

LE PSEUDOXANTHOME ÉLASTIQUE AU-DELÀ DE LA PEAU, DE L'ŒIL ET DES VAISSEAUX

G. BLAISE (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), G.E. PIÉRARD (4, 5)

RÉSUMÉ : Les principales manifestations cliniques du pseudoxanthome élastique touchent les petites artères, les yeux et la peau. Au plan microanatomique, le point commun est une atteinte des fibres élastiques qui sont dystrophiques et en partie calcifiées. L'affection est de type génétique autosomique récessif avec cependant un sex-ratio prédominant pour les femmes. Le gène codant pour la protéine MRP6 de transport transmembranaire est souvent muté. Le PXE serait ainsi une maladie métabolique véhiculée par le sérum.

MOTS-CLÉS : *Pseudoxanthome élastique - Strie angioïde - Protéine MRP6 - Dermatopathologie*

PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM BEYOND SKIN, EYES AND VESSELS

SUMMARY : The main clinical manifestations of pseudoxanthoma elasticum (PXE) alter small arteries, the eyes and the skin. At the microanatomical level, the feature in common is an alteration of the elastic fibres that appear dystrophic and in part calcified. The disease is genetically transmitted as an autosomal recessive trait. The gene coding for the MRP6 protein is often mutated. Thus PXE appears as a metabolic disease conveyed by serum.

Keywords : *Pseudoxanthome elasticum - Angioid streak - MRP6 protein - Dermatopathology*

INTRODUCTION

Le terme pseudoxanthome élastique (PXE) regroupe des pathologies rares exprimées au niveau du tissu conjonctif. Les répercussions majeures touchent, de manière variable et indépendante, la peau, l'œil et le système artériel.

Sur le plan cutané, la peau se caractérise par un aspect fripé, en «peau d'orange», lié à la présence de papules de couleur jaunâtre à chamois. Elles peuvent parfois engendrer une exagération des plis où la peau apparaît relâchée et redondante. Ces modifications s'observent essentiellement aux zones de flexion/extension, particulièrement au niveau du cou et des aisselles (1, 2). La pathologie oculaire résulte d'une atteinte rétinienne caractérisée par des stries angioïdes et une néovascularisation. Les modifications artérielles conditionnent le pronostic vital. Seules les artères de petits et de moyens calibres sont entreprises au niveau des viscères (1). Il en résulte un risque ischémique et hémorragique important. Une hypertension artérielle est fréquente chez ces patients.

Dans tous ces tissus, la pathologie porte principalement sur les fibres élastiques. Cependant, ces anomalies ne sont pas primitives. Leur minéralisation est secondaire à des mutations touchant le gène *ABCC6*, qui code pour la protéine MRP6 («Multidrug Resistance-associated Protein 6») de transport transmembranaire, exprimée principalement dans le foie et les reins (1, 3).

EXPLORATIONS À VISÉE DIAGNOSTIQUE

EXAMEN DERMATOPATHOLOGIQUE

L'examen histologique d'une biopsie réalisée en peau cliniquement pathologique permet l'objectivation de l'atteinte du tissu conjonctif. En effet, au niveau du derme réticulaire, les fibres adoptent une orientation anarchique. De plus, les fibres élastiques apparaissent accrues en nombre. Elles sont épaissies, dystrophiques et élastorrhexiques. Des foyers de calcification sont souvent présents dans le derme profond. Les faisceaux de collagène peuvent parfois garder une allure proche de la normale, mais il sont épaissis et orientés de manière anarchique dans les lésions papuleuses les plus épaisses (4). Les protéoglycanes acides sont souvent en excès dans le derme réticulaire (4).

Certaines modifications de la structure des fibres élastiques ne sont pas spécifiques au PXE. L'interprétation histopathologique doit donc prendre en considération l'ensemble des diagnostics différentiels, ainsi que l'âge du patient, la photoexposition chronique et un éventuel tabagisme (5, 6).

La microscopie électronique précise la nature des altérations des fibres élastiques et révèle des microcalcifications. Ces dernières sont parfois précoces dès l'enfance, et s'accroissent par la suite pour former des zones très denses aux électrons, occupant massivement la fibre. À proximité de ces fibres élastiques calcifiées, des fibrilles de collagène peuvent apparaître géantes avec une section transversale en forme de fleur. Cet aspect n'est pas spécifique puisqu'il est aussi rencontré dans diverses formes du syndrome d'Ehlers-Danlos (7, 8).

(1) Dermatologue, (2) Chef de Service, Service de Dermatologie, CHR hutois.

(3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège. (5) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

DERMOMÉTROLOGIE CUTANÉE NON INVASIVE

La cutométrie mesure l'effet de l'application d'une traction verticale et de son relâchement (9). L'élasticité biologique est généralement accrue en cas de PXE, l'extensibilité cutanée étant diminuée (4). Ces modifications peuvent également être observées dans certaines autres maladies de surcharge du tissu conjonctif (9).

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

L'examen ophtalmologique recherche la présence de stries angioïdes liées à une déhiscence entre les membranes rétinienne (10). Ces anomalies ne sont pas pathognomoniques du PXE (5).

CONFRONTATION ANATOMO-CLINIQUE ET GÉNÉTIQUE

La présence de lésions suspectes à l'examen clinique cutané, la confirmation de leur nature par l'histologie et la présence de stries angioïdes à l'examen ophtalmologique fournissent les trois critères diagnostiques majeurs établis par le dernier consensus en date (11).

La prévalence du PXE (OMIM 264800) pourrait être de l'ordre de 1/25.000 à 1/100.000, avec une prédominance féminine correspondant à un sex-ratio 2/1 (1). La transmission est autosomique récessive. Les anciennes classifications qui mentionnaient des types dominants doivent être abandonnées. Il s'agissait de pseudo-dominance avec un parent atteint cliniquement de PXE et l'autre apparemment indemne, mais hétérozygote. Cette hétérozygotie pour le PXE est fréquente dans la population générale (12).

Le PXE n'est pas lié à un gène codant pour un composant des fibres élastiques. En revanche, les mutations portent sur le gène *ABCC6* PXE (ATP-Binding Cassette subtype C 6) situé sur le bras court du chromosome 16 (16 p 13.1). Il code pour la protéine de transport transmembranaire MRP6 (13). L'absence ou le déficit fonctionnel de MRP6 est responsable de la calcification des fibres élastiques à distance des organes déficitaires en *ABCC6*. Le PXE apparaît ainsi comme une maladie métabolique véhiculée par le sérum (14). Environ 150 mutations du gène *ABCC6* ont été identifiées (1). Cependant, dans les formes tardives de PXE rencontrées par exemple chez des Grecs bêta-thalassémiques, aucune mutation de *ABCC6* n'a été retrouvée (15, 16). Dans ces cas, il s'agirait vraisemblablement d'une interaction épigénétique fonctionnelle. La mutation responsable de la thalassémie β perturberait la fonction et/ou la transcription hépatocytaire d'*ABCC6* sans aucun lien génétique évident entre ces deux affections. Ainsi,

il peut être utile de réaliser une formule sanguine et une électrophorèse de l'hémoglobine afin d'exclure une thalassémie responsable d'un tableau similaire à un PXE. Réciproquement, la mutation sur *ABCC6* peut parfois entraîner une augmentation d'hémoglobine A2 sans toutefois engendrer de thalassémie β .

L'une ou l'autre des 150 mutations sont décelées chez 80 à 90% des patients atteints de PXE (17). Bien qu'étant assez spécifiques, il reste probablement encore d'autres mutations à mettre en évidence sur ce même gène ou sur d'autres. Par exemple, une variante de PXE associant une atteinte cutanée très étendue à type de cutis laxa généralisée, des stries angioïdes, une artériosclérose non compliquée et un déficit en facteurs vitamine K-dépendants, a été associée au gène *GGCX* codant pour la gamma-glutamyl carboxylase de la vitamine K (18).

Il n'est pas rare que le tableau clinique soit incomplet, ce qui complique l'établissement d'un diagnostic formel. Depuis le consensus établi il y a une quinzaine d'années (11), la découverte de mutations génétiques pourrait modifier les critères de diagnostic et, dans certains cas, pourrait permettre de préciser le diagnostic dans des situations douteuses. Cependant, la mise en évidence d'un gène muté ne peut être un critère diagnostique à lui seul, et son absence ne peut exclure le diagnostic (16).

Dans le PXE, il n'existe aucune corrélation entre le génotype et le phénotype. En effet, des atteintes dermiques, sans évidence de répercussions cliniques, sont souvent observées chez des patients hétérozygotes (3, 19). Dans ce cas, les tableaux cliniques sont incomplets. Une perte totale de fonction de *ABCC6* par les deux allèles semble en effet nécessaire pour une expression phénotypique complète (20). La mise en évidence d'une mutation ne permet pas non plus l'évaluation pronostique (21) d'autant plus que, au-delà de l'absence de corrélation entre le génotype et le phénotype, il n'existe pas d'implication clinique connue selon la mutation identifiée sur le gène *ABCC6* (17).

L'intérêt actuel de la mise en évidence d'une mutation est plutôt à visée de conseil génétique afin de mettre en évidence la présence de cette mutation chez des individus hétérozygotes, par exemple en cas d'union consanguine ou d'antécédent familial.

PRISE EN CHARGE PRÉVENTIVE

L'exploration ophtalmologique est essentielle au diagnostic, et une surveillance régulière à la recherche d'une atteinte rétinienne doit être

organisée afin d'éviter une altération irréversible de la vision.

L'atteinte artérielle est le facteur pronostique majeur, car ses répercussions sont vitales. En effet, l'altération des parois des artères de petit et moyen calibres expose l'individu concerné tant à des risques ischémiques qu'hémorragiques. Les conséquences peuvent être funestes, en particulier lors d'épisodes survenant au niveau cérébral ou intestinal. La maladie étant d'origine génétique, sa correction n'est pas (encore) envisageable. La seule mesure à proposer est donc essentiellement préventive au niveau des facteurs de risque cardiovasculaire par la promotion d'un mode de vie calme. Il faut orienter le patient dans son choix d'activité sportive, les sports violents (risque de coups, chutes,...) étant à éviter, vu le risque hémorragique général et ophtalmologique (22).

CONCLUSION

La recherche translationnelle faisant le pont entre les données fondamentales et cliniques a fait évoluer considérablement la connaissance du PXE. Le clinicien y voyait une seule maladie ou un syndrome ayant des expressions diversifiées selon les patients. En revanche, la génétique révélait une grande diversité de mutations sans rapport avec la présentation clinique. Aujourd'hui, il nous faut rester modestes car, en certaines circonstances, la génétique moléculaire et la clinique ont encore un long chemin à parcourir avant de se compléter au bénéfice du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- Chassaing N, Martin L, Calvas P, et al.— Pseudoxanthoma elasticum : a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet*, 2005, **42**, 881-892.
- Hammami H, Badri T, Benmously R, et al.— Pseudoxanthome élastique : étude de 22 cas. *Rev Med Liège*, sous presse.
- Blaise G, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Traduire la recherche translationnelle autour du pseudoxanthome élastique. *Dermatol Actual*, 2008, **108**, 26-28.
- Piérard GE.— Le pseudoxanthome élastique. Etude morphologique et biomécanique des formes dominantes type I et récessives type I. *Ann Dermatol Vénereol*, 1984, **111**, 111-116.
- Christen-Zäch S, Huber M, Struk B, et al.— Pseudoxanthoma elasticum : evaluation of diagnostic criteria based on molecular data. *Br J Dermatol*, 2006, **155**, 88-93.
- Martin L, Chassaing N, Delaite D, et al.— Histological skin changes in heterozygote carriers of mutations in ABCC6, the gene causing pseudoxanthoma elasticum. *J Eur Acad Dermatol Vénereol*, 2007, **21**, 368-373.
- Lebwohl M, Schwartz E, Lemlich G, et al.— Abnormalities of connective tissue components in lesional and non-lesional tissue of patients with pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol Res*, 1993, **285**, 121-126.
- Hermanns-Lê T, Piérard GE.— The collagen fibril arabesques in connective tissue disorders. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 323-326.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Quatresooz P.— Peaufiner la dermatopathologie fonctionnelle, la dermométrie et la mécanobiologie. *Rev Med Liège*, sous presse.
- Bercovitch L, Terry P.— Pseudoxanthoma elasticum 2004. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **51**, S13-S14.
- Lebwohl M, Neldner K, Pope M et al.— Classification of pseudoxanthoma elasticum : Report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **30**, 103-107.
- Trip MD, Smulders YM, Wegman JJ, et al.— Frequent mutation in the ABCC6 gene (R1141X) is associated with a strong increase in the prevalence of coronary artery disease. *Circulation*, 2002, **106**, 773-775.
- Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, et al.— Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet*, 2000, **25**, 223-227.
- Le Saux O, Bunda S, Van Vart CM, et al.— Serum factors from pseudoxanthoma elasticum patients alter elastic fibers formation in vitro. *J Invest Dermatol*, 2006, **126**, 1497-1505.
- Hamlin N, Beck K, Bacchelli B, et al.— Acquired pseudoxanthoma elasticum-like syndrome in beta-thalassemia patients. *Br J Haematol*, 2003, **122**, 852-854.
- Martin L, Pissard S, Blanc P, et al.— Augmentation de l'hémoglobine A2 au cours du pseudoxanthome élastique. *Ann Dermatol Vénereol*, 2006, **133**, 645-651.
- Martin L, Chassaing N.— Sur quels arguments doit-on faire aujourd'hui le diagnostic de pseudoxanthome élastique ? *Ann Dermatol Vénereol*, 2006, **133**, 963-965.
- Vanakker OM, Martin L, Gheduzzi D, et al.— Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. *J Invest Dermatol*, 2007, **127**, 507-510.
- Hendig D, Schulz V, Arndt M, et al.— Role of serum Fetain-A, a major inhibitor of systemic calcification in pseudoxanthoma elasticum. *Clin Chem*, 2006, **52**, 227-234.
- Miksch S, Lunsden A, Guenther VP, et al.— Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum : type and frequency of mutations in ABCC6. *Human Mut*, 2005, **26**, 235-248.
- Barrie L, Mazereeuw-Hautier J, Garat H, Bonafe JL.— Pseudoxanthome élastique de survenue précoce avec atteinte cardiovasculaire sévère. *Ann Dermatol Vénereol*, 2004, **131**, 275-278.
- Laube S, Moss C.— Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dis Child*, 2005, **90**, 754-756.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be