sens, grandes ou petites délétions, altérations d'épissage
 - Un très bon taux de détection

- Le PXE est une maladie récessive
 - Aucune famille PXE avec transmission dominante sur 3 générations n'est publiée
 - L'existence d'hétérozygotes pauci symptomatiques explique pour partie les formes dominantes. Sherer. J Am Dermatol 2001.
 - Les formes dominante et récessive sont liées au même locus chromosomique et au même gène : Struk. Hum Molec Genet 1997.
 - L'étude du gène ABCC6 dans 3 autres familles « dominantes » affirme une **transmission pseudo-dominante**.
 - Dans notre série (CHR Orléans):
 - 2 mutations dans la majorité des familles ; pas de PXE occulte chez les apparentés hétérozygotes dans ces familles
 - une hétérozygote avec un PXE péri ombilical
 - une transmission pseudo dominante dans deux familles avec 2 générations successives atteintes.

Il faut 2 mutations d'ABCC6 pour développer un PXE.

Le génotypage est utile pour l'étude des familles.

Il permet de différencier dans une famille :

- les sujets PXE avec un phénotype incomplet ou très peu symptomatique
- et les sujets hétérozygotes pauci symptomatiques.

Il faut absolument voir les frères et sœurs en priorité puis les parents et les enfants, avec également un suivi dans le temps de ces personnes.

Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype : Il est impossible d'associer une ou plusieurs mutations à la survenue d'une manifestation PXE.

- Fréquence du PXE :

Selon PXE International : 1/25 000

Selon Trip Circulation 2002 : Prévalence de la mutation R1141X dans la population générale hollandaise de 0,8%

Remarque : Cette mutation est un facteur de risque pour les complications coronariennes.

On ne retrouve pas de signes de PXE chez plus de 50 apparentés à Orléans sauf un cas de PXE péri ombilical.

- PXE et hémoglobinopathie

Un phénotype PXE est fréquemment observé chez les sujets thalassémiques.

Pas de différence avec le PXE lié à ABCC6...mais il n'est pas associé à des mutations d'ABCC6.

Il est nécessaire de rechercher les PXE thalassémiques au travers des recrutements de l'association PXE France.

- Modèles du PXE

Buts :

- Savoir créer, reconnaître, faire disparaître (?) des lésions des fibres élastiques
- Savoir étudier l'expression d'ABCC6

ABCC6 est présent en quantité variable partout dans l'organisme.

De nombreuses questions se posent :

- Plusieurs espèces moléculaires ABCC6 ?
- Que transporte ABCC6 ?
- Est-ce un transporteur dimérique ? ABCC1 (protéine mise en cause dans la mucoviscidose et proche de ABCC6 est comme cela) , ce qui pourrait expliquer certains cas de pseudo dominance

- Souris PXE

La souris KO ABCC6 -/- créée par l'équipe de J. Uitto a t'elle réellement un phénotype PXE ?