

PXE INTERNATIONAL PXE France

Colloque du 26 mai 2001 à Paris

I. Les Manifestations Cliniques du PXE

*Sharon Terry n'étant pas présente pour des raisons de santé, son exposé est présenté par **Olivier Le Saux**, Ph D, Pacific Biomedical Research Center.
(Auteurs : Lionel Bercovitch, MD, Medical Director et Sharon Terry)*

Qu'est-ce que le PXE ?

- C'est une maladie qui affecte les tissus élastiques comme la peau, les yeux et le système cardio-vasculaire.
- Son incidence n'est pas réellement connue. Elle serait dans l'état du Massachussetts selon un calcul approximatif de 1/25 000. La littérature évoque plutôt le chiffre de 1/100 000.

Génétique du PXE

C'est une maladie autosomale récessive (*nécessite 2 mutations, chaque mutation étant transmise par un parent*) ; il n'est pas certain qu'elle puisse être dominante (*dans ce cas, 1 seule mutation transmet la maladie*) ; la plupart des cas relève de l'apparition sporadique. Le gène a été découvert en 2000.

Diagnostic du PXE

Les principaux symptômes sont : des stries angioïdes ; des papules jaunâtres dans les zones extensibles et de flexion de la peau et une calcification des fibres élastiques mise en évidence par un test coloré (test de Von Kossa).

A. Le PXE et la Peau

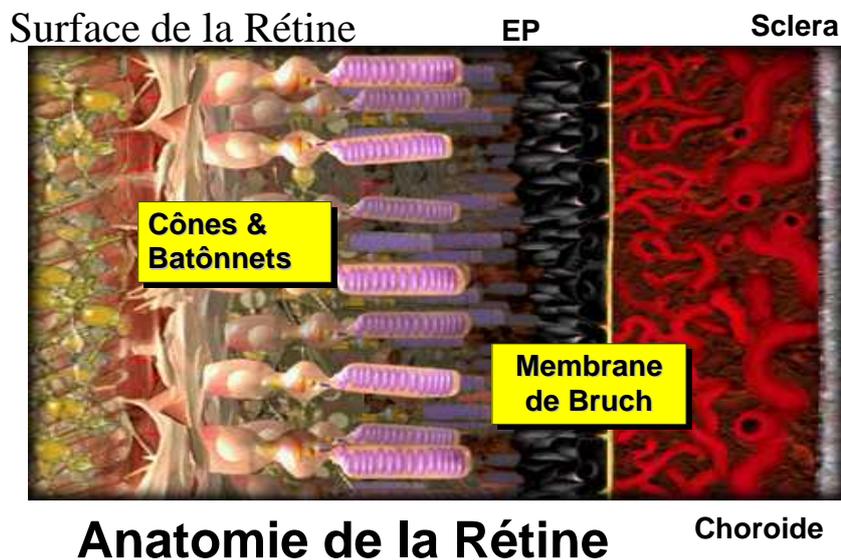
Les principales manifestations du PXE sur la peau sont : des papules convergentes pour former de grosses plaques, généralement jaunâtres ; une peau hyper laxa et redondante ; la muqueuse buccale peut présenter également des papules ; un dépôt de calcium dans les fibres élastiques de la peau (mis en évidence dans les prélèvements de peau réalisés par biopsie).

Chirurgie plastique

Elle permet d'enlever les excès et la redondance des tissus (aine, aisselle, abdomen...) et de retendre la peau ; ses effets sont satisfaisants mais non permanents, la peau reviendra distendue dans le temps.

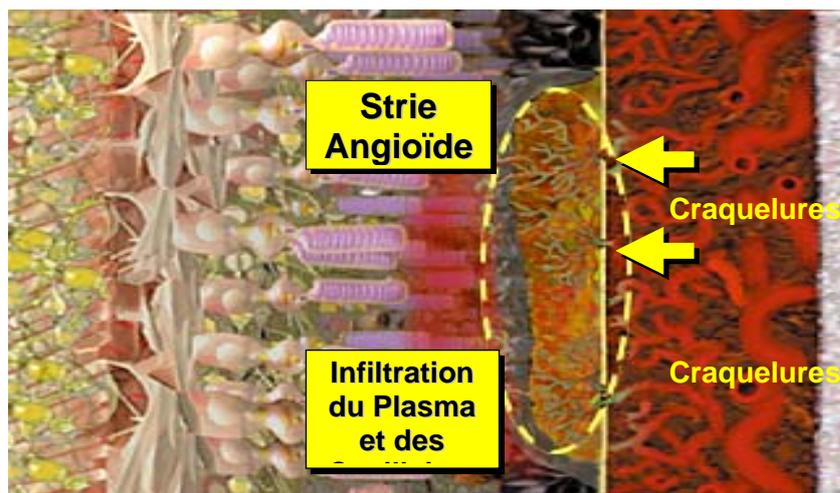
B.Le Pxe et l'oeil

Rappel : L'alimentation sanguine de la rétine se fait par le nerf optique ; la macula permet la vision centrale (de précision), le reste de la rétine correspond à la vision périphérique ; la rétine comporte 16 couches différentes de cellules ; l'épithélium pigmenté de la rétine est chargé du maintien et de l'apport nutritionnel des cônes et bâtonnets ; la membrane de Bruchs se situe juste derrière l'épithélium pigmenté (EP).



Le PXE et la membrane de Bruch

C'est une barrière qui empêche la croissance des vaisseaux sanguins ; sa calcification a pour conséquence de laisser passer les vaisseaux sanguins ; cela peut entraîner un soulèvement de la rétine et dans certains cas des saignements ; les drusen sont des débris qui s'accumulent sous la rétine.





Manifestations majeurs dans les yeux

On peut constater à l'examen des yeux chez la plupart des personnes atteintes de PXE : un aspect dit de « peau d'orange » de la rétine ; des stries angioïdes autour de la région du nerf optique et qui irradient la rétine ; elles sont mises en évidence par l'angiographie à la fluorescéine ; une néo-vascularisation et des cicatrices (*scarring*).

Stries angioïdes

On les retrouve dans les maladies suivantes : PXE, beta-thalassémie (défaut de synthèse de la bêta-globuline – les symptômes sont très convergents avec le PXE), la maladie de Paget, la myopie, la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse, certains diabètes et la maladie *d'Ehlers-Danlos*.

Conseils de prévention : régime riche en vitamines anti-oxydantes, port de lunettes de soleil, éviter de fumer, éviter les sports de contact ou manœuvre de Val Salva (qui consiste à se boucher le nez en soufflant par les oreilles pour se les « déboucher », manœuvre bien connu des plongeurs !), port de protections oculaires dans les sports de contact ou les sports de raquette, détection précoce du pxe, recherche des symptômes oculaires chez les membres de la famille, utilisation de la grille d'Amsler fréquemment (grille à télécharger sur le site www.pxe-france.org ou envoyée sur simple demande à l'association).

Traitement au laser :

Il permet une photo-coagulation et prévient les hémorragies dues aux néo-vaisseaux mais ne traite pas les zones atteintes.

Autres traitements non prouvés :

les stéroïdes, les médicaments anti-angiogénèses (utilisés dans les traitements du cancer pour éviter l'afflux de sang vers les tumeurs), la thérapie par rayons, la chirurgie transmaculaire de la rétine (consiste à soulever la rétine pour déplacer la macula vers une région saine et photo-coagulation, succès lié à la quantité de stries présentes sur la rétine afin de trouver une région saine), chirurgie sous rétinienne (soulever la macula dans la zone endommagée, insérer une bulle de gaz, éliminer les vaisseaux sanguins).

Aides à la vision

Loupes et CCTV (système de caméra qui projète les caractères grossi d'un texte sur un écran pour en permettre sa lecture).

C. Le PXE et le système cardio-vasculaire périphérique

Principales manifestations : diminution du pouls, claudication intermittente au niveau des jambes rarement au niveau des bras, fourmillement et sensation de pieds froids, calcification des artères de taille moyenne, perte de la flexibilité des artères, rétrécissement des artères (artériosclérose) et diminution des flux sanguins.

Conséquences éventuelles : angine de poitrine, infarctus du myocarde, prolapsus de la valve mitrale (palpitations), maladie des coronaires et hypertension

Question dans le public : *un patient atteint par le PXE développera-t-il forcément des troubles cardio-vasculaires ?*

Réponse des médecins : *à priori non. mais pas certain.*

Le pxe et les saignements gastro-intestinaux : Ils sont peu fréquents mais aux conséquences dramatiques ; L'origine du saignement est difficile à maîtriser et leur mécanisme d'apparition est inconnu

D. Généralités

Le pxe et le calcium

- Il existe une minéralisation des fibres élastiques (de calcium et d'autres minéraux)
- Le rôle exact du gène défectueux ABCC6 dans la minéralisation des tissus élastiques et des autres anomalies complexes du tissu conjonctif est inconnu.
- On ne trouve pas encore le lien entre le gène et les symptômes de calcification.
- L'expression essentielle du gène ne se trouve pas dans la peau mais dans *le foie et le rein.*

Le pxe et les enfants

- L'âge moyen d'apparition des symptômes est d'environ 13 ans.
- La première apparition oculaire est la peau d'orange puis les stries angioïdes.
- On conseille d'éviter les sports de contact.

Le pxe et les femmes

- L'incidence de la maladie en fonction du sexe est de 2/3 de femmes et 1/3 d'hommes. Cependant on pense plus à la prépondérance d'un facteur esthétique plus qu'à un facteur sexuel.
- Contraception orale ?? La contre-indication est difficile à mettre en évidence. Les risques liés à la contraception orale sont plus connus sur le système veineux que sur les artères. (à voir avec son médecin)
- Traitement oral substitutif hormonal ?? Difficile également de se prononcer, mais les bénéfices du traitement étant réels, il serait dommage de le négliger totalement. (à voir avec son médecin)
- Grossesse et PXE ? les études n'ont pas montré plus de risques que pour les grossesses traditionnelles.

Coordonnées de PXE International

PXE International, Inc.

23 Mountain Street

Sharon, MA 02067

UNITED-STATES

Email : pxe@pxe.org <http://www.pxe.org>

Vous pouvez contacter directement Pxe International si vous souhaitez participer au questionnaire épidémiologique (en français), vous faire répertorier en tant que patient atteint de pxe (en vue de thérapies futures), envoyer une biopsie de peau dans la banque de données pxe, recevoir le bulletin d'informations PXE Membergram (en anglais) ou encore envoyer vos dons pour la recherche.

II. Prise en Charge des Manifestations Oculaires du PXE,

Exposé du Dr. Christophe Orssaud, Ophtalmologue (Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, tél. : 01 56 09 34 98

La vision centrale est réalisée par la macula (région la plus noble de l'œil) ; le champ visuel fait 160° et seulement 10° sont impliqués dans la vision centrale, qui correspond à la vision de précision, dès que l'on s'éloigne de cette région (région périphérique) à 10° du point central, on ne voit plus que 2/10^{ème}. S'il y a une lésion hors de la macula, les yeux se compensent (tâches). La tête du nerf optique ne comporte pas de cellules optiques, on parle de la tache aveugle de Marriot.

Complications oculaires liées au PXE :

- le premier signe est la *peau d'orange*, mottes jaunâtres, bilatérales, d'aspect granité, qui n'a pas de retentissement visuel ;
- les *coriâles* en périphérie (débris ?) pas bien expliqués

• les *stries angioïdes*, dites de Groenblad Strandberg, elles sont de couleur marron, de taille variable, ressemblent à des vaisseaux sanguins, elles peuvent se présenter selon des réseaux radiaires à partir de la papille et en couronne autour de la papille ; les plus conséquentes sont celles qui touchent la région maculaire ; celles qui sont en périphérie sont moins gênantes ; elles peuvent être verticales et péripapillaires ; leur évolution est incontrôlée et imprévisible ; elles sont absentes à la naissance et peuvent apparaître dès 10 ans mais l'âge d'apparition est variable selon les patients ; elles concernent 50% des patients du PXE ; elles correspondent à une dégénérescence calcique de la lame élastique d'une membrane située entre la rétine et la choroïde (membrane de Bruch) ; la raison de leur existence est inconnue ; **elles correspondent à des lignes de rupture de la membrane de Bruch (MB)** et peuvent se compliquer si elles sont sous maculaires ; elles provoquent une déformation visuelle et par voie de conséquence une baisse de l'acuité visuelle ; les cellules photo-réceptrices sont nourries par la choroïde au travers de la MB. Or si les cellules photo-réceptrices sont mal nourries, cela provoque une baisse de l'acuité visuelle ; les stries angioïdes peuvent se compliquer par la formation de néo-vaisseaux, ce qui provoque une baisse brutale de l'acuité visuelle, un décollement maculaire ; les néo-vaisseaux ont une paroi vasculaire fragile, non étanche, qui ne demande qu'à saigner, ils vont laisser passer des liquides séreux qui vont décoller la membrane maculaire ; on doit recoller la rétine sur les photorécepteurs.

Le diagnostic des stries angioïdes se fait par un examen des yeux, l'angiographie soit à la fluorescéine soit au vert d'indocyanine.

L'épithélium pigmenté est opaque et empêche de voir la choroïde. La fluorescéine permet de voir les vaisseaux au travers de l'épithélium pigmenté ; le vert d'indocyanine permet d'analyser la rétine mais aussi la choroïde. Le but étant de voir les stries et la localisation des néo-vaisseaux visibles ou occultes et la vascularisation de la choroïde.

Il existe un risque d'allergie rare mais réel à l'examen angiographique.

La fréquence de cet examen doit se faire en fonction de l'aspect du fond d'œil.

Dans le PXE, les mécanismes d'apparition des néo-vaisseaux sont identiques à ce qui arrive lors des dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) avec rupture de la MB, prolifération de vaisseaux de la choroïde et un rôle certain de facteurs de croissance. Dans le cas de la DMLA, l'épithélium pigmenté est remanié alors qu'il demeure intact dans le PXE. Celui-ci est indispensable à la survie des photorécepteurs. Les traitements existants pour le pxe sont dérivés aujourd'hui des traitements de la DMLA.

A. Le laser :

Pendant très longtemps, le laser a été le seul traitement dont on disposait et est encore d'actualité.

- Le laser coagule et arrête le développement des néo-vaisseaux (NVX) mais brûle aussi la zone de la rétine où le laser agit, ce qui crée un scotome (tâche). Ce scotome peut s'agrandir dans le temps dans une proportion non définie.
- Du fait de cette cicatrice, l'acuité visuelle peut être plus basse après traitement qu'avant, surtout si les NVX sont situés sous la macula
- Le laser est préconisé pour les :
 - NVX sous-maculaires visibles avec une acuité visuelle (AV) $<1/10$ (acuité centrale)
 - NVX sous-maculaires occultes ;
 - NVX du pôle postérieur.

Un traitement au laser peut stopper et préserver mais ne corrige rien. Si le néo-vaisseau est situé loin de la région maculaire, il n'y a aucun problème pour le détruire puisqu'il n'y aura aucune gêne visible si l'on brûle à 10° de la macula. Il est important de noter également que, dans le PXE, la vision périphérique est toujours conservée.

B. Chirurgie sous maculaire

Elle permet d'enlever par voie endoculaire une membrane sous-maculaire ; ses résultats sont peu publiés dans les cas de PXE et c'est une chirurgie assez traumatisante.

C. Radiothérapie

Elle est basée sur la susceptibilité aux radiations des tissus en croissance. Elle n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les cas de DMLA, de plus elle est parfois source de complications (rétinite radique, cataracte...). Elle n'est plus utilisée pour le pxe.

D. Translocation maculaire

C'est une chirurgie endoculaire visant à déplacer la macula vers une zone non altérée.

Puisque la base choroïdienne est altérée, il faut que la zone où se positionne la macula soit saine. Le NV peut être brûlé alors sans conséquence.

Cette technique est a priori intéressante mais elle est trop imprévisible, très lourde et elle peut avoir des suites ultérieures non prévisibles (détachement de rétine ??? = la technique n'est pas aisée ; la rotation peut être insuffisante voire nulle (aléatoire) et entraîner une diplopie).

E. Greffe d'épithélium pigmenté (ou Membrane de Bruch)

Cette technique est à l'étude pour de nombreuses maladies de la rétine, mais pour l'instant, chez l'animal. Elle permet en théorie de remplacer l'épithélium altéré par un épithélium pigmenté sain.

Il faut que l'EP constitue un tapis régulier pour que la greffe soit efficace. Il n'y a eu qu'un ou deux essais pour le moment en Inde par une équipe américaine... bref, cette technique n'est pas pour demain !

F. Facteurs de croissance et facteurs anti-angiogéniques

C'est une autre voie de recherche.

Différents facteurs sont sécrétés par l'EP et/ou les photo-récepteurs, qui pourraient avoir une influence sur les NVX et leur croissance.

D'autres facteurs bloquent la croissance de ces NVX (facteurs anti-angiogéniques). Ces techniques sont encore à leur balbutiement et leur mode d'administration reste encore inconnu (injection dans le vitré ? injection sous rétinienne ? thérapie génique ?...)... mais ce sont des voies d'avenir d'ici 5 à 10 ans.

G. Thérapie photodynamique (TPD)(visudyne)

Cette technique est d'efficacité reconnue lors de certaines formes de néo-vascularisation dans les cas de DMLA.

Elle associe l'injection d'un colorant (vertéporfine ou *Visudyne*) à un laser qui active cette molécule photosensible.

La vertéporfine s'accumule dans les NVX, son activation provoque une occlusion sélective des NVX. Elle n'est efficace que dans les NVX visibles, la lumière n'atteignant pas les NVX occultes. Elle n'a pas d'effet sur les tissus sains et peut être réalisée sur des NVX localisés en sous maculaire. Il faut souvent plusieurs traitements itératifs.

Pour qui ?

Cette technique est reconnue et remboursée dans les NVX visibles sous maculaires de la DMLA avec une acuité visuelle (AV) >2/10.

Mais les NVX du PXE semblent être une bonne indication, quoiqu'encore non évaluée. Cette technique doit intervenir dès l'apparition des néo-vaisseaux, sans attendre l'hémorragie (dès qu'une déformation apparaît sur

la Grille d'Amsler, il faut consulter !!!). Ce traitement stabilise (avec un petit gain d'acuité visuelle possible) mais en aucun cas, il n'y a récupération totale !

Questions dans l'assistance : Y a t-il des signes avant-coureurs de l'apparition des néo vaisseaux ?

Réponse du Dr Orssault : à priori non.

Q : Fréquence de visite chez l'ophtalmologue ?

R : tous les 6 mois ou tous les ans pour une angiographie ou un fond d'œil, selon le patient.

Q : Prescription ?

R : De façon générale, la lumière est mauvaise pour la rétine, le port de lunettes de soleil est vivement conseillé.

Q : Faut il prendre des compléments alimentaires (vitamines A, E) ?

R : il n'y a rien de démontrer en la matière.

III. ABCC6 et la Recherche sur le PXE

Dr. Olivier Le Saux, Ph D, Pacific Biomedical Research Center

A. Généralités

▪ Qu'est-ce que l'ADN ?

L'ADN (acide désoxyribonucléique) est une longue molécule qui contient le patrimoine héréditaire de chaque individu. Chaque cellule contient de l'ADN dans son noyau. L'ADN est constitué d'éléments appelés bases : Adénine, Thymine, Guanine et Cytosine.

Un assemblage de trois bases forme une information élémentaire pour le codage de la synthèse des protéines, on l'appelle un codon.

• Qu'est-ce qu'un gène ?

Chaque chromosome contient plusieurs milliers de gènes.

La séquence de chaque gène contient l'information nécessaire pour la synthèse de protéines.

Dans chaque cellule, on retrouve :

- 46 chromosomes (22 paires + 1 paire de chromosomes sexuels X et Y)
- 2m d'ADN

- 3 milliards de sous unités (bases ATGC)
- 31000 gènes dans le génome qui codent pour toute les fonctions de la vie.

B. Le gène du PXE, ABCC6

Le gène ABCC6 est sur le bras court du chromosome 16 et contient 75000 bases.

L'ADN est transcrit en ARN messager (ARNm) qui comporte 4535 bases et qui va transmettre l'information pour générer la protéine correspondante.

La séquence peptique d'ABCC6 contient 1503 acides aminés.

Prenons un exemple d'une mutation d'une base dans une séquence :

Personne 1 : AAATTT protéine normale

Personne 2 : AATTTT protéine fonctionnelle (polymorphisme/variations neutres, i.e. le changement d'une base n'a aucun effet)

Personne 3 : AACTTT protéine anormale provoquant une maladie

Rappel : Dans le cas d'une maladie dominante, une seule mutation suffit pour provoquer une maladie. Dans un cas récessif, il faut associer deux mutations pour que la maladie apparaisse.

Exemple :

- Cas de *transmission récessive* (deux mutations sont nécessaires pour développer la maladie)

Père	Mère
Nn	Nn

Il y a trois combinaisons possibles pour la descendance :

NN	Nn	nn
individu	porteur	porteur
normal	sain	malade

(25% de risque d'avoir un enfant atteint.)

- Cas de *transmission dominante* (une seule mutation suffit)

Père	Mère
Dd	DD

Il y a quatre combinaisons possibles pour la descendance :

dd	DD
----	----

porteur individu
malade normal
(50% de risque d'avoir un enfant atteint.)

On sait aujourd'hui que la protéine ABCC6 est intégrée à la membrane cellulaire (transporteur) . Cette protéine dépense de l'énergie, sous forme d'ATP, pour transporter un ou plusieurs types de molécule(s) (non déterminées à ce jour) au travers de la membrane cellulaire.

Le PXE et la recherche

- La base de données épidémiologiques constituée par *PXE International* comporte 2500 personnes (les patients et leur famille) ;
- La recherche actuelle se fait aux quatre coins du monde : France/Hawaï/US/Italie/Allemagne/Afrique du Sud/Hollande.Hongrie ;
- 2 laboratoires sont impliqués dans un modèle animal (souris) ;
- 36 chercheurs impliqués.

PXE et les partenaires de l'industrie

- Affymetrix, Avigen, Biochem, Gznzlab, Genetix, Ingenex, Isis, Ixsys, Solvo, Titan, Vertex...

La course au gène du PXE

1884 : Première description, Félix Balzer
1896 : Identification définitive, Jean Darier
1997 : Chromosome 16
1997 : Congrès de Bethesda (NIH)
2000 : Identification du gène
201 ? : Traitement ?

La détermination du gène responsable s'est fait par une recherche de recombinaisons.

Une des mutations sur le gène est :

normal CGA code pour une Arginine

mutant TGA code pour un Stop

43 mutations ont été identifiées à ce jour à partir de 122 personnes analysées à Hawaï. La plupart des mutations se trouvent à la fin du gène (exons 23 à 29).

La protéine passe de part et d'autre de la membrane. Il y a perte de sa fonction ou sa fonction est fortement diminuée. Ce n'est pas une maladie de l'élastine mais probablement une maladie du métabolisme. Les fibres d'élastine apparaissent en effet calcifiées mais en réponse à autre chose.

En conclusion, il reste à préciser s'il existe un modèle dominant de la maladie, à constituer un modèle animal, à établir une corrélation entre phénotype et génotype (i.e. telle mutation donnera tels signes cliniques chez le patient) et à déterminer la fonction précise de la protéine ABCC6...

Un grand merci aux docteurs Olivier Le
Saux et Christophe Orssaud pour leurs
présentations et à
PXE International pour l'organisation de
cette journée d'informations