

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Pseudoxanthome élastique (PXE)**

### **Filière Santé Maladies Rares Dermatologiques (FIMARAD)**

**Mars 2021**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>4</b>
<b>Préambule.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Définition, physiopathologie, épidémiologie et étiologie .....</b>	<b>6</b>
1.1 Définition	6
1.2 Physiopathologie	6
1.3 Épidémiologie	7
1.4 Étiologie	7
<b>2 Diagnostic.....</b>	<b>8</b>
2.1 Considérations générales	8
2.2 Diagnostic histologique	10
2.3 Diagnostic moléculaire	10
2.3.1 Corrélations génotype-phénotype	11
2.4 Diagnostic biochimique	11
<b>3 Diagnostics différentiels.....</b>	<b>12</b>
3.1 Maladies dermatologiques et du tissu conjonctif	12
3.2 PXE variants	13
3.3 $\beta$ -thalassémie et drépanocytose	14
<b>4 Évaluation initiale.....</b>	<b>14</b>
4.1 Évaluations clinique et anatomopathologique cutanées	16
4.2 Évaluation ophtalmologique	17
4.3 Évaluation cardiologique et vasculaire	19
4.3.1 Évaluation cardiologique	19
4.3.2 Évaluation vasculaire	20
4.4 Évaluation néphrologique	21
4.5 Évaluation rhumatologique	22
4.6 Autres atteintes	23
<b>5 Évaluation des risques et complications, modalités de surveillance.....</b>	<b>23</b>
5.1 Déterminer comment prévenir le risque de cécité centrale	23
5.2 Déterminer le risque ischémique périphérique	24
5.3 Déterminer le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)	24
5.4 Dépistage des facteurs de risque associés à la maladie lithiasique chez les patients atteints de PXE	24
5.5 Conseil génétique	25
<b>6 Prise en charge .....</b>	<b>25</b>
6.1 Approche thérapeutique	26
6.1.1 Traitements symptomatiques	26
6.1.2 Traitements préventifs	28
6.2 Prise en charge chirurgicale	29
6.2.1 Chirurgie plastique	29
6.2.2 Chirurgie vasculaire	31
6.3 Prise en charge obstétricale	32
6.4 Prise en charge thérapeutique future	33
6.4.1 PPI et bisphosphonates	33
6.4.2 Traitement enzymatique : ENPP1 et TNAPi	34
6.4.3 Thérapie génique	35
6.4.4 Chaperonnage	35
6.4.5 Nutrition	36

<b>7</b>	<b>Accompagnement des patients.....</b>	<b>37</b>
7.1	Prise en charge et suivi psychologique	37
7.2	Éducation thérapeutique du patient	37
7.3	Réseau de soins	37
7.4	Réseau associatif	37
<b>8</b>	<b>Annexe 1 : Recherche documentaire et sélection des articles .....</b>	<b>39</b>
<b>9</b>	<b>Annexe 2 : Liste des participants.....</b>	<b>43</b>
<b>10</b>	<b>Annexe 3: Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire.....</b>	<b>45</b>
<b>11</b>	<b>Annexe 4 : Plaquette de l'association.....</b>	<b>46</b>
<b>12</b>	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>47</b>

## Liste des abréviations

ACDC	Calcification artérielle due à une carence en enzyme CD73
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
CO	Monoxyde de carbone
DM2	Diabète de type 2
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
ECG	Électrocardiogramme
EPR	Épithélium pigmentaire rétinien
ERG	Électrorétinogramme
FO	Fond d'œil
GACI	Calcifications artérielles généralisées du nourrisson
HAS	Haute autorité de santé
HES	Hématoxyline-éosine-safran
iPSC	Cellules souches pluripotentes induites
LCF	Lifting cervico-faciaux
ME	Microscopie électronique
MgO	Oxyde de magnésium
MO	Microscopie optique
NVC	Néovascularisation choroïdienne
OCT	Tomographie en cohérence optique
Pi	Phosphate inorganique
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soin
PPi	Pyrophosphate inorganique
PTC	Phénylthiocarbamide
PXE	Pseudoxanthome élastique
SA	Strie Angioïde
TNAP	Tissue non-specific alkaline phosphatase

## Préambule

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de pseudoxantome élastique (PXE). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'IOP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le PNDS sur le PXE a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

# 1 Définition, physiopathologie, épidémiologie et étiologie

## 1.1 Définition

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une maladie métabolique héréditaire systémique (11), de transmission autosomique récessive, causée, dans la majorité des cas, par des variants du gène *ABCC6* situé sur le bras court du chromosome 16.

Le PXE est une maladie dans laquelle la calcification dystrophique (c'est-à-dire la survenue de dépôts calciques extra cellulaires à la faveur de lésions cellulaires ou tissulaires en l'absence d'hypercalcémie) conduit à des manifestations cutanées, oculaires, cardiovasculaires et autres (10). Le PXE se caractérise par une sévérité qui augmente avec l'âge, en particulier pour les manifestations oculaires et cardiovasculaires (2).

Le terme "pseudoxanthome élastique" a été proposé pour la première fois par le dermatologue français Ferdinand-Jean Darier en 1896 (10), en référence à la couleur jaunâtre des lésions cutanées ainsi qu'à une hyperlaxité cutanée des zones de flexion. Il avait également observé des anomalies histologiques de la peau (10). Cependant, il est probable que ce soit Rigal qui ait décrit en 1881 le premier cas de PXE avec l'observation de plaques de peau caractéristiques de la pathologie chez un patient. Le lien entre la présence de stries angioïdes rétiniennes et les anomalies cutanées du PXE sera rapporté par Grönblad et Strandberg en 1929. Le PXE a également été appelé syndrome de Grönblad-Strandberg (10), mais cette dénomination ne doit plus être utilisée.

Il existe des pathologies au phénotype proche du PXE classique avec des calcifications ectopiques. Il s'agit des PXE « variants » qui ne sont pas l'objet de ce PNDS mais seront rapidement décrits dans la partie [diagnostic différentiel](#).

## 1.2 Physiopathologie

Le gène *ABCC6* code pour un transporteur transmembranaire principalement exprimé dans le foie et les reins (10,12). L'absence de protéine *ABCC6* fonctionnelle entraîne la fragmentation et la calcification progressives des fibres élastiques (élastorrhexie) des tissus conjonctifs tels que la peau, le système vasculaire et la membrane de Bruch de la rétine (10,12), majoritairement du fait d'une diminution du taux plasmatique de pyrophosphate (PPi) (10).

La physiopathologie fine de la minéralisation des fibres élastiques, y compris la corrélation exacte avec le transporteur *ABCC6* défectueux, n'est pas encore complètement établie (13). Pour expliquer la relation potentielle entre un transporteur *ABCC6* défectueux et une minéralisation pathologique, deux théories ont été proposées. La première théorie (hypothèse métabolique) postule que l'absence d'activité *ABCC6* dans le foie entraîne un déficit en facteurs anticalcifians circulants, nécessaires pour prévenir la précipitation des complexes calcium/phosphate et la minéralisation aberrante. En effet, *ABCC6* stimule le transport d'ATP des hépatocytes vers le sang (14). Dans l'espace extracellulaire les molécules d'ATP sont immédiatement digérées en AMP et PPi. Les deux inhibent la calcification par des mécanismes différents (15). La deuxième théorie (hypothèse cellulaire) stipule que l'accumulation de minéraux dans les tissus conjonctifs mous peut être associée à l'absence d'expression d'*ABCC6* dans les cellules résidentes des organes affectés, principalement les fibroblastes, entraînant des perturbations cellulaires (changements du profil d'expression biosynthétique, des capacités de prolifération et des interactions cellule-

cellule et matrice-cellules) puis la minéralisation et les altérations des fibres élastiques qui en résultent (13).

### 1.3 Épidémiologie

La prévalence du PXE a été estimée entre 1 pour 100 000 et 1 pour 25 000 dans la population générale française, avec une prédominance féminine inexplicée (2 sujets sur 3). Il y a environ 2 000 personnes atteintes en France. Si on extrapole à la population mondiale, le nombre de patients atteints de PXE serait d'environ 150 000. Cependant, il existe peu de données sur les fréquences alléliques (10,16,17) liées au PXE.

Selon une étude menée par Kranenburg et al., aux Pays-Bas, à partir de la fréquence d'un certain nombre de variants (c.3421C> T, c.4182delG, c.3775delT, c.2787 + 1G> T), la prévalence du PXE serait d'au moins 1 sur 56 000. Étant donné que cette estimation est basée sur des mutations représentant ensemble la moitié de toutes les mutations *ABCC6* identifiées chez les patients PXE aux Pays-Bas, la prévalence réelle est vraisemblablement plus élevée (1).

### 1.4 Étiologie

Des variants du gène *ABCC6* responsables du PXE (4) ont été découvertes en 2000 (10). Le gène *ABCC6* est constitué de 31 exons, codant pour une protéine de 1503 acides aminés (poids moléculaire : 165 kDa) (10). Les deux variants pathogènes les plus courants sont p.Arg1141\* et g.del23-29 qui représentent environ 45% de l'ensemble des mutations (5). Plus de 300 mutations distinctes liées à une perte de fonction ont été décrites dans le gène *ABCC6* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=ABCC6%5Bgene>), y compris des mutations faux-sens et non-sens, des mutations introniques, de petites suppressions et insertions de bases (13).

*ABCC6* est un transporteur membranaire, principalement exprimé dans le foie, facilitant la libération d'ATP par les hépatocytes. Dans le système hépatique, l'ATP est convertie en PPi, un inhibiteur majeur de la calcification ectopique. Les mutations d'*ABCC6* entraînent donc une réduction des taux plasmatiques de PPi, puis des anomalies de la calcification au cours du PXE. Le PXE peut également être lié aux mutations du gène *ENPP1* (18). Les mutations de *ABCC6* déterminent un sous-ensemble significatif de patients atteints de GACI, et les mutations de *ENPP1* peuvent également être associées à des lésions de PXE chez des enfants parvenus à l'âge scolaire. Sur la base du chevauchement considérable du génotype et du phénotype de GACI et de PXE, les deux entités semblent refléter les deux extrémités d'un spectre clinique de calcification ectopique et d'autres pathologies d'organes, plutôt que deux affections distinctes. Les mutations de *ABCC6* et *ENPP1* pourraient donc entraîner des modifications des mêmes voies physiologiques car la voie commune est celle du PPi pour les 2 pathologies, sachant que la calcification artérielle généralisée infantile (GACI) est la forme sévère puisque *ENPP1* est présent sur toutes les cellules.

#### Possibles digénismes

De possibles digénismes existent.

Comme dans toute maladie autosomique récessive, il est généralement admis que les porteurs hétérozygotes d'une mutation dans un allèle *ABCC6* ne développent pas de PXE (10). Cependant, certains hétérozygotes semblent présenter des caractéristiques cliniques et histopathologiques du PXE. Lorsque l'on considère les manifestations de type PXE chez les hétérozygotes, il est possible qu'une mutation non reconnue affecte le deuxième allèle supposé sauvage et corresponde donc toujours à un héritage récessif. Cependant, il a été

suggéré que les sujets hétérozygotes pour les mutations *ABCC6* présentent un risque élevé de développer des pathologies cardiovasculaires.

L'observation de zones cutanées anormalement minéralisées chez une femme présentant une mutation p.R1141X dans *ABCC6* et une mutation p.V255M dans *GGCX* (codant pour la gamma-glutamyl carboxylase) a incité à prendre en compte une forme variante de PXE (OMIM #177850) (10,18) dans le cadre d'un digénisme.

## 2 Diagnostic

### 2.1 Considérations générales

Le PXE est une affection métabolique systémique dont le diagnostic repose sur un faisceau d'éléments cliniques, histologiques et/ou moléculaires. Il n'existe pas de recommandations internationales largement acceptées pour le diagnostic clinique et génétique du PXE (10). Plusieurs propositions ont été faites et actualisées en fonction des progrès dans la compréhension de la maladie.

Le diagnostic de PXE est généralement posé chez les adolescents et les jeunes adultes (âge moyen de 22 ans) devant la présence des lésions cutanées. En effet, les manifestations cutanées et oculaires pathognomoniques sont généralement absentes au début de l'enfance. (20,26). Cependant, il est important de considérer le PXE en médecine générale et en pédiatrie, car un diagnostic précoce peut être important pour fournir des informations précises et discuter des ajustements du mode de vie qui pourraient améliorer le pronostic de la maladie (23,27).

Avant la découverte du rôle causal du gène *ABCC6* dans le PXE, les patients étaient diagnostiqués selon trois critères principaux et deux critères mineurs.

Les trois critères principaux étaient (10) :

1. Une atteinte cutanée caractéristique avec des lésions papuleuses jaunâtres des plis,
2. Des caractéristiques histopathologiques lésionnelles de la peau après colorations du tissu élastique et des calcifications dermiques (coloration de von Kossa),
3. Une maladie oculaire caractéristique, avec un aspect « peau d'orange » de la rétine ou une maculopathie débutant par des stries angioïdes chez les adultes de plus de 20 ans.

Les deux critères mineurs étaient (10) :

- a. Des caractéristiques histopathologiques caractéristiques de la peau non lésée,
- b. Des antécédents de PXE chez des parents au premier degré.

Cette classification historique est encore opérationnelle aujourd'hui mais elle ne tient pas compte des données moléculaires sur *ABCC6* et peut être prise en défaut dans certains cas (10).

Une nouvelle classification a été proposée en 2010 (tableau A) :

1. Examen de la peau par un dermatologue ou un médecin spécialiste du PXE,
2. Coloration à l'hématoxyline-éosine, coloration de Verhoeff – van Gieson (élastine) et coloration de von Kossa (calcium) d'une biopsie cutanée d'une lésion en peau atteinte ou, le cas échéant, biopsie de la peau lésée de la face latérale du cou,
3. Fonduscopie du pôle postérieur des yeux par un ophtalmologue expérimenté (recherche de l'aspect peau d'orange, stries angioïdes, dégénérescence



maculaire, comètes et dystrophie rétinienne avec aspect en ailes de papillons) et éventuellement angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine et autofluorescence du fond d'œil (pour les stries angioïdes).

**Tableau A : critères de diagnostic pour PXE selon Germain et al. (10,25)**

<b>Critères de diagnostic majeurs</b>	
Peau	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Papules et/ou plaques jaunâtres sur le côté latéral du cou et/ou des plis,</li> <li>b. Biopsie cutanée (prélevée sur une peau affectée cliniquement) : augmentation d'élastine modifiée morphologiquement avec fragmentation, agglutination et calcification de fibres élastiques</li> </ul>
Yeux	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Aspect « peau d'orange » de la rétine,</li> <li>b. Une ou plusieurs stries angioïdes (SA), chacune <math>\geq</math> à un diamètre papillaire. En cas de doute, une angiographie rétinienne à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine est nécessaire pour la confirmation.</li> </ul>
Génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Mutation pathogène des deux allèles du gène <i>ABCC6</i>,</li> <li>b. Un parent au premier degré (fratrie) remplissant indépendamment les critères de diagnostic définitif pour le PXE.</li> </ul>
<b>Critères de diagnostic mineurs</b>	
Yeux	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Une strie angioïde <math>&lt;</math> à un diamètre papillaire,</li> <li>b. Une ou plusieurs « atrophies en queue de comètes » rétiniennes(28),</li> <li>c. Une ou plusieurs dystrophies rétiniennes avec aspect en ailes de papillons.</li> </ul>
Génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Mutation pathogène d'un allèle du gène <i>ABCC6</i>.</li> </ul>
<b>Conditions requises pour le diagnostic de PXE</b>	
Diagnostic définitif	La présence de plus de 2 critères majeurs n'appartenant pas à la même catégorie (peau, œil, génétique).
Diagnostic probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. La présence de deux critères majeurs pour les yeux ou pour la peau,</li> <li>b. La présence d'un critère majeur et d'un ou plusieurs mineurs critères n'appartenant pas à la même catégorie que le critère majeur.</li> </ul>
Diagnostic possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. La présence d'un seul critère majeur,</li> <li>b. La présence d'un ou plusieurs critères mineurs</li> </ul>

Les signes et symptômes du PXE peuvent apparaître avec l'âge. Si un patient a moins de 30 ans, un diagnostic probable ou possible du PXE doit être considéré comme provisoire et les examens dermatologiques et ophtalmologiques doivent être répétés tous les trois à cinq ans (10).

Dans le cas présenté par Tan et al., une perte de vision associée à des lésions maculaires atypiques et à des anomalies visibles à l'électrorétinogramme (ERG) constituaient les seuls signes précoces du PXE, et d'autres symptômes bien connus de PXE ne sont apparus que plusieurs années plus tard. Les modifications cutanées caractéristiques peuvent être subtiles ou absentes et le diagnostic systémique ne pas apparaître lors de l'apparition des premiers symptômes visuels (6).

La drépanocytose, la bêta thalassémie ou un PXE « variant » doivent être recherchés si l'analyse mutationnelle de *ABCC6* est négative.

## 2.2 Diagnostic histologique

L'examen histologique est habituellement réalisé sur des lésions cutanées faciles d'accès et de localisations faiblement photo-exposées. Il montre une accumulation de structures élastiques pléomorphes dans le derme moyen. La présence de calcifications est essentielle pour le diagnostic définitif du PXE (24). L'examen histologique de la peau au microscope optique (MO) permet de poser un diagnostic de PXE et d'exclure des diagnostics différentiels du PXE (13).

Pour cela, l'élastine est colorée avec le réactif Verhoeff – van Gieson et les dépôts de calcium sont révélés lors de la coloration de von Kossa ou de rouge d'Alizarine. Les fibres élastiques du derme moyen sont courtes, fragmentées, groupées et calcifiées. Ces caractéristiques sont quasi-pathognomoniques du PXE. L'agglutination et la calcification des fibres élastiques ne sont typiquement présentes que dans la peau affectée cliniquement chez les homozygotes *ABCC6* ou les hétérozygotes composites.

Comme dans la peau, l'évaluation histochimique de la membrane de Bruch pourrait révéler également des dépôts de calcium. De même, les fibres élastiques deviennent minéralisées et fragmentées dans les parois des vaisseaux sanguins, le myocarde et le péricarde. Les vaisseaux artériels sont les plus touchés, bien qu'une fragmentation des fibres élastiques dans la veine cave ait également été rapportée. En pratique de routine toutefois, il est exceptionnel que le clinicien ait accès à ces tissus pour le diagnostic.

L'observation en microscopie électronique (ME) peut révéler des dépôts minéraux de deux types : des dépôts fins au centre des fibres et des précipités volumineux qui déforment et cassent les fibres élastiques (en particulier dans le derme moyen) (10). Les précipités minéraux sont généralement composés d'hydroxyapatite et de bisphosphate de calcium. D'autres précipités minéraux, tels que le fer, les phosphates et les carbonates, ont également été détectés dans des tissus conjonctifs altérés (13). Rarement, les zones minéralisées dermiques évoluent vers l'ossification (13). En outre, des dépôts de fibrilles de collagène anormales, sous forme de fleurs de collagène, et des quantités anormales de protéoglycanes dans le contexte de fibres élastiques minéralisées peuvent être observés. Les fibroblastes sont généralement nombreux et se caractérisent par une hypertrophie du réticulum endoplasmique. Les macrophages sont également abondants dans les dépôts calcifiés (13). Les altérations sont généralement absentes en MO de la peau non lésée. Inversement, une dégénérescence des tissus élastiques en ME peut être observée à la fois sur la peau lésée et non atteinte. Les zones de peau cliniquement normale chez les patients PXE contiennent parfois des fibres élastiques endommagées; ces anomalies soulevant la question d'un marqueur précoce pour le PXE (10). En ME des fractionnements, des épaisissements, des enroulements, des calcifications et des déformations en forme de fleurs des fibres de collagène de la peau, non spécifiques, sont observés chez certains patients atteints du PXE. La réalisation d'une biopsie cutanée pour ME n'est toutefois pas nécessaire au diagnostic de PXE.

## 2.3 Diagnostic moléculaire

En pratique, la présence de lésions cutanées jaunâtres des zones bastions du PXE incitera à rechercher systématiquement les mutations du gène *ABCC6* (10).

Plus de 300 variants de séquence d'ADN uniques du gène *ABCC6* (principalement des mutations faux-sens) ont été identifiés à ce jour [[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=ABCC6\[gene\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=ABCC6[gene])] (10). Environ 90% des patients atteints de PXE clinique auront un variant pathogène ou probablement pathogène sur chacun des deux allèles.

### 2.3.1 Corrélations génotype-phénotype

Le PXE classique se caractérise par une forte hétérogénéité clinique intra-familiale (2,29). De nombreux facteurs ont été proposés (mais pas démontrés) pour expliquer la variabilité phénotypique, tels que l'existence de gènes modificateurs, y compris *ENPP1*, ou des facteurs environnementaux tels que la consommation de magnésium (2). Tous ces facteurs pourraient expliquer l'échec d'études précédentes à établir des corrélations génotype – phénotype axées sur la séquence codante de *ABCC6* (2,3,10).

Il a été suggéré que la mutation non-sens p.Arg1141\* pourrait prédisposer les patients aux maladies cardiovasculaires, indépendamment de l'hyperlipidémie et que le polymorphisme p.Arg1268Gln est associé à des stries angioïdes précoces, caractéristiques de la maladie (10). Selon Zarbock et al., une augmentation du stress oxydatif due aux variants génétiques affectant l'activité des enzymes anti-oxydantes conduit à une apparition plus précoce du PXE (30).

Le nombre de variants identifiés a principalement un impact sur l'âge au moment du diagnostic et peu sur la gravité de la maladie, en dehors des manifestations cutanées. L'implication du sexe dans l'histoire naturelle de PXE n'a pas été démontrée à ce jour (2). Legrand et al., ont montré dans une étude de 2017 que le sexe a un impact spécifique sur les considérations médicales, esthétiques et sociales, car les femmes présentaient des lésions cutanées plus graves que les hommes. À l'inverse, les hommes présentaient un risque plus élevé de complications cardiaques graves. Ce résultat pourrait uniquement refléter la différence de sexe connue en ce qui concerne le risque cardiovasculaire, qui serait renforcée par l'ajout d'une atteinte cardiaque PXE (2). L'étude menée par Legrand et al., pourrait aider les cliniciens à développer un suivi plus personnalisé en fonction de l'origine ethnique, du sexe et du statut moléculaire des patients. Sur la base de leurs résultats, ils proposent de renforcer le suivi cardiovasculaire chez les hommes et dans les cas présentant une haplo-insuffisance *ABCC6* complète, ainsi que le suivi ophtalmologique chez les caucasiens (2). Certains auteurs ont également trouvé une corrélation entre la gravité des symptômes et l'origine ethnique. Ainsi, les caucasiens avaient des complications oculaires plus graves que les nord-africains (2). p.Arg518Gln, p.Glu1400Lys et p.Arg1314Trp sont surreprésentés dans les cas nord-africains (2). La mutation p.Arg1141\* (p.R1141\*) est commune dans les populations européennes, moins commune dans les populations nord-américaines et absente chez un groupe de 22 patients chinois (10). La mutation p.Arg1141\* est commune dans le nord de l'Europe et sur la rive nord de la Méditerranée, alors que la mutation p.Gly1321Ser est répandue en Amérique du Nord mais rare en Europe. La mutation faux-sens p.Arg1138Trp peut être un marqueur de l'ascendance française (puisqu'elle se rencontre en France et au Canada francophone), alors que la mutation décalage du cadre de lecture c.2542delG survient principalement chez des patients japonais. En revanche, la prévalence des mutations p.Gln378\* et p.Arg1339Cys semble être similaire dans le monde, suggérant des événements mutationnels récurrents (10).

## 2.4 Diagnostic biochimique

Il n'y a pas de tests biochimiques spécifiques pour le PXE. L'électrophorèse de l'hémoglobine et les dosages des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K peuvent être utilisés pour exclure, respectivement la drépanocytose et la bêta-thalassémie, et le PXE variant avec déficit en facteurs de coagulation (10).

Le dosage du PPI dans le plasma et l'urine pourrait être utile pour la confirmation du diagnostic de PXE ou le suivi thérapeutique, mais aucune méthode n'est disponible en routine à l'heure actuelle dans les laboratoires spécialisés.

### 3 Diagnostics différentiels

Un certain nombre d'affections systémiques et dermatologiques peuvent présenter des caractéristiques cliniques et histologiques ressemblant au PXE classique (13). Le terme « PXE variant » a été utilisé pour décrire les altérations cutanées, oculaires et cardiovasculaires caractéristiques du PXE, associées à d'autres maladies systémiques ou dermatologiques ou consécutives à des mutations génétiques différentes de celles d'*ABCC6*. Les mutations d'*ABCC6* entraînent une réduction des taux plasmatiques de PPI et dans certains cas une GACI, une affection traditionnellement associée au gène *ENPP1* (31). Une GACI peut survenir en association avec des mutations *ABCC6* et *ENPP1*.

#### 3.1 Maladies dermatologiques et du tissu conjonctif

Les *cutis laxa*, la papulose fibro-élastolytique, l'élastolyse dermique papillaire de type PXE, l'élastose dermique focale tardive et l'élastose calcifiante perforante sont des affections dermatologiques ressemblant au PXE (13).

Plusieurs maladies dermatologiques, y compris l'élastose perforante serpiginieuse, l'élastolyse du derme moyen, l'élastorrhexie papuleuse et l'élastose focale linéaire, peuvent présenter des profils histologiques similaires à ceux observés dans les cas de PXE (13).

L'élastose solaire intense de la nuque chez les personnes âgées peut imiter l'aspect macroscopique de la peau PXE (10). Des lésions cutanées macroscopiques de type PXE ont été rapportées après un traitement chronique par la D-pénicillamine et dans le « PXE acquis », une élastose calcifiante perforante non héréditaire affectant principalement la région péri-ombilicale chez les femmes noires multipares (10).

Tous ces diagnostics différentiels peuvent être éliminés en ayant recours aux nouveaux critères d'identification établis pour le PXE. (10).

**Tableau B : indices histopathologiques du PXE et des troubles associés selon Hosen et al., 2012 (24). L'étude au ME n'a pas d'intérêt en pratique courante.**

Maladie	Indice(s) histopathologique(s)
Pseudoxanthome élastique	MO* : calcification et fragmentation mi-dermique de fibres élastiques ME** : minéralisation dans le noyau élastique
PXE variant	MO : calcification du milieu et fragmentation des fibres élastiques ME : minéralisation à la périphérie des fibres élastiques
Hémoglobinopathies, Béta-Thalassémie	MO : calcification et fragmentation moyenne des fibres élastiques ME : minéralisation dans le noyau de la fibre élastique
Élastolyse dermique papillaire de type PXE	MO : élimination sélective des tissus élastiques dans le derme papillaire et présence de mélanophages
Papulose fibreuse blanche du cou	MO : fibrose cutanée dans le derme papillaire et réticulaire moyen ME : diminution de la fragmentation des fibres élastiques des fibres restantes
Élastose dermique focale tardive	MO : accumulation de fibres élastiques dans le derme médian et réticulaire sans fragmentation ni calcification
Élastose calcifiante perforante	MO : calcification et dégénérescence moyenne des fibres élastiques avec élimination transépidermique

Syndrome de Buschke-Ollendorff	MO : augmentation de la quantité de fibres élastiques hypertrophiques dans le derme ME : fibres élastiques translucides altérées
Élastose perforante serpiginieuse	MO : canaux perforants transépidermiques ou périfolliculaires
Elastorrhexie papuleuse	MO : épaissement des faisceaux de collagène après la perte et la fragmentation des fibres élastiques
Élastolyse dermique supérieure	MO : perte totale de fibres élastiques dans le derme supérieur
Élastolyse du derme moyen	MO : absence totale de fibres élastiques dans le derme moyen
Élastose focale linéaire	MO : fibre basophile massive agglutinant des fibres élastiques dans le derme papillaire
Elastoderme	MO : augmentation, entrelacement des fibres élastiques fines dans le derme papillaire et réticulaire supérieur
Calcinose cutanée	MO : dépôts de calcium dans le derme

\* les altérations peuvent être observées en microscopie optique

\*\* les altérations peuvent être observées en microscopie électronique

### 3.2 PXE variants

D'autres gènes tels que *GGCX*, *ENPP1* et *Nt5E* peuvent être associés dans de rares cas à des phénotypes cutanés ou vasculaires de type PXE : PXE « variants », GACI ou calcification artérielle due à une carence en enzyme CD73 (ACDC).

Des lésions cutanées et une minéralisation ectopique semblables au PXE ont été décrites en association avec une déficience dans l'activation des facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K (II, VII, IX et X) provoquée par des mutations perte de fonction du gène *GGCX* (9,10) (10). Des lésions cutanées réparties symétriquement sur le cou et les plis peuvent être le premier signe. Les altérations cutanées tendent à évoluer vers un aspect de *cutis laxa* (9). Les manifestations oculaires et cardiovasculaires sont généralement bénignes ou absentes. Le résultat histologique est indiscernable du PXE classique en microscopie optique. À l'inverse, la microscopie électronique révèle des agrégats minéralisés confinés à la périphérie des fibres élastiques, tandis que le PXE montre généralement des dépôts au cœur des fibres (13).

#### **Affections autosomique récessives proches du PXE : GACI et ACDC**

Les mutations de *ABCC6* et *ENPP1* pourraient entraîner des conséquences similaires au niveau des tissus (7). Des mutations de *ABCC6* ont été occasionnellement liées à une GACI (OMIM 173335), affection typiquement associée à des mutations du gène *ENPP1* sur le chromosome 6q23 et codant pour l'ectonucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1 (10). La mort peut survenir *in utero* ou dans les premiers mois de la vie en l'absence de traitement. Les mutations de *ABCC6* sont présentes dans un sous-ensemble significatif de patients atteints de GACI qui survivent. Sur la base du chevauchement considérable du génotype et du phénotype de GACI et de PXE, les deux entités semblent refléter les deux extrémités d'un spectre clinique de calcification ectopique et d'autres pathologies d'organes, plutôt que deux affections distinctes (7).

Les mutations de *ENPP1* peuvent également être associées à des lésions de PXE chez les enfants.

#### **Nt5E**

La calcification artérielle due à un déficit en CD73 (ACDC), affection également autosomique récessive, résulte de mutations dans le gène *Nt5E*. La présence de fibres élastiques brisées et fragmentées conduisant à une calcification vasculaire généralisée suggère une analogie avec le PXE, qui présente une histopathologie similaire (16).

### 3.3 $\beta$ -thalassémie et drépanocytose

Des signes cliniques ressemblant beaucoup au PXE, en particulier des lésions cutanées, sont également rapportés en association avec des hémoglobinopathies héréditaires, telles que les thalassémies et la drépanocytose. Ils surviennent plus tard dans la vie qu'au cours du PXE (13). Une électrophorèse de l'hémoglobine doit être réalisée chez les patients présentant des manifestations cliniques et/ou histologiques imitant le PXE. Dans certains cas, des stries angioïdes ont été observées chez des individus atteints de  $\beta$ -thalassémie ou de drépanocytose, en l'absence de mutations du gène *ABCC6* (10). Les patients atteints de thalassémie présentant des lésions cutanées de type PXE présentent également des altérations des vaisseaux de type PXE qui progressent avec le temps (10). Une régulation négative, progressive de la transcription de *ABCC6* dans le foie a été trouvée dans un modèle murin de  $\beta$ -thalassémie (10).

La recherche de variants d'*ABCC6* n'est pas systématique chez les patients présentant une drépanocytose.

## 4 Évaluation initiale

Tableau C : Évaluation initiale et période concernée.

	Enfants et adultes < 30 ans	Adultes entre 30 et 50 ans	Adultes > 50 ans
<b>Évaluations clinique et anatomopathologique cutanées</b>	Évaluation des lésions cutanées, dermoscopie, biopsie cutanée, évaluation des lésions des muqueuses		
<b>Évaluation ophtalmologique</b>	Régulière en fonction de l'âge du patient et des atteintes rétiniennees  L'évaluation des signes classiques se fait par fond d'œil	Régulière en fonction de l'âge du patient et des atteintes rétiniennees  L'évaluation des signes classiques se fait par fond d'œil	Régulière en fonction de l'âge du patient et des atteintes rétiniennees  L'évaluation des signes classiques se fait par fond d'œil
<b>Évaluation cardiologique et vasculaire</b>		Bilan cardiologique avec réalisation d'un électrocardiogramme dépistage et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire Échographie cardiaque	



		<p>Dépistage d'une ischémie myocardique</p> <p>Le rythme optimal de ces examens n'est pas connu mais une évaluation clinique tous les 3 à 5 ans pourrait être suffisante en l'absence de symptômes et de facteurs de risque cardio-vasculaires (sujet de moins de 35 ans).</p> <p>Chez les patients asymptomatiques de 35 à 50 ans une évaluation tous les 3 ans.</p> <p>Le bilan vasculaire initial doit inclure :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La mesure de pressions de cheville au repos (index de pression systolique)</li> <li>- Une évaluation de la claudication intermittente (questionnaire, IPS)</li> <li>- Écho-doppler artériel des membres inférieurs et des artères à destinée cérébrale</li> <li>- ECG concomitant avec le bilan cardiologique</li> <li>- Dépister les facteurs de risque cardiovasculaires</li> </ul> <p>Un bilan vasculaire de <b>suivi</b> par écho-doppler artériel des membres inférieurs est préconisé en cas de symptôme et périodiquement tous les 3 à 5 ans en cas de facteurs de risque cardiovasculaire associé au PXE.</p>	
<b>Évaluation néphrologique</b>	Le dépistage de la présence des calculs est		<b>Colique néphrétiques</b>

	<p>généralement associé à un évènement tel que les colique néphrétiques</p> <p>Dépistage systématique de la maladie lithiasique et de ses déterminants chez les patients atteints de PXE :</p> <p>Bilan biologique sanguin et urinaire minimal type « CLAFU » (44)</p> <p>Imagerie rénale : échographie rénale ou scanner rénal sans injection avec coupes fines sur les reins</p>		
<b>Évaluation rhumatologique</b>		Investigation de la coiffe des rotateurs si douleurs	

#### 4.1 Évaluations clinique et anatomopathologique cutanées

Les premiers signes cliniques de PXE, généralement au cours de l'enfance ou de l'adolescence, sont des lésions cutanées caractéristiques (petites papules jaunes ou de couleur peau normale, d'un diamètre allant jusqu'à 10 mm) (44) sur la nuque et les faces latérales du cou, ainsi que dans les plis (régions axillaires, plis anté-ulnaires, inguinaux et poplités) et la région péri-ombilicale (10,19). Les altérations cutanées progressent lentement et de façon imprévisible à l'âge adulte. Les papules sont initialement isolées mais confluent en plaques réticulées au fur et à mesure que la maladie progresse, donnant un aspect pavimenteux à la peau. La peau peut devenir ensuite lâche et ridée. Il a été suggéré que la présence de plis mentonniers horizontaux et obliques avant l'âge de 30 ans était spécifique du PXE (10). Un examen dermoscopique peut révéler de multiples papules non folliculaires de couleur jaunâtre (28). Selon Berthin et al., la dermoscopie est capable de révéler des lésions cutanées discrètes ou invisibles à l'œil nu et peut ainsi aider au diagnostic précoce de PXE (44). La dermoscopie est également proposée par Salas-Alanis et al., comme étant un outil utile pour aider la reconnaissance précoce de cette maladie rare (19). Les lésions cutanées représentent principalement un problème esthétique (13).

Les muqueuses buccale, vaginale et rectale peuvent être affectées. Les lésions de la muqueuse orale sont rares et peuvent être confondues avec des grains de Fordyce, la localisation préférentielle de ces lésions se situe à la face interne de la lèvre inférieure (37).



La suspicion de PXE doit, compte tenu des conséquences médicales possibles, impérativement conduire à la réalisation d'une biopsie cutanée afin de confirmer le diagnostic et d'écarter les rares diagnostics différentiels cliniques possibles. La biopsie doit être réalisée en peau lésionnelle la plus typique possible, idéalement sur peau non insolaée. Le pathologiste doit faire une coloration HES (hématoxyline-éosine-safran) mais aussi une coloration des fibres élastiques (orcéine par exemple) et une coloration de la minéralisation (von Kossa ou autre). Les dépôts minéraux dans le PXE sont constitués d'hydrogénophosphate de calcium, d'hydroxyapatite de calcium et, dans une moindre mesure, de précipités de fer (10).

Les caractéristiques histologiques du PXE peuvent également être observées en l'absence de lésions cutanées manifestes chez les patients présentant des stries angioïdes et une peau macroscopiquement normale (10), mais la « rentabilité » d'une telle biopsie à l'aveugle n'est pas connue.

## 4.2 Évaluation ophtalmologique

Les patients atteints de PXE doivent faire l'objet d'une évaluation ophtalmologique régulière dont la fréquence dépend de l'âge du patient et des lésions rétinienne, symptomatiques ou non.

Les manifestations ophtalmologiques du PXE sont potentiellement les plus graves. En tout état de cause, elles sont les plus redoutées des patients. Il existe un risque de baisse d'acuité visuelle et parfois de cécité (19). Dans une étude portant sur 107 patients atteints de PXE, la déficience visuelle était associée à une dégradation majeure de la qualité de vie mesurée à l'aide d'un questionnaire d'impact de la déficience visuelle (10).

Les caractéristiques ophtalmologiques du PXE comprennent principalement l'aspect peau d'orange, les atrophies en queue de comètes, les stries angioïdes, la néovascularisation choroïdienne (NVC), les hémorragies rétinienne et la formation de cicatrices atrophiques rétinienne irréversibles (13).

La peau d'orange est la première altération visible du fond de l'œil chez les patients atteints de PXE, précédant le développement des stries angioïdes. La pathogénie de l'aspect peau d'orange reste incertaine (13). La peau d'orange se compose de petites tâches sombres pigmentées donnant un aspect marbré bien visible au niveau de la périphérie rétinienne temporale. Il a été rapporté que les stries angioïdes sont souvent précédées de modifications à type de peau d'orange rétinienne et de drusens dans la partie temporale de la région maculaire. Elles ne sont habituellement observées que plusieurs années après l'apparition des lésions cutanées (10).

Les manifestations oculaires emblématiques du PXE sont les stries angioïdes (13), dues à un épaississement et à une calcification de la membrane de Bruch - la couche la plus profonde et la plus élastique de la rétine (32). Elles sont de couleur variable (rouge / marron / gris). Le terme « angioïde » provient de l'aspect « vasculaire » des stries lorsqu'on effectue un fond d'œil (10). Les stries angioïdes peuvent devenir symptomatiques à proximité de la fovéa. Elles ont une disposition particulière : les stries partent de la papille ou d'un cercle péripapillaire. Elles vont rarement au delà de l'équateur. À mesure que la maladie progresse, la calcification de la membrane de Bruch peut se compliquer d'une néovascularisation choroïdienne. Des néovaisseaux sous-rétiniens se développent à travers les ruptures de la membrane de Bruch (13), atteignant le pôle postérieur de la rétine et entraînant éventuellement une hémorragie, des cicatrices, une perte de la vision centrale (et donc une cécité) si elles ne sont pas traitées (10).

Les comètes se caractérisent par des lésions atrophiques chorioretiniennes. De localisation périphérique fréquente, elles présentent parfois une queue pointant vers la tête du nerf optique, conduisant au terme descriptif de « queues de comète ». Il a été suggéré que les lésions à type de comètes et de queues de comètes et l'aspect peau d'orange sont les seules lésions oculaires pathognomoniques de PXE (13).

Aux stades ultérieurs de la maladie, la maculopathie PXE partage diverses similitudes phénotypiques avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (32). Une hypothèse pourrait être une interruption focale de la membrane de Bruch avec dégénérescence ou disparition secondaire de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), ce qui déclenche une tentative de réparation des photorécepteurs (32). Une explication possible de la présence de ces multiples lésions au niveau péripapillaire pourrait être que la zone péripapillaire est l'une des premières zones où se produisent des phénomènes atrophiques, par conséquent, la présence de zones atrophiques près des zones saines pourrait expliquer pourquoi, dans certains cas, il existe de nombreuses lésions de comètes dans la zone péripapillaire (32). De plus, les patients PXE ont un risque accru de développer des drusens de la tête du nerf optique. Le mécanisme exact n'est pas complètement compris mais il est probablement lié à une minéralisation anormale de la lamina cribrosa (13) .

Les néovaisseaux de la région maculaire sont une complication fréquente chez les patients atteints de PXE. Ils surviennent généralement en association avec des stries angioïdes conduisant à une exsudation sous-rétinienne et à la formation de cicatrices fibrovasculaires, avec une baisse secondaire d'acuité visuelle (13). L'atrophie chorioretinienne, secondaire à la NVC ou à une « pattern dystrophy », sont des caractéristiques reconnues chez les patients PXE (13).

**L'ophtalmoscopie confocale laser à balayage et l'imagerie par tomographie en cohérence optique (OCT) de la rétine permettent le dépistage des altérations rétiniennes liées au PXE(41).**

Selon Murro et al., la technique la plus sensible pour détecter les comètes individuellement est l'imagerie par clichés monochromatiques avec filtre rouge. Lors de l'examen par OCT, les lésions de type « comètes » (les lésions péripapillaires et pluie de comètes) présentaient plusieurs similitudes avec les tubulations rétiniennes externes (ORT) (32).

#### **L'évaluation des signes classiques se fait par fond d'œil :**

- **Aspect « peau d'orange » en temporo-maculaire**
- **Stries angioïdes parapapillaires**
- **Hyperpigmentation de la périphérie rétinienne avec altérations de l'épithélium pigmentaire maculaire**
- **Drusens de la tête du nerf optique**
- **Queues de comète**
- **Néovascularisation choroïdienne rétro-fovéolaire avec métamorphopsies et baisse brutale ou progressive de l'acuité visuelle**
- **Atrophie maculaire**

#### **Signes plus rares**

- **Fibrose sous-rétinienne**
- **Fundus pulverulentus et autres *pattern dystrophies***
- **Tâches blanches autofluorescentes**

**Place des examens complémentaires**

- **Angiographie au vert d'indocyanine** : stries angioïdes hypo ou hypercyanescentes et détection d'une potentielle néovascularisation choroïdienne
- **Angiographie fluorescéinique** : néovascularisation rétro juxta ou extra fovéolaire, atrophie maculaire, hyperpigmentation périphérique, drusens de la tête du nerf optique, tâches blanches autofluorescentes
- **OCT maculaire** : OCT maculaire : atrophie maculaire, présence d'un décollement séreux du neuro-épithélium , épaissement rétinien, logettes intrarétiniennes, hyperréflexivité grise pré-épithéliale points hyperréflexifs intra-rétiens
- **OCT angiographie** : identification de NVC
- **Autofluorescence du fond d'œil** : taches blanches autofluorescentes
- **Clichés monochromatiques du fond d'œil** (filtres rouge, bleu, vert)
- **Rétinographie avec clichés couleur et filtre anérythre** : stries angioïdes, hémorragies, lésions rétiniennes caractéristiques.
- Recherche de métamorphosies et éducation thérapeutique du patient par la réalisation d'auto-contrôles par la grille d'Amsler répétées

## 4.3 Évaluation cardiologique et vasculaire

### 4.3.1 Évaluation cardiologique

Les patients PXE développent fréquemment une athérosclérose périphérique précoce, à partir de la quatrième décennie (13), se manifestant par une diminution des pouls périphériques, et parfois une claudication intermittente. Les signes cliniques cardiovasculaires chez les patients PXE peuvent également comprendre une hypertension artérielle, et exceptionnellement des signes d'angine de poitrine (19,45). Dans une étude portant sur 107 patients atteints de PXE, il a été constaté, à l'aide du questionnaire SF36, que les complications cardiovasculaires de la maladie avaient relativement peu d'impact sur la qualité de vie (10).

Les modifications cardiovasculaires chez les patients PXE sont principalement causées par la minéralisation et la fragmentation des fibres élastiques de la lame élastique interne, des couches médiale et adventicielle des artères de moyen calibre et de l'aorte, ainsi que de l'endocarde, du péricarde, du tissu conjonctif du myocarde et des artérols intramyocardiques et artères coronaires épicaudiques (13). De plus, des altérations de la composition en lipoprotéines avec diminution des taux plasmatiques de cholestérol HDL et hypertriglycéridémie ont été mesurées dans des échantillons plasmatiques de certains patients atteints de PXE (13). En outre, il a également été suggéré que les porteurs hétérozygotes des variants de *ABCC6* pourraient présenter un risque accru de calcification cardiovasculaire et de maladie coronaire prématurée (10).

Dans l'étude menée par Nguyen et al., en 2006, la fonction systolique cardiaque était normale, mais les paramètres diastoliques étaient anormaux chez 7 patients PXE sur 19 (49). Une étude plus large menée par Bière et al., en 2014 sur 75 patients PXE et 30 sujets sains appariés n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes sur des paramètres d'échographie cardiaque évaluant la fonction diastolique, les volumes ventriculaires gauches, la fraction d'éjection, et les déformations longitudinales globales, basales, moyennes et apicales du ventricule gauche (49).

Le développement d'une hypertrophie cardiaque chez les souris *Abcc6*<sup>-/-</sup> âgées de 24 mois suggère que les patients âgés atteints de PXE pourraient tout de même développer une cardiopathie tardive (38).

Les résultats présentés par Navasiolava et al., en 2019 indiquent une association entre le nombre de sites cutanés affectés et les événements cardiovasculaires graves et/ou les complications ophtalmologiques du PXE. Selon leur conclusion, les dermatologues devraient envisager un suivi plus étroit des patients atteints de PXE présentant des signes cutanés précoces étendus, y compris une surveillance attentive des facteurs de risque cardiovasculaires (par exemple, des ajustements du mode de vie tels que l'arrêt du tabagisme et l'adoption d'exercices réguliers d'endurance d'intensité modérée) (50).

**Afin d'évaluer les risques cardiovasculaires du patient avec un PXE, il est nécessaire de réaliser les examens suivants :**

- Bilan cardiologique avec réalisation d'un électrocardiogramme lors du bilan initial et en cas d'apparition de symptômes ou en cas de dépistage ultérieur de facteurs de risque cardiovasculaire: dépistage et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire avec une place majeure pour le sevrage tabagique, le dépistage et le traitement d'une hypertension artérielle, d'un diabète ou d'une dyslipidémie, la réduction d'un IMC trop élevé (obésité) et la prescription d'une activité physique régulière d'intensité modérée
- Échographie cardiaque lors du bilan initial et en cas d'apparition de symptômes, et périodiquement en cas de facteurs de risque cardiovasculaire associé,
- Dépistage d'une ischémie myocardique identique à celui réalisé dans la population générale, basé sur l'existence de risque cardiovasculaire ou la présence de symptômes (dyspnée, angor).
- Le rythme optimal de ces examens n'est pas connu mais une évaluation clinique tous les 3 à 5 ans pourrait être suffisante en l'absence de symptômes et de facteurs de risque cardio-vasculaires (sujet de moins de 35 ans). Chez les patients asymptomatiques de 35 à 50 ans nous suggérons une évaluation tous les 3 ans. En cas de symptômes cardiaques, une évaluation annuelle ou semestrielle peut être nécessaire.

#### **4.3.2 Évaluation vasculaire**

Contrairement aux atteintes cardiaques, les atteintes vasculaires sont fréquentes en cas de PXE. La claudication intermittente des membres inférieurs, et plus rarement supérieurs, est la principale expression clinique de la minéralisation de la paroi artérielle (10). Chez les patients atteints de PXE, les artères des jambes sont généralement impliquées (51). L'implication de l'artère carotide interne intracrânienne pourrait expliquer les manifestations cérébro-vasculaires dans le PXE (51). L'implication des artères du membre supérieur avec calcification est extrêmement rare sans diabète et/ou insuffisance rénale et peut suggérer un PXE chez les patients ainsi découverts à un âge précoce (51).

Les patients atteints de PXE présentent un risque vasculaire élevé (34) car la média et l'intima des vaisseaux sanguins (principalement les artères de petit et moyen calibre) sont affectées par la minéralisation dystrophique en calcium/phosphate (Pi) du tissu conjonctif qui caractérise cette maladie métabolique (10). Les signes vasculaires apparaissent généralement des années après l'apparition des premières lésions cutanées et oculaires (10).

Les résultats de l'étude menée par Campens et al., montrent une altération des propriétés élastiques de l'aorte et une prévalence élevée d'artériopathie périphérique chez les patients atteints de PXE (39). Il est supposé que le PXE affecte principalement la couche artérielle médiale conduisant à une rigidification artérielle. Kranenburg et al., ont comparé la paroi des artères des patients PXE avec des patients atteints de diabète de type 2 (DM2) qui sont typiquement associés à une maladie artérielle. Ils ont montré que les patients atteints de PXE ont des parois artérielles plus épaisses que la population générale, mais des parois

artérielles plus minces que les patients atteints de DM2 au même âge. La rigidité artérielle est plus prononcée chez les patients atteints de PXE que chez ceux atteints de DM2. Ces résultats corroborent l'hypothèse d'un phénotype de paroi artérielle unique dans le PXE avec des modifications artérioscléreuses isolées et une faible interférence de la maladie de la paroi artérielle athéroscléreuse. Selon ces auteurs, les résultats soulignent la nécessité d'interventions spécifiques pour traiter le risque vasculaire chez ces patients présentant un phénotype artériel spécifique (34). Le PXE a été décrit comme un modèle monogénique unique de maladie artérielle périphérique dans lequel le remodelage de la paroi artérielle est associé à un index anormalement bas de pression systolique, indépendamment des facteurs de risques cardiovasculaires (10). Selon Lefthériotis et al., la maladie artérielle périphérique calcifiante associée à un index de pression systolique bas est très fréquente dans le PXE, bien que la prévalence de la claudication symptomatique soit limitée (40).

Anévrismes, accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, sténoses des artères de moyen calibre telles que les artères radiales et carotides et sténose de l'aorte ont également été rapportés (10). La fréquence des accidents ischémiques cérébraux (bien que non clairement établie) semble être plus élevée que dans la population générale, avec une valeur de 15% dans une cohorte de 38 patients PXE et 7% dans une autre cohorte de 100 patients, donnant un risque relatif de 3,6 par rapport à la population générale (10). Bertamino et al., ont montré l'importance du rôle des tests génétiques précoces, incluant *ABCC6*, chez les enfants présentant des accidents vasculaires cérébraux idiopathiques (20).

L'étude menée par Pingel et al., sur 46 patients PXE allemands a montré un taux d'athérosclérose élevé avec un risque très élevé d'occlusion totale des vaisseaux (46).

On peut observer dans de rares cas (moins de 5% ?) des hémorragies gastro-intestinales. Elles se manifestent par des hématémèses et du méléna (28). La littérature est très pauvre à ce sujet et la physiopathologie de ces manifestations demeure inconnue.

L'implication de la paroi vasculaire (en particulier dans les vaisseaux distaux) peut nuire au succès des procédures chirurgicales telles que des pontages et devrait inciter à une évaluation préopératoire de tous les vaisseaux candidats.

Une étude menée sur les souris *Abcc6*<sup>-/-</sup> par Kauffenstein et al., a montré que les dépôts de calcium artériel épars sont probablement le résultat de la transdifférenciation ostéocondrogénique des cellules vasculaires. Une élasticité plus basse et un tonus myogénique accru sans changements majeurs dans la contraction dépendant de l'agoniste mis en évidence chez les souris *Abcc6*<sup>-/-</sup> âgées suggèrent un contrôle réduit du flux sanguin local, ce qui peut altérer l'homéostasie vasculaire à long terme (48).

#### **Un bilan vasculaire initial doit inclure :**

- La mesure de pressions de cheville au repos (index de pression systolique)
- Une évaluation de la claudication intermittente (questionnaire, IPS)
- Écho-doppler artériel des membres inférieurs et des artères à destinée cérébrale
- ECG concomitant avec le bilan cardiologique
- Dépister les facteurs de risque cardiovasculaires

Un bilan vasculaire de **suivi** par écho-doppler artériel des membres inférieurs est préconisé en cas de symptôme et périodiquement tous les 3 à 5 ans en cas de facteurs de risque cardiovasculaire associé au PXE.

## **4.4 Évaluation néphrologique**



On retrouve chez les patients PXE, surtout avant 30 ans, une forte proportion de patients présentant des lithiases rénales (2). En particulier chez les femmes, qui représentent plus des deux tiers des cas. Dans l'étude menée par Letavernier et al., la fonction rénale était normale chez presque tous les patients atteints de PXE, indépendamment de la présence de calculs rénaux (33).

La plaque de Randall est un dépôt interstitiel de phosphate de calcium (apatite) situé à la pointe de la papille rénale, qui peut être le point de nucléation des calculs oxalocalciques, mais les déterminants génétiques et environnementaux de la formation de la plaque de Randall sont encore inconnus. Pour Letavernier et al., l'observation de la plaque de Randall par tomodensitométrie chez 5 des 6 patients atteints de PXE étudiés est une caractéristique remarquable (33). Les patients atteints de PXE doivent être conscients du risque de d'apparition de calculs rénaux et des mesures préventives pouvant être envisagées (augmentation de la diurèse, diminution de l'excrétion urinaire de calcium, etc.).

Le modèle murin développé par Letavernier et al., a montré que les souris *Abcc6<sup>-/-</sup>*, également caractérisées par de faibles taux de PPI circulants et urinaires, développent spontanément une plaque de Randall avec l'âge à la pointe de la papille rénale (33). Ces observations provenant d'une maladie monogénique rare suggèrent que le PPI est un facteur de protection majeur contre le développement de la plaque de Randall et de la lithiase urinaire. Il a récemment été démontré que l'administration de PPI augmentait les taux sanguins de PPI et protégeait les souris *Abcc6<sup>-/-</sup>* contre les calcifications tissulaires (31). Mais, des études plus poussées seraient utiles pour déterminer si l'administration de PPI peut également protéger contre le développement de la plaque de Randall dans les modèles murins, et être un nouveau traitement potentiel contre les calculs rénaux (33).

- **Le dépistage de la présence des calculs est généralement associé à un évènement tel que les colique néphrétiques**
- **Dépistage systématique de la maladie lithiasique et de ses déterminants chez les patients atteints de PXE :**
  - **Bilan biologique sanguin et urinaire minimal type « CLAFU » (52)**
  - **Imagerie rénale : échographie rénale ou scanner rénal sans injection avec coupes fines sur les reins**

## 4.5 Évaluation rhumatologique

L'activité réduite du transporteur ABCC6 entraîne un déficit en facteurs anti-minéralisation circulants, notamment le PPI, et un rapport PPI/Pi réduit. Le PPI est également impliqué dans le processus de calcification des tendons. Des calcifications ectopiques dans le PXE ont également été rapportées dans des tissus non classiquement affectés (45). Selon l'étude menée par Hoppé et al., 21% des patients PXE appartenant à une cohorte de 86 patients présentaient des calcifications intratendineuses. Bien que l'étude ne contienne aucun groupe contrôle, ceci est proche de ce qui est décrit au niveau de la population générale (2,7 à 42%). Près de la moitié des patients atteints de PXE avaient ou avaient eu une douleur à l'épaule (45). De manière surprenante, près de la moitié des patients présentaient des enthésophytes calcifiants, généralement liés au vieillissement, à des troubles métaboliques ou à une maladie (dépôt de pyrophosphate de calcium déshydraté), tous absents dans l'étude. Leur prévalence semble plus élevée que dans la population générale (4 à 5%) et peut indiquer que ces manifestations pourraient être ajoutées au spectre phénotypique de la maladie (45).

Le traitement d'une douleur de l'épaule repose généralement sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais la prudence est de mise car les patients PXE, principalement les jeunes, courent classiquement un risque accru de saignement gastro-intestinal. Les médecins impliqués dans les soins des patients atteints de PXE doivent être conscients de l'existence d'une douleur à l'épaule dans cette affection et être prêts à diriger les patients vers un rhumatologue pour une investigation de la coiffe des rotateurs (45).

## **4.6 Autres atteintes**

Des calcifications ectopiques mammaires, pancréatiques, testiculaires, hépatiques et spléniques ont été observées chez des patients atteints de PXE (10). Ces calcifications n'ont pas d'impact clinique. D'après Pingel et al., les données histologiques et les données de l'autopsie d'un patient atteint de PXE suggèrent une possible calcification pulmonaire. Jusqu'à présent, il n'existe aucune donnée clinique indiquant si les patients PXE présentent réellement un risque de dysfonction pulmonaire. Dans une étude les patients PXE présentaient des tests de la fonction pulmonaire et des paramètres de diffusion de l'oxyde de carbone (CO) altérés pouvant être associés à un état préclinique de pneumopathie interstitielle et à un risque de troubles de la ventilation restrictifs (47). Dans une étude fonctionnelle portant sur 35 patients PXE, 11 avaient une capacité de diffusion du monoxyde de carbone significativement faible; cela a été interprété comme un possible état préclinique pour une maladie pulmonaire interstitielle (10).

# **5 Évaluation des risques et complications, modalités de surveillance**

## **5.1 Déterminer comment prévenir le risque de cécité centrale**

Une NVC classique peut compliquer le tableau clinique dans 42% à 86% des cas, conduisant potentiellement à un mauvais pronostic visuel. Le développement de la NVC complique typiquement des stries angioïdes, atteignant 80% ou plus des cas, exceptionnellement avant la quarantaine mais avec un impact fonctionnel important chez une population encore active (53). La NVC peut également se développer à la suite d'une dystrophie rétinienne de type « pattern dystrophy », entraînant une détérioration fonctionnelle. Les injections intravitréennes répétées d'anti-VEGF ont démontré leur efficacité pour arrêter la détérioration de l'acuité visuelle due à une NVC compliquant des stries angioïdes, de siège rétro-fovéolaire ou non (53,59).

Mimoun et al., (17) ont montré que l'utilisation de ranibizumab à 0,5 mg dans le traitement de NVC secondaire au PXE, entraîne une stabilisation de l'acuité visuelle sur une période de 4 ans avec un nombre limité d'injections (17). L'étude sur 5 ans menée par Zebardast et al., fournit une preuve supplémentaire de l'efficacité à long terme du ranibizumab dans le traitement de la NVC secondaire à des stries angioïdes chez des patients atteints de PXE. Bien que plusieurs injections initiales aient été nécessaires pour contrôler la maladie, une fois la stabilisation de la NVC atteinte, la récurrence exsudative était rare et minime (56).

L'étude menée par Battaglia et al., doit être considérée comme un essai pilote visant à déterminer les effets d'un traitement à base d'anti-VEGF pour le traitement de la NVC consécutive à une pattern dystrophy liée au PXE. Dans l'ensemble, les données montrent

que de bons résultats cliniques peuvent être obtenus avec un suivi d'un an. Le nombre moyen d'injections de 5,5 s'est avéré être similaire au nombre d'injections effectuées dans les études considérant la NVC secondaire à des stries angioïdes (53).

La présence de stries angioïdes doit toujours alerter l'ophtalmologue de la possibilité d'un PXE. Les traumatismes facio-orbitaires ou oculaires peuvent avoir des effets dévastateurs sur la vision et il est recommandé aux patients d'éviter les sports violents tels que la boxe ou les sports de contact en raison du risque d'hémorragie rétinienne (10,60).

Les patients présentant des stries angioïdes doivent être conscients de la nécessité d'une surveillance régulière par un ophtalmologue, de pratiquer régulièrement un auto-examen avec la grille d'Amsler à la recherche de métamorphopsies. La fréquence varie en fonction de la gravité des lésions oculaires.

- **Le patient doit être examiné au moins une fois par an par son ophtalmologue.**
- **En cas de baisse brutale de l'acuité visuelle ou de vision déformée (métamorphopsies), le patient doit consulter en urgence un ophtalmologue.**

## 5.2 Déterminer le risque ischémique périphérique

Les accidents ischémiques résultent d'une interaction complexe entre facteurs de risque environnementaux et génétiques incomplètement connus (54). L'association entre risque ischémique périphérique (MI et TSAO) et PXE est toujours débattue et est considérée comme fortuite par différents centres experts. On considère qu'il n'existe pas de coronaropathie spécifique PXE dans la très grande majorité des cas.

## 5.3 Déterminer le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)

Le PXE est associé à une prévalence plus élevée de maladies cérébrovasculaires ischémiques. Cette prévalence de la maladie cérébrovasculaire ne peut pas être expliquée uniquement par les différences de facteurs de risque cardio-vasculaires et par l'âge et illustre vraisemblablement le rôle de la calcification artérielle dans la physiopathologie de la maladie cérébrovasculaire PXE. Les médecins et les patients doivent être conscients de la prévalence de la maladie cérébrovasculaire dans le PXE, ce qui souligne encore l'importance d'une gestion stricte des facteurs de risque cardio-vasculaire chez ces patients (58).

L'étude menée par De Vilder et al., a identifié les variants *ABCC6* à l'état hétérozygote comme facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Ces données démontrent l'importance d'une analyse moléculaire du gène *ABCC6* chez les jeunes patients pour lesquels un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique a été diagnostiqué (54).

## 5.4 Dépistage des facteurs de risque associés à la maladie lithiasique chez les patients atteints de PXE

L'association du PXE, d'anomalies de l'homéostasie du phosphate et du calcium, et de néphrolithiase est rarement rapportée dans la littérature. Différentes anomalies du métabolisme phosphocalcique ont été rapportées par Fabre et al (61) :



- deux cas de PXE avec hyperphosphatémie, et calcinose multiple dans un cas (cérébrale, cartilagineuse). Les dépôts phosphocalciques ont été attribués à l'hyperphosphorémie ;
- un cas d'aggravation d'un PXE après administration orale de vitamine D3 lors du traitement de l'ostéoporose. Les niveaux de calcémie et de phosphorémie étaient normaux ;
- un cas de patient atteint de PXE ayant une hyperphosphorémie et une hypercalcémie avec des taux de calcitriol anormalement élevés en dépit d'une insuffisance rénale ;

Fabre a rapporté le cas d'un homme atteint de lithiase rénale oxalocalcique, avec une hypophosphatémie (fuite rénale de phosphate ?) et un taux de calcitriol élevé, ce qui est fréquemment observé chez les patients ayant des lithiases (61).

Des cas de néphrocalcinose ont également été rapportés (21). Il est difficile de tirer une quelconque conclusion de cas isolés et les 2 études récentes ayant fait le lien entre PXE et maladie lithiasique n'étaient pas dédiées à l'étude de l'homéostasie du calcium ou du phosphore chez ces patients (2,33). L'hypothèse actuellement favorisée est celle de la responsabilité, du moins en partie, du développement de la néphrocalcinose, des plaques de Randall et de la lithiase urinaire chez les patients atteints de PXE en raison du déficit systémique en pyrophosphate.

En l'état actuel des connaissances, les facteurs de risque classiques devraient être recherchés chez les patients atteints de lithiases rénales ou de néphrocalcinose, qu'ils soient atteints de PXE ou non, la lithiase étant une maladie fréquente dont la plupart des facteurs de risque environnementaux sont connus (diurèse insuffisante, hypercalciurie...) (52).

## 5.5 Conseil génétique

Le PXE est transmis selon un mode autosomique récessif mendélien, avec un risque de récurrence de 25% chez les frères et sœurs (1). Bien qu'une calcification du placenta et un faible poids à la naissance aient été rapportés, le risque de complications durant la grossesse n'est pas élevé et il n'y a aucune raison de contre-indiquer une grossesse aux patientes atteintes de PXE (26). Le PXE n'est pas associé à une augmentation significative de la mortalité ni à des effets néfastes sur la reproduction. De même, l'évolution de la maladie ne diffère pas beaucoup de celle des femmes non enceintes (26).

Comme le mode d'hérédité est autosomique récessif, les enfants conçus par un patient PXE et un individu non affecté ne seront pas affectés - sauf dans les cas de consanguinité ou d'isolats génétiques dans lesquels une pseudodominance a été rapportée (1). Tous les patients adultes atteints de PXE et leurs frères et sœurs devraient se voir proposer un conseil génétique. (26).

La découverte de mutations causales dans *ABCC6* a rendu techniquement possibles le test prénatal et le diagnostic génétique pré-implantatoire. Cependant, étant donné que le PXE ne met qu'exceptionnellement la vie en danger, la justification éthique du diagnostic prénatal est sujette à discussion (10). Le diagnostic prénatal n'est pas recommandé à l'heure actuelle.

## 6 Prise en charge

Les patients atteints de PXE ont généralement une espérance de vie normale. La morbidité et la mortalité dépendent de l'étendue et de la sévérité de la maladie. Beaucoup de changements pathologiques sont irréversibles. Cependant, des mesures prophylactiques et des ajustements du mode de vie peuvent vraisemblablement minimiser le risque de complications (27).

## 6.1 Approche thérapeutique

Aucun traitement étiologique n'est actuellement disponible pour la minéralisation systémique et la fragmentation des fibres élastiques dans la peau, les yeux et les vaisseaux sanguins causées par le PXE (13). (cf paragraphe OPH)

### 6.1.1 Traitements symptomatiques

#### ► Atteintes cutanées

Le rôle suggéré du stress oxydatif dans le PXE a incité une tentative de traitement anti-oxydant avec des doses quotidiennes d'acétate de tocophérol et d'acide ascorbique chez un patient. Les lésions cutanées avaient régressé en 12 mois mais avaient recommencé à progresser après 18 mois (10). L'administration d'un régime anti-oxydant dans le modèle murin *Abcc6<sup>-/-</sup>* n'a eu aucun effet sur la minéralisation (10).

Seuls de rares rapports sur la prise en charge chirurgicale du PXE pour l'amélioration esthétique des manifestations cutanées ont été publiés comme l'une des options thérapeutiques disponibles (13). Cependant, la chirurgie plastique reste la méthode privilégiée lorsque les atteintes cutanées du PXE impactent fortement la qualité de vie du patient. La chirurgie esthétique consiste généralement en une rhytidectomie sous-cutanée inférieure et un lifting cutané du cou effectué par une incision standard de lifting facial avec extension postauriculaire et extension transversale dans la racine des cheveux avec d'excellents résultats et des complications minimales (voir : [Prise en charge chirurgicale](#)). La perte d'élasticité cutanée est susceptible de réapparaître à distance de la chirurgie.

#### ► Atteintes oculaires

Les atteintes oculaires ne se déclarent qu'après la quarantaine dans la grande majorité des cas. En cas de NVC, un traitement peut être mis en place afin de limiter les complications et de prévenir l'apparition d'une cécité centrale (60).

Le traitement intravitréen avec des anti-VEGF, tels que le ranibizumab, est efficace pour arrêter l'activité exsudative d'une NVC - souvent le symptôme le plus préoccupant pour les patients atteints de PXE et le plus invalidant (10). En conséquence, les traitements physiques tels que la thérapie photodynamique sont beaucoup moins utilisés. Cependant, des progrès importants ont été réalisés dans le traitement des complications oculaires (83). Les options de traitement pour la NVC secondaire au PXE reposent essentiellement sur les injections intra vitréennes d'anti-VEGF (13). Photocoagulation au laser, thérapie transpupillaire et thérapie photodynamique, chirurgie de translocation maculaire ont été abandonnées ou ne sont plus pratiquées en routine.

Le traitement intravitréen anti-VEGF au ranibizumab est bénéfique pour le traitement de la NVC consécutive à des stries angioïdes associées au PXE (59). En particulier dans les premiers stades de la maladie, l'acuité visuelle peut être maintenue, voire améliorée, pendant une période prolongée, même avec un faible nombre d'injections.

Plus tard au cours de la maladie, lorsque des changements atrophiques plus étendus se produisent, la perspective est plus sombre. Bien qu'il semble y avoir des arguments pour traiter des patients sélectionnés avec un traitement d'entretien par injections intravitréennes

une fois tous les 2 mois, un schéma thérapeutique au cas par cas est la stratégie la plus utilisée (59). Les patients doivent être informés de l'éventuel risque de survenue d'événements cardiovasculaires et/ou d'événements thrombo-emboliques veineux, bien qu'aucune preuve précise n'ait été documentée chez les patients avec ou sans PXE traités avec un anti-VEGF intravitréen (59).

#### ► Atteintes vasculaires et systémiques

En ce qui concerne le traitement médicamenteux, une étude faite sur 1 747 patients atteints de PXE a montré qu'un tiers prenait ou avait pris des agents réduisant le cholestérol (10). Un traitement par **statines** pourrait se discuter en cas de facteurs de risque cardiovasculaire associé chez un patient avec PXE mais n'a pas été validé spécifiquement.

Des anomalies de la paroi vasculaire (en particulier dans les artères distales) peuvent modifier le choix des vaisseaux utilisés pour le pontage et doivent inciter à une évaluation pré-opératoire de tous les vaisseaux candidats. Par exemple, l'utilisation de la veine saphène peut être préférable à celle de l'artère thoracique interne qui peut également être affectée pour un pontage coronaire (10).

A notre connaissance aucun travail ne permet d'affirmer que les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants (et certainement pas les AVK) et/ou les statines ont un intérêt et un rapport bénéfice / risque favorable au cours du PXE.

Les jeunes patients PXE, présentant un risque d'hémorragie gastro-intestinale doivent éviter les AINS et les anti plaquettaires. Cependant, ce risque doit être mis en balance avec les avantages potentiels dans la prévention secondaire de l'atteinte artérielle (10).

#### ► Métabolisme calcique

L'hydroxyde d'aluminium a été utilisé pour abaisser les taux de phosphate sérique chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique mais abandonné, notamment à cause du risque de surcharge aluminique. Il a été remplacé par des chélateurs de type sevelamer. L'aluminium se lie au phosphate inorganique dans l'intestin, inhibant ainsi son absorption. Il a été démontré que les traitements anti-acides à base d'hydroxyde d'aluminium entraînent une diminution de l'excrétion urinaire de phosphate et une augmentation du calcium urinaire (70). La diminution du phosphate urinaire est probablement causée par une diminution de l'absorption intestinale du phosphate, mais il est probable que l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium soit due à la résorption du calcium par les os. L'appauvrissement en phosphore lui-même aurait stimulé la résorption osseuse (70). Il a été suggéré que lorsque le phosphate corporel total diminue, le phosphate cellulaire régule les taux sériques jusqu'à ce qu'une contrainte soit exercée sur ce mécanisme, puis le phosphate osseux devient la source pour réguler le phosphate sérique. Sherer et al. ont donc émis l'hypothèse que l'appauvrissement en phosphore pourrait également extraire le calcium des tissus pathologiques impliqués dans le PXE (70). Dans leur étude de 2005, 3 des 6 patients traités ont présenté une régression cliniquement significative des lésions cutanées, commençant vers le 4<sup>ème</sup> mois de traitement, et 3 de ces patients ont présenté une amélioration histologique. L'amélioration des plis cutanés redondants est le changement le plus impressionnant, suivi de l'aplatissement des lésions. Une patiente sans amélioration cutanée a présenté une amélioration cliniquement significative des symptômes de claudication intermittente et une légère amélioration globale de ses atteintes vasculaires. Il n'y a eu de détérioration cliniquement significative de la maladie oculaire après 1 an chez aucun des 6 patients (70).

Carrillo-Linares et al., se sont intéressés aux effets de la prise d'une unique dose de phytoménadione (vitamine K1) chez les patients PXE et non PXE. En examinant les protéines dépendantes de la vitamine K et de ses métabolites, cette étude pilote indique que les patients atteints de PXE présentent un métabolisme altéré de la vitamine K par rapport aux hétérozygotes et aux non-porteurs. Malgré cela, la réponse à l'administration parentérale

de phytoménadione est similaire chez les patients et chez les individus non affectés, ce qui suggère que l'axe physiologique entre la vitamine K et les protéines dépendantes de la vitamine K est préservé dans le PXE. Étant donné que la vitamine K est connue pour prévenir la calcification vasculaire, l'élévation de l'ostéocalcine observée chez les patients atteints de PXE après administration de phytoménadione peut suggérer que le traitement par vitamine K, s'il est prolongé dans le temps, pourrait contribuer à retarder la calcification des tissus (64).

### 6.1.2 Traitements préventifs

Un certain nombre de traitements étiologiques préventifs des complications sont actuellement en cours de développement et sont présentés dans la partie « [Prise en charge thérapeutique future](#) »

#### Peau

Les bisphosphonates, dont l'etidronate, ont 2 effets principaux sur les processus de minéralisation : 1) l'activité anti-minéralisation qui reflète leur incorporation dans les cristaux de phosphate de calcium empêchant leur croissance ; et 2) une activité anti-ostéoclastique empêchant la résorption osseuse. Ces observations soulèvent la question des mécanismes par lesquels l'etidronate pourrait réduire la minéralisation (85).

#### Rétine

Il n'existe pas de traitement préventif sur le plan rétinien, hormis les règles hygiénodietétiques citées ci-dessous.

#### Système cardiovasculaire

L'approche thérapeutique actuelle pour ralentir ou limiter les manifestations cardiovasculaires du PXE repose sur la réduction des facteurs de risque (66) cardiovasculaire par des changements de mode de vie (abandon du tabac, perte de poids, marche quotidienne, exercice physique endurant régulier d'intensité modérée , etc.) (10).

L'intérêt d'une statine dans la population PXE n'a jamais été étudiée.

#### Lithiases urinaires

La maladie lithiasique étant très fréquente chez les patients atteints de PXE, elle doit être dépistée car il s'agit d'une pathologie récidivante en l'absence de prise en charge. Il n'existe pas de traitement préventif ou curatif de la plaque de Randall qui constitue probablement la première étape de la lithogenèse chez les patients atteints de PXE, tout au plus un doute sur le rôle potentiel des apports de vitamine D, surtout associés au calcium, dans la genèse de ces plaques (71).

On suppose au vu des rares calculs analysés chez des patients atteints de PXE que la plupart des lithiases sont oxalocalciques et générées sur ces plaques de Randall.

La prévention passe par l'identification des facteurs de risque par des examens biologiques adaptés, par le maintien d'une diurèse supérieure à 2 litres/jour, un maintien d'apports calciques normaux (produits laitiers, 1 par repas par exemple), des apports réduits en oxalate si ceux-ci sont excessifs (cacao-chocolat noir, fruits secs...) et des apports réduits en sel et normaux en protéines.

La substitution d'une carence en vitamine D ne doit donc pas être systématique, même en cas d'ostéopénie.

#### Nutrition

Une corrélation entre la gravité du PXE et un apport élevé en calcium pendant l'enfance et l'adolescence a été suggérée (27) mais cette étude rétrospective ancienne n'est pas

convaincante. En pratique, une consommation standard de calcium dans le régime alimentaire est préconisée.

## 6.2 Prise en charge chirurgicale

### 6.2.1 Chirurgie plastique

Dans certains cas la confluence des lésions cutanées est accompagnée d'un excès de peau sur les différentes faces du cou et des grands plis. Ces manifestations ont un impact majeur sur les plans esthétique, fonctionnel et psychologique, en particulier chez les femmes. La prise en charge des excès cutanés est peu décrite, alors que ces excès de peau peuvent être retirés avec succès par des procédés de chirurgie plastique « classiques ».

Au niveau facial, les lésions de PXE se concentrent en majorité au niveau cervical et au niveau des sillons labio-mentonniers. Il s'agit essentiellement de la moitié cervicale inférieure qui est atteinte. Si l'on voulait retirer l'ensemble des lésions, il faudrait utiliser le reste de peau saine pour traiter l'ensemble, ce qui n'est techniquement pas réalisable. L'objectif est donc de corriger les excès de peau en remettant en tension les lésions du PXE, sans pour autant ôter l'ensemble des lésions.

Peu de cas sont décrits dans la littérature sur la prise en charge des manifestations cutanées cervicales du PXE. En 1948, Pickrell et al (86) ont décrit pour la première fois la prise en charge des excès cutanés du cou. Ils proposaient une exérèse suture cervicale horizontale circulaire de l'excès cutané. Puis en 1953, Crickeliar (87) a proposé de remettre en tension l'excès cutané antérieur du cou par une technique multipliant de longues cicatrices visibles. Les autres techniques proposées par la suite (88) sont des liftings cervico faciaux (LCF) plus classiques avec SMAS lift (décrit initialement par V. Mitz (89)), bien que l'intérêt du SMAS lift soit remis en cause dans une publication (90). Une amélioration du résultat cervical antérieur a été décrite à l'aide d'une excision cutanée elliptique antérieure verticale associée à une plastie en Z (91,92). C'est une technique proposée comme une alternative ou un complément au lifting cervico-facial classique (72).

La totalité des patients traités au Centre de référence des maladies rares (CRMR) l'a été selon la technique du LCF avec SMAS lift étendu à la région cervicale basse par abord direct, en réalisant une cicatrice postérieure étendue dans le cuir chevelu. La rançon cicatricielle a été faible car les cicatrices sont camouflées en pré auriculaire, rétro auriculaire et capillaire. Nous pensons que le SMAS lift reste important car il permet de mettre en tension l'ensemble de la peau de la face de manière harmonieuse, d'éviter une traction cutanée excessive, de retirer plus d'excédent cutané qu'en liftant simplement la peau, et permet un résultat plus pérenne dans le temps. Le principal écueil de cette technique demeure un résultat incomplet au niveau des sillons labio-mentonniers. Le traitement de cette région, est compliqué, avec une rançon cicatricielle trop sévère, au vu du bénéfice escompté, si l'on résèque l'excès cutané à ce niveau.

Rapport de l'expertise de chirurgie plastique du CRMR : Nous n'éprouvons pas le besoin d'utiliser la plastie en Z avec résection verticale, d'autant plus qu'elle entraîne une cicatrice non camouflable. Il faut réaliser une platysmaplastie étendue à la région cervicale, ainsi la remise en tension cervicale antérieure sera efficace. Le résultat peut encore être amélioré en marquant davantage l'angle cervico mentonnier à l'aide de la technique du corset digastrique



décrite par D. Labbé (81), au prix d'une cicatrice sous mentonnière mineure et peu visible. Ce corset digastrique est réalisé dans le même temps que le LCF.

Les suites opératoires sont simples, comme dans l'étude de Viljoen et al (88) et les autres cas cliniques publiés à ce sujet, à l'exception d'un cas concernant une brachioplastie (93). Nous n'avons en revanche pas constaté de dépôts calciques sur le trajet cicatriciel comme cela a parfois été décrit (93). Concernant la cicatrisation, elle est de bonne qualité, même si parfois un peu plus longue à obtenir que pour un patient non atteint de PXE. Concernant la région cervico faciale, il paraît important de réaliser un SMAS lift afin de répartir la tension du lifting sur le SMAS et non sur la peau, permettant une cicatrisation non compliquée. Une traction cutanée excessive entraînera des désunions et/ou des cicatrices inflammatoires et donc une mauvaise qualité cicatricielle sur le moyen terme.

Concernant la région des sillons labio mentonniers, assez marquée et typique du PXE, elle reste compliquée à traiter car peu améliorée par le LCF. Comme dit précédemment, nous ne réalisons pas de chirurgie à ce niveau car les séquelles cicatricielles seraient trop importantes. Un traitement par injectables résorbables (73) a été proposé, cependant les résultats restent assez décevants, tout comme la lipostructure essayée chez deux patientes.

Enfin, il existe parfois des brides platysmales, classiques avec le vieillissement cutané mais exacerbées par le PXE. Elles sont accessibles à des injections de toxine botulique qui, réalisées tous les 6 mois, donnent de bons résultats esthétiques. La technique est classique et bien décrite dans la littérature de médecine esthétique.

Un cas de traitement des lésions de PXE avec du laser CO<sub>2</sub> a été rapporté avec un résultat satisfaisant (74).

Concernant les régions autres que la région cervico faciale, seulement deux références sont retrouvées. La série de Viljoen et al (88), qui compte deux brachioplasties, et un cas clinique de brachioplastie (93).

Nous nous sommes inspirés des techniques classiques de dermolipéctomies des membres (que cela soit une brachioplastie ou une cruroplastie) décrite par Pascal et Lelouarn (94), à savoir une lipo-aspiration première puis une dermolipéctomie des zones lipo-aspirées. La lipo-aspiration est minime dans le cas du PXE. Elle permet surtout de conserver les réseaux lymphatiques et ainsi d'éviter des complications post opératoires. Il faut être prudent et éviter une traction cutanée excessive lors de la résection (conserver un peu de laxité après l'exérèse), d'autant plus qu'il est tentant de vouloir retirer le plus de peau possible atteinte par le PXE. Ce qui est plus inhabituel dans les dermolipéctomies des membres chez le patient atteint du PXE, c'est le tracé des incisions : il est adapté en fonction de la localisation des lésions et de la demande principale du patient. Le but étant de camoufler au mieux les cicatrices. A nouveau, l'objectif est de trouver le meilleur compromis entre la rançon cicatricielle, l'exérèse de l'excédent cutané et la demande du patient. On ne cherche pas à retirer toutes les lésions mais à soulager le patient en étant le moins délétère possible en termes de rançon cicatricielle. Pour la brachioplastie, la présence de lésions de PXE au niveau du pilier axillaire antérieur rend les cicatrices assez visibles.

Les suites opératoires ont également été simples. Les cicatrices en revanche ont tendance à rester inflammatoires longtemps, en comparaison de la face. Selon nous, l'important est de prévoir un geste chirurgical dont l'objectif est la remise en tension cutanée sans chercher une tension excessive, source de complications.

Le PXE est une pathologie rare, mal connue, dont l'atteinte cutanée entraîne des préjudices fonctionnels et esthétiques non négligeables. Il est possible de les prendre en charge en s'aidant des procédés classiques de chirurgie plastique, tout en gardant à l'esprit que l'objectif n'est pas la disparition des lésions et qu'il faut trouver le bon compromis avec la rançon cicatricielle. La prise en charge chirurgicale n'est pas plus problématique que chez tout autre patient non atteint de PXE. Dès lors, il ne faut pas hésiter à proposer des options thérapeutiques chirurgicales à ces patients, tout en gardant à l'esprit qu'il faut intégrer ce traitement comme un complément à la prise en charge pluridisciplinaire. Il est tout de même important de faire appel à une équipe chirurgicale connaissant la maladie et d'intervenir lorsque la maladie est stabilisée (après les grossesses).

### **6.2.2 Chirurgie vasculaire**

La prise en charge thérapeutique vasculaire est peu documentée dans la littérature. Les lésions artérielles du PXE atteignent des fibres élastiques dans la lame élastique interne des artères. Ces lésions correspondent à des calcifications anormales et prématurées entraînant une athérosclérose prématurée et une fibrose intimale (95).

L'atteinte vasculaire périphérique est une complication fréquente chez les patients atteints de PXE et s'inscrit dans le cadre d'une artériopathie oblitérante non athéromateuse (96). A l'interrogatoire, une ischémie d'effort des membres inférieurs peut être retrouvée, se caractérisant par une claudication intermittente jambière, plus rarement à la cuisse ou à la fesse. Dans des stades plus avancés, une ischémie critique peut s'installer. Les patients décrivent alors des douleurs des membres inférieurs au repos, en décubitus, volontiers nocturnes et s'amendant par l'orthostatisme. L'ischémie critique est exceptionnellement associée à des troubles trophiques en l'absence d'autres facteurs de risque d'artériopathie. La symptomatologie est moins décrite au membre supérieur (96,97).

Les lésions artérielles sténosantes atteignent préférentiellement les artères de moyen et petit calibre, comme les axes fémoro-poplités. Les artères de plus gros calibre, comme les axes iliaques, sont moins souvent concernés par ces lésions sténosantes (97).

En l'absence de données spécifiques, la prise en charge thérapeutique des patients PXE suit les mêmes recommandations que pour l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs d'origine athéromateuse. Un bilan diagnostique est indispensable, comprenant un échodoppler artériel des membres inférieurs et un angioscanner non injecté pour faire un score des calcifications vasculaires, de l'aorte et des membres inférieurs. Une évaluation transcutanée de la pression partielle en oxygène (TcPO<sub>2</sub>) permet d'objectiver une ischémie et de mieux la caractériser. Évaluation de la claudication par un test de marche sur tapis roulant avec mesure de l'IPSC (et/ou de la TcPO<sub>2</sub> à l'effort selon sa disponibilité).

Une fois le diagnostic d'ischémie, d'effort ou critique, établi, une prise en charge thérapeutique peut être initiée. Il s'agit de la même prise en charge que toute AOMI : corrections des facteurs de risques cardio-vasculaires, antiplaquettaire, statine, IEC/ARA2 + entraînement à la marche (82). Un sevrage tabagique complet doit être obtenu afin de stabiliser les lésions artérielles. Malgré l'ischémie d'effort, il faut encourager les patients à maintenir une activité de marche régulière afin de développer le réseau artériel collatéral. Parallèlement, un antiplaquettaire est introduit, comme de l'aspirine ou du clopidogrel (98). En cas d'ischémie critique, la revascularisation peut être discutée (sous réserve des mauvais résultats déjà observés et publiés après stenting). L'intérêt et la faisabilité d'un pontage distal ne sont pas bien connus.

Le suivi régulier, clinique et échodoppler artériel annuel, est nécessaire afin de ne pas méconnaître une évolution rapide et défavorable des lésions artérielles pouvant aboutir à

une atteinte artérielle périphérique invalidante et au-delà de toutes ressources chirurgicales (96,99). En cas d'échec du traitement médical, une prise en charge chirurgicale vasculaire peut être discutée. Il n'y a que très peu de cas rapportés dans la littérature. En 1973, Carter et al. rapportent une revascularisation efficace par un pontage fémoro-poplitée, chez une patiente de 25 ans atteinte de PXE, au stade d'ischémie critique avec troubles trophiques (100). Quelques traitements chirurgicaux endovasculaires sont également rapportés dans la littérature (75,76). Dans ces deux cas cliniques, il s'agissait d'angioplastie avec stenting de l'étage iliaque, localisation artérielle plutôt rare du PXE et des suivis courts (75,76). Sur des artères de plus petit calibre comme les artères fémorales, les résultats d'un traitement endovasculaire semblent plus décevants. Ammi et al. rapportent un taux anormalement élevé de thromboses intra-stents (77). Ils ne recommandent donc pas de traitement endovasculaire en première intention en l'état actuel des connaissances et préconisent l'optimisation de la prise en charge médicale (77). Des pontages sont possibles. Il faut alors privilégier le pontage veineux. Il n'y a aucun recul en ce qui concerne les pontages prothétiques.

### 6.3 Prise en charge obstétricale

Quand une patiente atteinte de maladie rare planifie une grossesse, trois items doivent être pris en compte : le risque d'aggravation de la maladie au cours de la grossesse, les complications possibles pour le fœtus et le conseil génétique (26).

Le PXE n'est pas associé à une augmentation marquée du risque de perte fœtale ni à des effets indésirables sur la reproduction (78).

La plupart des femmes atteintes de PXE ont une grossesse normale, mais peuvent présenter, rarement, des saignements gastriques (79) ou utérins et sont plus susceptibles de développer des varices périnéales et des vergetures abdominales (27).

Bien que quelques grossesses aient été associées à une aggravation des manifestations cutanées, il n'existait aucune corrélation entre la survenue de la grossesse et la gravité des manifestations cutanées, oculaires (les complications rétiniennes sont rares) ou cardiovasculaires. Il n'y a aucun rationnel pour conseiller aux femmes atteintes de PXE d'éviter de devenir enceintes, et la plupart des grossesses avec PXE ne sont pas compliquées (78).

L'arythmie cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, le retard de croissance intra-utérin et les phénomènes thrombo-emboliques sont des complications rapportées dans des cas sporadiques de la littérature (79). Une augmentation du risque de fausse couche au premier trimestre et une détérioration esthétique de la peau abdominale ont également été rapportées. Cependant, ces complications restent rares, et probablement non spécifiques à la maladie (79).

Le PXE n'est pas une indication systématique à une césarienne programmée (26). Cela devrait être limité aux patientes présentant un risque de saignement choroïdien lors des efforts de poussée. Malgré le bon pronostic général, il paraît prudent de prendre en charge ces patientes de manière multidisciplinaire, en portant une attention particulière à la fonction cardiaque, à la pression artérielle, aux modifications de la rétine et à tous les signes ou symptômes qui seraient la conséquence d'un saignement gastro-intestinal (26). Nous recommandons un FO dans le mois qui précède le terme afin de rechercher une NVC qui devrait être traitée et contre-indiquerait les efforts de poussée. Néanmoins, compte tenu de l'âge de survenue de la NVC, ce risque est faible chez une femme enceinte.



## 6.4 Prise en charge thérapeutique future

Plusieurs modalités potentielles de traitement étiologique du PXE existent (13,83).

Des études sur des modèles murins *Abcc6*<sup>-/-</sup> ont suggéré que la composition minérale du régime alimentaire, en particulier une supplémentation en magnésium, pourrait empêcher le dépôt de minéraux dans le tissu conjonctif et pourrait influencer sur la sévérité du phénotype de minéralisation (13,83). Un autre moyen de prévention des processus de minéralisation est l'introduction de facteurs anti-minéralisation dans la circulation (13). Plusieurs molécules (hydroxyde d'aluminium, chlorhydrate de sevelamer et fétuine-A) se sont révélées efficaces dans les modèles *Abcc6*<sup>-/-</sup> de souris et chez certains patients atteints de PXE pour limiter la minéralisation (13).

### 6.4.1 PPI et bisphosphonates

Un rapport PPI/Pi approprié est essentiel pour la prévention de la minéralisation ectopique dans des conditions homéostatiques et un objectif important pour la calcification dystrophique observée dans le PXE est une augmentation du rapport PPI/Pi (10). De nombreux auteurs se sont donc intéressés à l'atténuation de la minéralisation par l'utilisation de PPI et/ou de bisphosphonates.

Les bisphosphonates ont deux modes d'action indépendants sur la minéralisation :

- (i) l'inhibition du dépôt d'hydroxyapatite de calcium en se liant à la surface des cristaux et en empêchant leur croissance,
- (ii) l'inhibition de l'activité ostéoclastique, base de leur utilisation dans le traitement de l'ostéoporose.

Le risque d'un traitement par bisphosphonate chez les patients PXE doit être soigneusement étudié. Les bisphosphonates sont efficaces pour empêcher l'établissement de la minéralisation, mais ils sont également connus pour se lier fortement à l'hydroxyapatite préformée, telle que l'os, et persistent dans ces zones jusqu'à 10 ans après la prise du traitement. Étant donné que la plupart des patients PXE possèdent déjà une calcification des tissus mous de la peau ou de la rétine, l'effet clinique de l'administration de bisphosphonates au long terme est inconnu. De plus, on ignore quel effet l'inhibition par les bisphosphonates de la voie de la HMG-CoA réductase aura sur les cellules de cet environnement, telles que les cellules dermiques ou rétinienne (101).

Pomozi et al., (65) tout comme Uitto et al., (80) ont montré que l'administration de PPI et du bisphosphonate étidronate chez les souris *Abcc6*<sup>-/-</sup> inhibait complètement le phénotype de calcification cardiaque dystrophique aiguë, alors que l'alendronate n'avait pas d'effet significatif. Ils ont constaté que l'injection quotidienne de PPI chez ces souris pendant plusieurs mois empêchait le développement d'une calcification spontanée ressemblant à un PXE, mais ne permettait pas de faire régresser les lésions déjà établies (65). L'étidronate, l'un des bisphosphonates de première génération, a un profil favorable pour l'anti-minéralisation par rapport à l'activité anti-ostéoclastique. Il a été démontré qu'il empêche la minéralisation ectopique des tissus conjonctifs mous. Dans le même temps, l'administration d'étidronate augmenterait la densité minérale osseuse et corrigerait le défaut de minéralisation observé chez les souris *Enpp1*<sup>asj</sup>. Ainsi, les bisphosphonates procureraient un double avantage aux patients atteints de PXE. L'efficacité clinique de l'étidronate dans la lutte contre la minéralisation ectopique a récemment été établie dans une cohorte de 74 patients atteints de PXE dans le cadre de l'étude TEMP (Traitement de la minéralisation ectopique dans le PXE). Dans cette étude en double insu vs. placebo, l'étidronate inhibe la

calcification de la media artérielle et réduit l'apparition de complications oculaires. Ces résultats sont remarquables, compte tenu de la nature lente et progressive du PXE et du temps relativement limité (un an) consacré au traitement des patients (16).

Selon Li et al., une réduction des taux plasmatiques de PPI dans le PXE pourrait être corrigée par une administration intraveineuse directe de PPI, mais compte tenu de la nécessité d'un traitement continu pour prévenir le processus de minéralisation, une administration orale de PPI serait préférable. La littérature ancienne considérait que le PPI n'est pas absorbé par les intestins. Cette affirmation a récemment été contestée par des études préliminaires chez la souris puis chez l'homme (16). Des études ont montré une atténuation de la minéralisation ectopique chez les souris *Abcc6*<sup>-/-</sup> après administration orale de PPI (16). De même, les bisphosphonates, en particulier l'etidronate, sont absorbés par l'intestin et empêchent la minéralisation ectopique (15,102).

Les effets secondaires des bisphosphonates à court terme comprennent : irritation de l'œsophage, inflammation oculaire, hypocalcémie, lésions rénales aiguës et douleurs musculosquelettiques. Des problèmes d'innocuité à long terme ont également été rapportés, notamment l'ostéonécrose de la mâchoire et les fractures atypiques du fémur. Pour ces raisons, des études supplémentaires sur l'utilisation de bisphosphonates chez les patients présentant des troubles de la calcification, tels que PXE et GACI, sont justifiées et nécessaires (101).

#### 6.4.2 Traitement enzymatique : ENPP1 et TNAPi

Une nouvelle approche pour le traitement des GACI chez les souris *Enpp1*<sup>asj</sup> a été suggérée par l'administration de *ENPP1* humain recombinant pour compenser la perte de l'*ENPP1* endogène. Ce traitement enzymatique substitutif a entraîné une augmentation des taux plasmatiques de PPI, une réduction de l'étendue de la minéralisation ectopique et une diminution de la mortalité. Il pourrait être une solution pour le traitement du PXE.

En effet, une étude récente a démontré que l'*ENPP1* recombinant, administré à des souris *Enpp1*<sup>asj</sup>, modèle de GACI, augmentait les taux plasmatiques de PPI, réduisait l'ampleur de la minéralisation ectopique et diminuait la mortalité chez ce modèle murin. Il a également été suggéré qu'un traitement de remplacement similaire par *ENPP1* pourrait être utile pour le traitement du PXE (80). Cette suggestion repose, du moins en partie, sur l'observation selon laquelle chez les souris déficientes en *ABCC6* et chez les patients atteints de PXE, même en l'absence totale d'activité du transporteur *ABCC6*, il y a environ 30 à 40% de taux plasmatique résiduel de PPI (14).

Dans ce contexte, une autre stratégie potentielle de traitement serait d'augmenter la libération d'ATP provenant de tissus et de cellules autres que les hépatocytes d'une manière indépendante de *ABCC6* (80). Une telle augmentation du pool d'ATP, en particulier lorsqu'elle est combinée avec l'*ENPP1* recombinante, devrait entraîner une augmentation des taux plasmatiques de PPI. Il convient de noter que des taux anormalement élevés de PPI peuvent entraîner des dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium, comme cela a été démontré chez des patients présentant des mutations gain de fonction dans *ANKH*, entraînant un transport accru de PPI à partir du cartilage et provoquant une arthropathie au PPI (80).

En supposant que le rapport PPI/Pi joue un rôle crucial dans la détermination de l'ampleur du dépôt d'hydroxyapatite et de la gravité du phénotype clinique associé, tous les facteurs contribuant aux taux de PPI doivent être considérés comme des cibles potentielles pour une intervention pharmacologique. Une de ces molécules est l'enzyme TNAP qui hydrolyse le PPI en Pi. En fait, une déficience génétique en TNAP entraîne une hypophosphatasie qui, chez la souris sans TNAP, entraîne une létalité embryonnaire par défaut de formation

osseuse. Cependant, l'inhibition contrôlée de TNAP par voie orale a été suggérée pour empêcher la calcification *in vitro* des cellules mutantes *ABCC6*. Les inhibiteurs de la TNAP ont atténué le phénotype *in vivo* chez des souris *Abcc6*<sup>-/-</sup> (80). Cependant, leurs effets sur la minéralisation osseuse n'ont pas été examinés. Sur la base de ces observations précliniques, les inhibiteurs de TNAP pourraient constituer un moyen potentiel de prévenir la minéralisation ectopique de manière contrôlée (80).

### 6.4.3 Thérapie génique

Environ 300 mutations distinctes de *ABCC6* ont été identifiées à ce jour chez des patients atteints de PXE. L'identification de mutations spécifiques et l'élucidation des conséquences au niveau des ARNm et des protéines ont ouvert la voie à l'application de la médecine de précision pour cette maladie. La fréquence élevée (>35%) des mutations d'*ABCC6* entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré (PTC) a été à la base de l'utilisation de molécules de translecture des PTC pour la thérapie du PXE (80).

Des études plus récentes ont utilisé l'amlexanox, une molécule qui, en plus de la capacité de lecture à travers le PTC, neutralise la désintégration de l'ARNm non détecté. Ces études suggèrent son utilité potentielle pour un sous-ensemble de patients atteints de PXE causé par des mutations avec PTC (80).

Le PXE est un candidat possible pour la thérapie génique. Étant donné que les hétérozygotes *ABCC6* mutants présentent peu ou pas de caractéristiques de PXE, la présence d'un allèle sain ou d'une expression modérée devrait suffire à limiter les symptômes de la maladie. Puisque le gène *ABCC6* est le plus fortement exprimé dans le foie sain, il est logique de cibler un transgène sur cet organe. De nouvelles technologies et options de thérapie génique dirigée par le foie sont en cours de développement (10). Chez le rongeur, un transfert de gène efficace vers le foie peut être facilement obtenu par injection dans la veine de la queue de systèmes de vecteurs viraux et non viraux. La thérapie génique basée sur les plasmides a été testée dans le modèle murin *Abcc6*<sup>-/-</sup> de PXE (10). Un ADNc codant pour *ABCC6* humain a été sous-cloné dans un vecteur d'expression spécifique du foie, non viral, portant le promoteur de l'albumine de souris et un amplificateur de la foetoprotéine. Le vecteur a été délivré par une seule injection dans une veine de la queue de souris *Abcc6*<sup>-/-</sup> âgées de 3 mois (10). La protéine *ABCC6* humaine fonctionnelle a été exprimée de manière transitoire dans 13% des hépatocytes de l'animal, en moyenne. L'expression était associée à une calcification beaucoup moins intense 3 à 7 jours après une cryolésion cardiaque induite. Cependant, plusieurs approches de la thérapie génique devront être testées (10). Comme requis pour toutes les thérapies géniques, il sera essentiel de vérifier que la délivrance d'un transgène *ABCC6* est sûre et qu'elle ne provoque pas de réactions immunitaires sévères ni d'oncogenèse par mutagenèse insertionnelle (10).

### 6.4.4 Chaperonnage

Un autre exemple d'application de la médecine de précision basée sur les mutations du PXE concerne la correction par un chaperon de l'absence de ciblage de la protéine *ABCC6* mutante. Il a été démontré qu'un certain nombre de mutations faux-sens de *ABCC6* entraînent des modifications de conformation responsable d'une altération du trafic intracellulaire et d'une mauvaise localisation subcellulaire de la protéine mutante. Les modificateurs de la conformation de la protéine pourraient permettre la synthèse d'une protéine *ABCC6* fonctionnelle, de longueur complète. Un chaperon chimique systémique, le 4-phénylbutyrate, s'est montré capable, dans des systèmes de culture *in vitro* et chez des souris de type sauvage, de corriger le défaut de trafic, permettant ainsi à la protéine *ABCC6* mutante de cibler la localisation appropriée à la surface basolatérale des hépatocytes. Ces observations ont été étendues *in vivo* avec la démonstration que le 4-phénylbutyrate atténuait le phénotype de minéralisation cardiaque dystrophique chez une souris knock-out *Abcc6* (80).

Le 4-phénylbutyrate de sodium, qui est commercialisé pour le traitement d'anomalies du cycle de l'urée, a rétabli la localisation de la membrane plasmique de 4 mutants *ABCC6* (p.Arg1114Pro, p.Ser1121Trp, p.Gln1347His, p.Arg1314Trp) *in vitro* et *in vivo* dans le foie de souris. De manière encourageante, le traitement par 4-phénylbutyrate de sodium a également réduit la calcification dystrophique chez la souris *Abcc6*<sup>-/-</sup>. Cependant, seul un petit nombre de mutants a été testé et cette approche doit être davantage caractérisée et étudiée (10).

Dans un modèle murin humanisé de PXE, Pomozi et al. ont étudié si le traitement par 4-PBA pouvait restaurer le potentiel d'inhibition de la calcification de mutants *ABCC6* sélectionnés. Ils ont utilisé le phénotype de calcification cardiaque dystrophique (DCC) de souris *Abcc6*<sup>-/-</sup> comme indicateur de la fonction *ABCC6* pour quantifier l'effet du 4-PBA sur des mutants *ABCC6* humains exprimés de manière transitoire dans le foie. Ils ont montré que les administrations de 4-PBA rétablissaient la fonction physiologique des mutants *ABCC6*, ce qui augmentait l'inhibition de la calcification. Cette étude identifie les traitements à base de 4-PBA comme une stratégie prometteuse pour le traitement d'allèles spécifiques des troubles de la calcification associés à *ABCC6* (31).

Ainsi, ces exemples de médecine de précision, basés sur la connaissance de mutations spécifiques dans *ABCC6*, servent d'exemples de développements potentiels de traitements innovants pour lutter contre les troubles de la minéralisation ectopique (80).

#### 6.4.5 Nutrition

Un certain nombre d'études récentes ont mis l'accent sur le rôle de la composition minérale de l'alimentation en tant que modificateur potentiel de la sévérité du PXE (83).

Les diverses hypothèses physiopathologiques du PXE, impliquant des facteurs supposés être des pro- ou anti-minéralisation circulants ont incité à tester les effets de la supplémentation alimentaire chez des modèles animaux et chez l'homme. La supplémentation en magnésium a amélioré certaines manifestations de la maladie chez la souris *Abcc6*<sup>-/-</sup> (10). En revanche chez l'homme, plusieurs auteurs se sont penchés sur ces supplémentations qui sont restées dans la plupart des cas sans réel effet.

Une supplémentation en oxyde de magnésium deux fois par jour a été testée chez des patients atteints de PXE dans le cadre d'un essai clinique de 2 ans (ClinicalTrials.govNCT01525875). Cependant, les résultats n'ont pas été publiés au moment de la rédaction de ce PNDS. Rose et al., ont mis en évidence une réduction modeste de la calcification des fibres élastiques de la peau lors d'une supplémentation en magnésium à base de MgO. En revanche, aucun effet significatif du traitement n'a été observé ni sur les signes ophtalmologiques ni sur les scores T de densité minérale osseuse. (62). Les modifications phénotypiques ont été évaluées par examen clinique, histopathologie et imagerie chez des patients ayant un régime alimentaire supplémenté en magnésium (1,2 grammes par jour). Bien que certaines améliorations aient été observées chez les patients recevant un régime enrichi en magnésium, les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs, ce qui pourrait donner à penser qu'un suivi d'un an sur l'évolution naturelle du PXE pourrait ne pas être assez long pour documenter des changements relativement mineurs (16).

Une étude menée par Yoo et al., en 2011 a montré que le chlorhydrate de sevelamer a entraîné une réduction des niveaux de calcification et des scores cliniques. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative par rapport au placebo. Les études cliniques futures devraient examiner le rôle inhibiteur et l'effet thérapeutique potentiel du magnésium dans le PXE (67).

## 7 Accompagnement des patients

### 7.1 Prise en charge et suivi psychologique

Compte tenu de l'impact esthétique de la maladie et de son impact sur le ressenti du patient, en particulier chez les femmes, un suivi psychologique doit être proposé.

Selon l'étude menée par Finger et al., les patients atteints de PXE présentant une déficience visuelle, rapportent un fonctionnement spécifique de la vision médiocre. En revanche, l'impact relatif du PXE sur la qualité de vie générale rapportée était bien moindre. Cela suggère que la déficience visuelle a l'impact le plus important sur la qualité de vie (103).

### 7.2 Éducation thérapeutique du patient

Un programme d'ETP a été récemment labellisé au CRMR d'Angers par l'ARS des Pays de Loire.

Plus spécifiquement, l'éducation thérapeutique en ophtalmologie préconise :

- d'éviter ABSOLUMENT les traumatismes oculaires directs ou indirects,
- de contrôler régulièrement l'examen ophtalmologique (1 fois/an avant 40 ans et 2 fois/an après 40 ans),
- de consulter en urgence en cas de syndrome maculaire (métamorphopsies, scotome central),
- d'autosurveiller la vision : 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,
- d'éviter la pratique de sports à risque de traumatisme pour le crâne et le globe oculaire (à défaut, au minimum recommander de mettre des lunettes de protection),
- de déconseiller la plongée sous-marine et l'aviation, qui provoquent des variations de pression importantes,
- d'éviter le port de charges lourdes (risque faible d'augmenter la pression intracrânienne et de faire saigner les néovaisseaux de la rétine),
- de conseiller un examen ophtalmologique pour les autres membres de la famille,
- de respecter des règles hygiéno-diététiques alimentaires : légumes verts, fruits frais, poissons gras,
- de ne pas fumer.
- Limiter les efforts à glotte fermée en cas d'atteinte ophtalmologique sévère.

### 7.3 Réseau de soins

Le CHU d'Angers est le Centre de Référence pour le PXE, s'incluant dans le Centre de Référence pour les maladies Rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC) sous la coordination de l'hôpital de Necker.

### 7.4 Réseau associatif

Créée en novembre 1999 par des personnes atteintes de PXE, l'association **PXE France**, s'est fixée pour objectifs (détails annexe 3) :

- d'informer et de soutenir les personnes atteintes d'un PXE et leurs familles, de les aider dans la reconnaissance de leurs droits et de les représenter auprès des pouvoirs publics et des associations étrangères similaires ;
- de faire connaître le pseudoxanthome élastique (PXE) auprès des médecins et scientifiques pour un meilleur suivi médical ;

- d'aider les équipes de recherche fondamentale et appliquée concernant le tissu élastique dans les voies de recherche de la guérison du pseudoxanthome élastique.

**Contact :**

19, rue Hippolyte Bousquet

35170 Bruz

Tél. : 09 52 37 80 98

<http://www.pxefrance.org/>



## 8 Annexe 1 : Recherche documentaire et sélection des articles

**Recherche documentaire :** réalisation d'une revue des données disponibles sur le pseudoxanthome élastique (PXE)

### **Bases interrogées :**

#### Bases généralistes :

- BDSP, Irdes, Refdoc
- Medline
- Embase
- Thèses.fr
- National Library for Public Health
- Google scholar searches
- Current contents, Sci search

#### Bases spécialisées :

- EURONHEED (European Network of Health Economics Evaluation Databases)
- Cochrane Library
- Prospero

#### Agences gouvernementales :

- France (HAS)

#### Sites en lien avec la pathologie :

- Association de patient
- Orphanet
- Thérapeutique

### **Période de recherche :**

Une période de publication après 2000 : les articles clés de l'avis des experts/groupes de travail antérieurs à cette date sont également intégrés.

**Langues retenues :** Anglais – Français

### **Méthode et mots clés utilisés :**

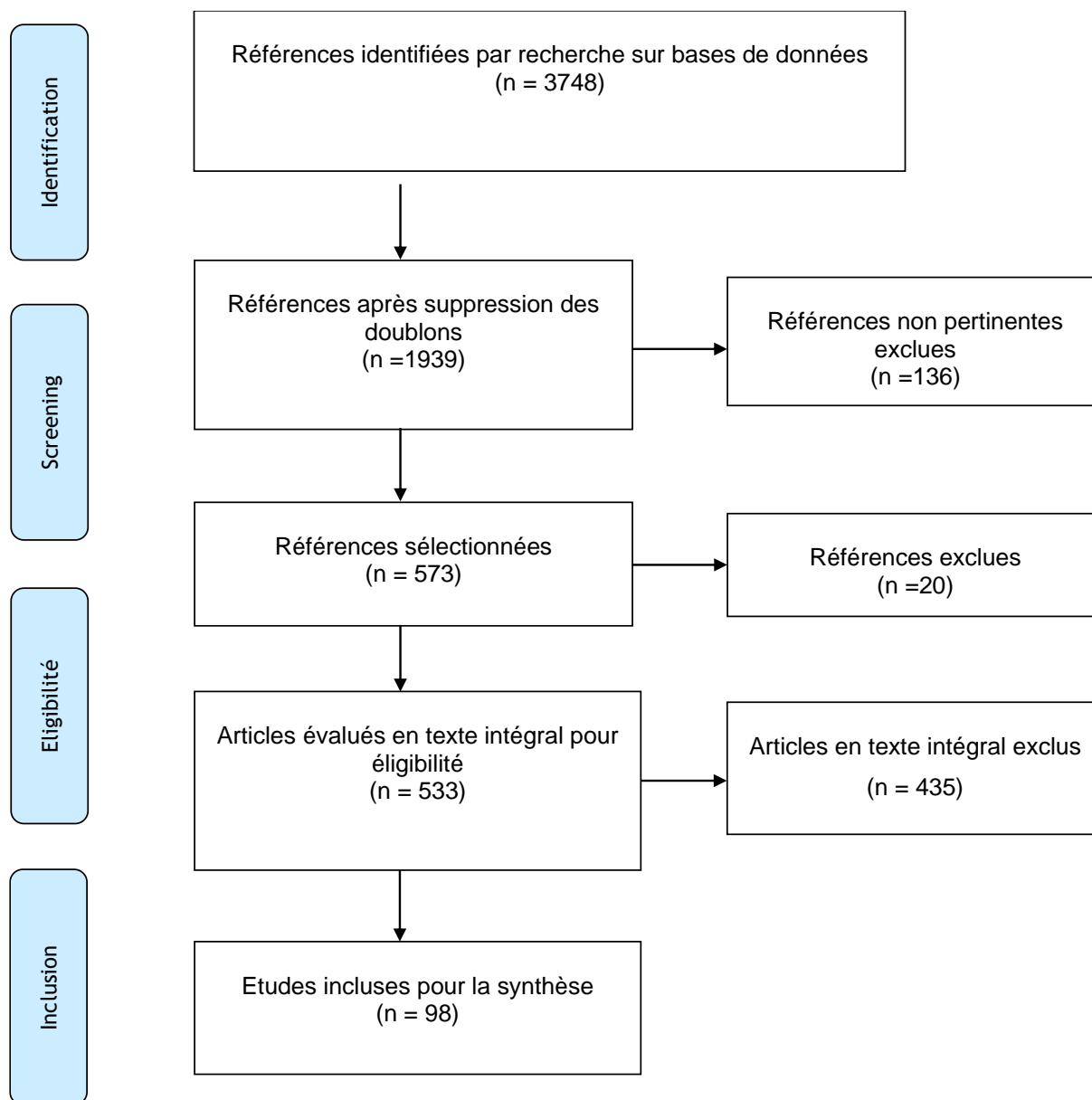
Méthode PICO

Mot / expression clé	Déclinaisons	Traductions
Pseudoxanthome élastique	Pseudoxanthome élastique/PXE	Pseudoxanthoma elasticum pseudoxanthoma-elasticum like ABCC6 GGCX ENPP1

<p>Prise en charge diagnostique</p>	<p>Diagnostic / Diagnostique / Dépistage Recommandations Pratiques</p>	<p>Diagnosis / Diagnostic / Screening / Detection / assessment Guidelines Practices</p> <p>differential diagnosis Von Kossa Calcification calcium biphosphate acidic mucopolysaccharides orcein Alcian blue ankle brachial index arterial calcification dermoscopy Kidney stone Urolithiasis Nephrolithiasis Nephrocalcinosis Randall plaque randall's plaque angioid streaks orange peel skin choroidal neovascularization macular atrophy optic nerve drusen comet tail lesions subretinal fibrosis fundus pulverulentus primitive macular dystrophies</p>
<p>Prise en charge thérapeutique</p>	<p>Prise en charge / Traitement, Examen / Test / Mesures</p>	<p>Management / Treatment / delivery of Healthcare / Exam / Test / Process Bisphosphonates Etidronate Phenylbutyrate anti-VEGF ranibizumab aflibercept</p>



Parcours de soins		Healthcare pathways / system / care course



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097  
 For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Nombre de références retenues :** 98 + 5 (ajouts au cours de la rédaction)

**Critères de sélection des articles**

Revue des références bibliographiques : sélection des références récentes > année 2000, spécifiques de PXE, de la prise en charge, du diagnostic, du suivi des patients atteints de PXE, articles de synthèse qui peuvent remplacer plusieurs références.

Toutes les références bibliographiques clés/incontournables, guidelines ou autres documents existants de la littérature grise, documents non référencés (rapports groupe de travail ALD, synthèse de rencontres...) cités par les experts/groupe de travail ont été sélectionnés.

## 9 Annexe 2 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr MARTIN et le Dr GRIMAUX pour la filière FIMARAD.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

Pr Ludovic Martin, dermatologue, Angers (49)  
Dr Xavier Grimaux, dermatologue, Angers (49)

### Groupe de travail multidisciplinaire

Chirurgie plastique

- Dr Alban Rouffet, Angers (49)

Ophtalmologie

- Dr Fabien Croisé, Angers (49)
- Dr Damien Haution, Angers (49)

Médecine vasculaire et Cardiologie

- Pr Samir Henni, Angers (49)
- Pr Georges Lefthériotis, Angers (49)
- Pr Fabrice Prunier, Angers (49)

Génétique

- Dr Alban Ziegler, Angers (49)

Néphrologie

- Pr Emmanuel Letavernier, Paris (75)

Anatomo-cyto-pathologie

- Dr Anne Croué, Angers (49)

### Liste des relecteurs

ASSOCIATION DE MALADES PXE France  
Mme Karine Unger  
Mme Yanne Louys  
Mme Marion Mounier

MEDECINE GENERALE  
Dr Denis Farges

## GENETIQUE

Pr Sylvie Odent, Rennes

Pr Laurence Faivre, Dijon

## PHYSIOPATHOLOGIE

Dr Gilles Kauffenstein, CNRS Strasbourg

Pr Tamas Aranyi, Université de Budapest,

## DERMATOLOGIE

Pr Juliette Mazereeuw-Hautier, Toulouse

Dr Annie Vermersch-Langlin, Calais

Dr Clémence Berthin, Angers

## MEDECINE VASCULAIRE, CARDIOLOGIE

Pr Claire Le Hello, Saint-Etienne

Dr Michael Frank, APHP

Pr Philippe Charron, APHP

## OPHTALMOLOGIE

Pr Kodjikian, Lyon

Dr Zanlonghi, Nantes

Dr Karelle Bénistan, Paris

## 10 Annexe 3: Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

Date	Type de réunion	Présents	Objectifs
02/04/2019	Échange mail	LM XG	Revue de la littérature
06/05/2019	Échange mail	LM XG	Validation de la RL
20/05/2019	Échange mail	Tous	Validation de la RL
10/09/2019	Échange mail	LM XG	Envoi du premier draft de l'argumentaire
31/12/2019	Échange mail	LM XG	Retour sur le premier draft de l'argumentaire
13/01/2020	Réunion téléphonique	LM	Point draft argumentaire
13/02/2020	Échange mail	LM XG	Envoi de la V1 de l'argumentaire
03/03/2020	Échange mail	LM XG	Consolidation de la V1 de l'argumentaire
20/03/2020	Échange mail	LM XG	Envoi de la V2 de l'argumentaire
24/03/2020	Échange mail	LM XG	Consolidation de la V2 de l'argumentaire
27/03/2020	Échange mail	Tous	Validation de la V2 de l'argumentaire
28/05/2020	Échange mail	LM XG	Envoi de la V3 de l'argumentaire
13/06/2020	Échange mail	LM XG	Consolidation de la V3 de l'argumentaire
22/06/2020	Échange mail	LM XG GL MA	Consolidation de la V3 de l'argumentaire
18/09/2020	Échange mail	LM XG	Envoi de la V4 de l'argumentaire
20/09/2020	Échange mail	LM XG	Consolidation de la V4 de l'argumentaire ; création de la synthèse au médecin traitant et PNDS
20/09/2020	Échange mail	LM XG	Validation de la V4 de l'argumentaire
08/10/2020	Échange mail	LM XG	Envoi de la V4 consolidée, du PNDS et de la synthèse au médecin traitant
02/11/2020	Échange mail	Tous les relecteurs	Envoi de la V4 consolidée, du PNDS et de la synthèse au médecin traitant.
17/12/2020	Visio-conférence	LM	Dernières finalisations des documents suite aux retours des relecteurs
12/01/2021	Visio-conférence	LM	Finalisation des modifications dans le document du PNDS
12/01/2021	Échange mail	GL LM DH	Finalisation de certaines parties du PNDS
20/03/2021	Échange mail	LM, LQ, KB	Dernière relecture et finalisation du PNDS

# 11 Annexe 4 : Plaquette de l'association

## **Les objectifs de PXE France**

**Créée en novembre 1999 par des personnes atteintes, l'association PXE France, s'est fixée pour objectifs :**

- d'informer et de soutenir les personnes atteintes d'un PXE et leurs familles, de les aider dans la reconnaissance de leurs droits et de les représenter auprès des pouvoirs publics et des associations étrangères similaires ;
- de faire connaître le pseudoxanthome élastique (PXE) auprès des médecins et scientifiques pour un meilleur suivi médical ;
- d'aider les équipes de recherche fondamentale et appliquée concernant le tissu élastique dans les voies de recherche de la guérison du pseudoxanthome élastique.

## **Pourquoi avons-nous besoin de vous ?**

La recherche avance et vous serez les premiers à pouvoir bénéficier de futurs traitements ou de thérapies déjà existantes. Mais dès à présent, nous avons besoin de rassembler le maximum d'informations sur le PXE et ses effets sur les patients.

Plusieurs équipes de médecins se sont engagées dans des voies de recherche prometteuses. Les découvertes futures dépendent du soutien qu'on voudra bien leur apporter. Peut-être pouvons-nous prévenir ou retarder la perte de la vision ou les complications cardiaques ou gastriques ?

Et nous pouvons sans aucun doute aider les patients, les familles et les médecins à faire circuler les informations.

**Sans votre soutien, nous ne pourrions atteindre ces objectifs.**

Pour obtenir des informations, adhérer à l'association ou envoyer vos dons, merci de compléter le bulletin au verso.

## **Conseil scientifique**

*Président : Pr Olivier LE SAUX, Hawai*

## **Membres :**

*Dr Nicolas CHASSAING, CHU Toulouse  
Dr Jean-Marc EBRAN, CHU Angers  
Dr Emmanuel HOPPE, CHU Angers  
Pr Georges LEFTHERIOTIS, CHU Lenzval, Nice  
Pr Ludovic MARTIN, CHU Angers  
Dr Gérard MIMOUN, Hôpital de Créteil  
Pr Fabrice PRUNIER, CHU Angers  
Dr Loukman OMARJEE, CHU Rennes*

## **Conseil d'administration**

*Présidente : Karine UNGER  
Vice-Présidente : Yanne LOUYS-ELIZON  
Secrétaire/Internet : Marion MOUNIER  
Vice-Secrétaire : Joëlle COUTON  
Trésorier : Jean-Claude DUTRIPON  
Vice-Trésorier : Jean-Daniel LOUYS*

## **Association PXE France**



Informer et soutenir la recherche sur le pseudoxanthome élastique

19, rue Hippolyte Bousquet  
35170 Bruz

Tél. : 09 52 37 80 98

[contact@pxefrance.org](mailto:contact@pxefrance.org)  
[www.pxefrance.org](http://www.pxefrance.org)



## 12 Références bibliographiques

1. Kranenburg G, Baas AF, de Jong PA, Asselbergs FW, Visseren FLJ, Spiering W, et al. The prevalence of pseudoxanthoma elasticum: Revised estimations based on genotyping in a high vascular risk cohort. *Eur J Med Genet.* févr 2019;62(2):90-2.
2. Legrand A, Cornez L, Samkari W, Mazzella J-M, Venisse A, Boccio V, et al. Mutation spectrum in the ABCC6 gene and genotype-phenotype correlations in a French cohort with pseudoxanthoma elasticum. *Genet Med.* 2017;19(8):909-17.
3. Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, et al. Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol.* juin 2017;44(6):644-50.
4. Li Q, Brodsky JL, Conlin LK, Pawel B, Glatz AC, Gafni RI, et al. Mutations in the ABCC6 gene as a cause of generalized arterial calcification of infancy: genotypic overlap with pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol.* mars 2014;134(3):658-65.
5. Li Q, Baker J, Kowalczyk J, Jiang Q, Uitto J, Schachner L. Paediatric pseudoxanthoma elasticum with cardiovascular involvement. *Br J Dermatol.* nov 2013;169(5):1148-51.
6. Tan MH, Vanakker OM, Tran HV, Robson AG, Lai-Cheong JE, Groves R, et al. Angioid streaks with severe macular dysfunction and generalised retinal involvement due to a homozygous duplication in the ABCC6 gene. *Eye (Lond).* mai 2012;26(5):753-5.
7. Nitschke Y, Baujat G, Botschen U, Wittkamp T, du Moulin M, Stella J, et al. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am J Hum Genet.* 13 janv 2012;90(1):25-39.
8. Bercovitch L, Martin L, Chassaing N, Hefferon TW, Bessis D, Vanakker O, et al. Acquired pseudoxanthoma elasticum presenting after liver transplantation. *J Am Acad Dermatol.* mai 2011;64(5):873-8.
9. Vanakker OM, Martin L, Schurgers LJ, Quaglino D, Costrop L, Vermeer C, et al. Low serum vitamin K in PXE results in defective carboxylation of mineralization inhibitors similar to the GGCX mutations in the PXE-like syndrome. *Lab Invest.* juin 2010;90(6):895-905.
10. Germain DP. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet J Rare Dis.* 10 2017;12(1):85.
11. Le Saux O, Bunda S, VanWart CM, Douet V, Got L, Martin L, et al. Serum factors from pseudoxanthoma elasticum patients alter elastic fiber formation in vitro. *J Invest Dermatol.* juill 2006;126(7):1497-505.
12. Mention P-J, Lacoeyille F, Leftheriotis G, Martin L, Omarjee L. 18F-Fluorodeoxyglucose and 18F-Sodium Fluoride Positron Emission

Tomography/Computed Tomography Imaging of Arterial and Cutaneous Alterations in Pseudoxanthoma Elasticum. *Circ Cardiovasc Imaging*. janv 2018;11(1):e007060.

13. Marconi B, Bobyr I, Campanati A, Molinelli E, Consales V, Brisigotti V, et al. Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res*. août 2015;4(3):113-22.
14. Jansen RS, Duijst S, Mahakena S, Sommer D, Szeri F, Váradi A, et al. ABCC6-mediated ATP secretion by the liver is the main source of the mineralization inhibitor inorganic pyrophosphate in the systemic circulation-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. sept 2014;34(9):1985-9.
15. Li Q, Arányi T, Váradi A, Terry SF, Uitto J. Research Progress in Pseudoxanthoma Elasticum and Related Ectopic Mineralization Disorders. *J Invest Dermatol*. mars 2016;136(3):550-6.
16. Li Q, van de Wetering K, Uitto J. Pseudoxanthoma Elasticum as a Paradigm of Heritable Ectopic Mineralization Disorders: Pathomechanisms and Treatment Development. *Am J Pathol*. févr 2019;189(2):216-25.
17. Mimoun G, Ebran J-M, Grenet T, Donati A, Cohen S-Y, Ponthieux A. Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pseudoxanthoma elasticum: 4-year results from the PIXEL study in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. août 2017;255(8):1651-60.
18. Vanakker OM, Martin L, Gheduzzi D, Leroy BP, Loeys BL, Guerci VI, et al. Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. *J Invest Dermatol*. mars 2007;127(3):581-7.
19. Salas-Alanis JC, Cepeda-Valdes R, Fortuna G, Li Q, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: Dermoscopy and mutation analysis. *Australas J Dermatol*. 19 sept 2018;
20. Bertamino M, Severino M, Grossi A, Rusmini M, Tortora D, Gandolfo C, et al. ABCC6 mutations and early onset stroke: Two cases of a typical Pseudoxanthoma Elasticum. *Eur J Paediatr Neurol*. juill 2018;22(4):725-8.
21. Seeger H, Mohebbi N. Pseudoxanthoma elasticum and nephrocalcinosis. *Kidney Int*. 2016;89(6):1407.
22. Hosen MJ, Van Nieuwerburgh F, Steyaert W, Deforce D, Martin L, Leftheriotis G, et al. Efficiency of exome sequencing for the molecular diagnosis of pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol*. avr 2015;135(4):992-8.
23. Naouri M, Boisseau C, Bonicel P, Daudon P, Bonneau D, Chassaing N, et al. Manifestations of pseudoxanthoma elasticum in childhood. *Br J Dermatol*. sept 2009;161(3):635-9.

24. Hosen MJ, Lamoën A, De Paepe A, Vanakker OM. Histopathology of pseudoxanthoma elasticum and related disorders: histological hallmarks and diagnostic clues. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:598262.
25. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AAB, van Dijk MR, de Jong PTVM. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A*. avr 2010;152A(4):1049-58.
26. Camacho M, Rengel C, López-Herrero E, Carrillo JL, Eslava AJ, Valdivielso P. Approach to the management of pregnancy in patients with pseudoxanthoma elasticum: a review. *J Obstet Gynaecol*. nov 2016;36(8):1061-6.
27. Laube S, Moss C. Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dis Child*. juill 2005;90(7):754-6.
28. El Hamdaoui M, Touitou V, Lehoang P. [Orbital cysticercosis mimicking a painful third nerve palsy]. *J Fr Ophtalmol*. déc 2012;35(10):818.e1-4.
29. Le Boulanger G, Labrèze C, Croué A, Schurgers LJ, Chassaing N, Wittkamp T, et al. An unusual severe vascular case of pseudoxanthoma elasticum presenting as generalized arterial calcification of infancy. *Am J Med Genet A*. janv 2010;152A(1):118-23.
30. Zarbock R, Hendig D, Szliska C, Kleesiek K, Götting C. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms as prognostic markers for ocular manifestations in pseudoxanthoma elasticum. *Hum Mol Genet*. 1 sept 2009;18(17):3344-51.
31. Pomozi V, Brampton C, Szeri F, Dedinszki D, Kozák E, van de Wetering K, et al. Functional Rescue of ABCC6 Deficiency by 4-Phenylbutyrate Therapy Reduces Dystrophic Calcification in Abcc6<sup>-/-</sup> Mice. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):595-602.
32. Murro V, Mucciolo DP, Sodi A, Boraldi F, Quaglino D, Virgili G, et al. Peripapillary comet lesions and comet rain in PXE-related retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. sept 2018;256(9):1605-14.
33. Letavernier E, Kauffenstein G, Huguet L, Navasiolava N, Boudierlique E, Tang E, et al. ABCC6 Deficiency Promotes Development of Randall Plaque. *J Am Soc Nephrol*. sept 2018;29(9):2337-47.
34. Kranenburg G, Visseren FLJ, de Borst GJ, de Jong PA, Spiering W, SMART studygroup. Arterial stiffening and thickening in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Atherosclerosis*. 2018;270:160-5.
35. Bière L, Donal E, Terrien G, Furber A, Martin L, Prunier F. Left ventricular function in a large cohort of pseudoxanthoma elasticum patients. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90364.
36. Barteselli G, Dell'arti L, Finger RP, Charbel Issa P, Marcon A, Vezzola D, et al. The spectrum of ocular alterations in patients with  $\beta$ -thalassemia syndromes suggests a pathology similar to pseudoxanthoma elasticum. *Ophthalmology*. mars 2014;121(3):709-18.

37. Matsuo FS, Berbert ALCV, Mantese SA de O, Loyola AM, Cardoso SV, de Faria PR. Pseudoxanthoma elasticum of the skin with involvement of the oral cavity. *Case Rep Dent*. 2013;2013:490785.
38. Prunier F, Terrien G, Le Corre Y, Apana ALY, Bière L, Kauffenstein G, et al. Pseudoxanthoma elasticum: cardiac findings in patients and Abcc6-deficient mouse model. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68700.
39. Campens L, Vanakker OM, Trachet B, Segers P, Leroy BP, De Zaeytijd J, et al. Characterization of cardiovascular involvement in pseudoxanthoma elasticum families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. nov 2013;33(11):2646-52.
40. Lefthériotis G, Abraham P, Le Corre Y, Le Saux O, Henrion D, Ducluzeau PH, et al. Relationship between ankle brachial index and arterial remodeling in pseudoxanthoma elasticum. *J Vasc Surg*. nov 2011;54(5):1390-4.
41. Charbel Issa P, Finger RP, Holz FG, Scholl HPN. Multimodal imaging including spectral domain OCT and confocal near infrared reflectance for characterization of outer retinal pathology in pseudoxanthoma elasticum. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. déc 2009;50(12):5913-8.
42. Utani A, Tanioka M, Yamamoto Y, Taki R, Araki E, Tamura H, et al. Relationship between the distribution of pseudoxanthoma elasticum skin and mucous membrane lesions and cardiovascular involvement. *J Dermatol*. févr 2010;37(2):130-6.
43. Omarjee L, Fortrat J-O, Larralde A, Pabic EL, Kauffenstein G, Laot M, et al. Internal Carotid Artery Hypoplasia: A New Clinical Feature in Pseudoxanthoma Elasticum. *J Stroke*. janv 2019;21(1):108-11.
44. Berthin C, Phan A, Navasiolava N, Michalak S, Humeau H, Grimaux X, et al. Dermoscopic phenotype of pseudoxanthoma elasticum skin lesions: a study of 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 25 févr 2019;
45. Hoppé E, Etienne M, Legrand E, Rutsch F, Leftheriotis G, Martin L. Prevalence of shoulder calcification in pseudoxanthoma elasticum patients. *Joint Bone Spine*. déc 2018;85(6):777-8.
46. Pingel S, Pausewang KS, Passon SG, Blatzheim AK, Gliem M, Charbel Issa P, et al. Increased vascular occlusion in patients with pseudoxanthoma elasticum. *VASA*. 2017;46(1):47-52.
47. Pingel S, Passon SG, Pausewang KS, Blatzheim AK, Pizarro C, Tuleta I, et al. Pseudoxanthoma Elasticum - Also a Lung Disease? The Respiratory Affection of Patients with Pseudoxanthoma Elasticum. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162337.
48. Kauffenstein G, Pizard A, Le Corre Y, Vessières E, Grimaud L, Toutain B, et al. Disseminated arterial calcification and enhanced myogenic response are associated with abcc6 deficiency in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mai 2014;34(5):1045-56.

49. Nguyen L-D, Terbah M, Daudon P, Martin L. Left ventricular systolic and diastolic function by echocardiogram in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Cardiol.* 15 mai 2006;97(10):1535-7.
50. Navasiolava N, Gnanou M, Douillard M, Saulnier P, Aranyi T, Ebran J-M, et al. The extent of pseudoxanthoma elasticum skin changes is related to cardiovascular complications and visual loss: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2019;180(1):207-8.
51. Kranenburg G, de Jong PA, Mali WP, Attrach M, Visseren FLJ, Spiering W. Prevalence and severity of arterial calcifications in pseudoxanthoma elasticum (PXE) compared to hospital controls. Novel insights into the vascular phenotype of PXE. *Atherosclerosis.* 2017;256:7-14.
52. Haymann J-P, Daudon M, Normand M, Hoznek A, Meria P, Traxer O, et al. [First-line screening guidelines for renal stone disease patients: a CLAFU update]. *Prog Urol.* janv 2014;24(1):9-12.
53. Battaglia Parodi M, Romano F, Marchese A, Arrigo A, Llorenç V, Cicinelli MV, et al. Anti-VEGF treatment for choroidal neovascularization complicating pattern dystrophy-like deposit associated with pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* févr 2019;257(2):273-8.
54. De Vilder EYG, Cardoen S, Hosen MJ, Le Saux O, De Zaeytijd J, Leroy BP, et al. Pathogenic variants in the ABCC6 gene are associated with an increased risk for ischemic stroke. *Brain Pathol.* 2018;28(6):822-31.
55. Besozzi G, Ferrara A, Epifani E, Intini D, Apruzzese M, Provenzano A, et al. Acute stroke after intravitreal bevacizumab to treat choroidal neovascularization due to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum : a severe systemic adverse event after an off-label procedure. *Int Ophthalmol.* avr 2013;33(2):181-3.
56. Zebardast N, Adelman RA. Intravitreal ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum: five-year follow-up. *Semin Ophthalmol.* juill 2012;27(3-4):61-4.
57. Zarbock R, Hendig D, Szliska C, Kleesiek K, Götting C. Pseudoxanthoma elasticum: genetic variations in antioxidant genes are risk factors for early disease onset. *Clin Chem.* oct 2007;53(10):1734-40.
58. Kauw F, Kranenburg G, Kappelle LJ, Hendrikse J, Koek HL, Visseren FLJ, et al. Cerebral disease in a nationwide Dutch pseudoxanthoma elasticum cohort with a systematic review of the literature. *J Neurol Sci.* 15 févr 2017;373:167-72.
59. Verbraak FD. Antivascular endothelial growth factor treatment in pseudoxanthoma elasticum patients. *Dev Ophthalmol.* 2010;46:96-106.
60. Georgalas I, Tservakis I, Papaconstantinou D, Kardara M, Koutsandrea C, Ladas I. Pseudoxanthoma elasticum, ocular manifestations, complications and treatment. *Clin Exp Optom.* mars 2011;94(2):169-80.

61. Fabre B, Bayle P, Bazex J, Durand D, Lamant L, Chassaing N. Pseudoxanthoma elasticum and nephrolithiasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mars 2005;19(2):212-5.
62. Rose S, On SJ, Fuchs W, Chen C, Phelps R, Kornreich D, et al. Magnesium Supplementation in the Treatment of Pseudoxanthoma Elasticum (PXE); a randomized trial. *J Am Acad Dermatol.* 28 févr 2019;
63. Kranenburg G, de Jong PA, Bartstra JW, Lagerweij SJ, Lam MG, Ossewaarde-van Norel J, et al. Etidronate for Prevention of Ectopic Mineralization in Patients With Pseudoxanthoma Elasticum. *J Am Coll Cardiol.* 13 mars 2018;71(10):1117-26.
64. Carrillo-Linares JL, García-Fernández MI, Morillo MJ, Sánchez P, Rioja J, Barón FJ, et al. The Effects of Parenteral K1 Administration in Pseudoxanthoma Elasticum Patients Versus Controls. A Pilot Study. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:86.
65. Pomozi V, Brampton C, van de Wetering K, Zoll J, Calio B, Pham K, et al. Pyrophosphate Supplementation Prevents Chronic and Acute Calcification in ABCC6-Deficient Mice. *Am J Pathol.* juin 2017;187(6):1258-72.
66. Kasemsarn P, Boonchai W. Pseudoxanthoma elasticum-like lesions in beta-thalassemia/hemoglobin E patient: a case report. *J Dermatol.* mai 2013;40(5):409-10.
67. Yoo JY, Blum RR, Singer GK, Stern DK, Emanuel PO, Fuchs W, et al. A randomized controlled trial of oral phosphate binders in the treatment of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol.* août 2011;65(2):341-8.
68. Edouard T, Chabot G, Miro J, Buhas DC, Nitschke Y, Lapierre C, et al. Efficacy and safety of 2-year etidronate treatment in a child with generalized arterial calcification of infancy. *Eur J Pediatr.* déc 2011;170(12):1585-90.
69. Ganssauge M, Wilhelm H, Bartz-Schmidt K-U, Aisenbrey S. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA-AION) after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of angoid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* déc 2009;247(12):1707-10.
70. Sherer DW, Singer G, Uribarri J, Phelps RG, Sapadin AN, Freund KB, et al. Oral phosphate binders in the treatment of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol.* oct 2005;53(4):610-5.
71. Boudierlique E, Tang E, Perez J, Coudert A, Bazin D, Verpont M-C, et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Accelerates Randall's Plaque Formation in a Murine Model. *Am J Pathol.* 2019;189(11):2171-80.
72. Akali AU, Sharpe DT. Cervical midline Z-plasty revision surgery for pseudoxanthoma elasticum. *British Journal of Plastic Surgery.* 1 avr 2003;56(3):289-91.



73. Galadari H, Lebwohl M. Pseudoxanthoma elasticum: Temporary treatment of chin folds and lines with injectable collagen. *J Am Acad Dermatol.* nov 2003;49(5 Suppl):S265-266.
74. Salles AG, Remigio AF do N, Moraes LB, Varoni ACC, Gemperli R, Ferreira MC. Pseudoxanthoma Elasticum Treatment with Fractional CO2 Laser. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* sept 2014;2(9):e219.
75. Donas KP, Schulte S, Horsch S. Balloon angioplasty in the treatment of vascular lesions in pseudoxanthoma elasticum. *J Vasc Interv Radiol.* mars 2007;18(3):457-9.
76. Siskos D, Giannakakis S, Makris S, Pirgakis K, Psyllas A, Maltezos C. Case report of a patient with iliac occlusive disease due to pseudoxanthoma elasticum and review of the bibliography. *Ann Vasc Surg.* févr 2012;26(2):278.e11-14.
77. Ammi M, Kranenburg G, Omarjee L, Martin L, Spiering W, Lefthériotis G. Abnormally high failure rate for femoral angioplasty in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Journal of Vascular Surgery Cases.* 1 déc 2015;1(4):276-8.
78. Bercovitch L, Leroux T, Terry S, Weinstock MA. Pregnancy and obstetrical outcomes in pseudoxanthoma elasticum. *Br J Dermatol.* nov 2004;151(5):1011-8.
79. Zachariah M, Thomas SB, Stokes IM. Pseudoaxanthoma elasticum and pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* juill 2003;23(4):433-4.
80. Uitto J, Li Q, van de Wetering K, Váradi A, Terry SF. Insights into Pathomechanisms and Treatment Development in Heritable Ectopic Mineralization Disorders: Summary of the PXE International Biennial Research Symposium-2016. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):790-5.
81. Labbé D, Guerreschi P. [Cervical lift: An update]. *Ann Chir Plast Esthet.* oct 2017;62(5):461-73.
82. Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet.* déc 2005;42(12):881-92.
83. Uitto J, Jiang Q, Váradi A, Bercovitch LG, Terry SF. PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM: DIAGNOSTIC FEATURES, CLASSIFICATION, AND TREATMENT OPTIONS. *Expert Opin Orphan Drugs.* 1 juin 2014;2(6):567-77.
84. Uitto J, Bercovitch L, Terry SF, Terry PF. Pseudoxanthoma elasticum: progress in diagnostics and research towards treatment: Summary of the 2010 PXE International Research Meeting. *Am J Med Genet A.* juill 2011;155A(7):1517-26.
85. Uitto J, Li Q. Vascular Mineralization in Pseudoxanthoma Elasticum: Etidronate to the Rescue? *J Am Coll Cardiol.* 13 mars 2018;71(10):1127-9.

86. Pickrell KL, Kelley JW, Marzoni FA. THE PLASTIC SURGICAL TREATMENT OF PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM. *Plastic and Reconstructive Surgery*. nov 1948;3(6):700-6.
87. Crikelair GF. Pseudoxanthoma elasticum treated surgically. *Plast Reconstr Surg* (1946). août 1953;12(2):152-7.
88. Viljoen DL, Bloch C, Beighton P. Plastic Surgery in Pseudoxanthoma Elasticum: Experience in Nine Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. févr 1990;85(2):233-8.
89. Mitz V, Peyronie M. The superficial musculo-aponeurotic system (SMAS) in the parotid and cheek area. *Plast Reconstr Surg*. juill 1976;58(1):80-8.
90. Ng ABY, O'Sullivan ST, Sharpe DT. Plastic surgery and pseudoxanthoma elasticum. *British Journal of Plastic Surgery*. 1 oct 1999;52(7):594-6.
91. Biggs TM. EXCISION OF NECK REDUNDANCY WITH SINGLE Z-PLASTY CLOSURE. *Plastic and Reconstructive Surgery*. nov 1996;98(6):1113-4.
92. Miller TA, Orringer JS. Excision of Neck Redundancy with Single Z-Plasty Closure. *Plastic and Reconstructive Surgery*. janv 1996;97(1):219-21.
93. Panettiere P, Marchetti L, Accorsi D. Arms Lift in a Case of Pseudoxanthoma Elasticum [Internet]. Vol. 2013, Case Reports in Dermatological Medicine. Hindawi; 2013 [cité 28 mai 2020]. p. e870605. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/cridm/2013/870605/>
94. Pascal J-F, Le Louarn C. Brachioplasty. *Aesthetic Plast Surg*. oct 2005;29(5):423-9; discussion 430.
95. Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. *Int J Dermatol*. mars 1988;27(2):98-100.
96. von Beckerath O, Gaa J, von Mohrenfels CW, von Beckerath N. Images in cardiovascular medicine. Intermittent claudication in a 28-year-old man with pseudoxanthoma elasticum. *Circulation*. 1 juill 2008;118(1):102-4.
97. Schröder F, Hausser I, Szliska C, Lawall H, Diehm C. Images in vascular medicine. Pseudoxanthoma elasticum: under-recognized cause of early onset peripheral arterial disease? *Vasc Med*. nov 2006;11(4):266-7.
98. Zuily S, Angioi K, Fauret A-L, Golmard L, Saadi L, Huttin O, et al. Severe and diffuse arterial lesions in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *J Am Coll Cardiol*. 29 mai 2012;59(22):1991.
99. Lamb CM, Johns RA, Gallagher PJ, Odurny A, Shearman CP. A case of pseudo-xanthoma elasticum presenting with ischaemic claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. avr 2012;43(4):478-9.
100. Carter DJ, Woodward DA, Vince FP. Arterial surgery in pseudoxanthoma elasticum. *Postgrad Med J*. mai 1976;52(607):291-2.

101. Moore SN, Tanner SB, Schoenecker JG. Bisphosphonates: from softening water to treating PXE. *Cell Cycle*. 2015;14(9):1354-5.
102. Li Q, Sundberg JP, Levine MA, Terry SF, Uitto J. The effects of bisphosphonates on ectopic soft tissue mineralization caused by mutations in the ABCC6 gene. *Cell Cycle*. 2015;14(7):1082-9.
103. Finger RP, Fenwick E, Marella M, Charbel Issa P, Scholl HPN, Holz FG, et al. The relative impact of vision impairment and cardiovascular disease on quality of life: the example of pseudoxanthoma elasticum. *Health Qual Life Outcomes*. 12 déc 2011;9:113.