

Actualités du pseudoxanthome élastique

L. MARTIN (1), O. LE SAUX (2)

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une affection héréditaire autosomique (OMIM 264800, 177850) dont l'expression clinique est cutanée, oculaire et cardiovasculaire [1]. Sa prévalence est estimée à 1/100 000. Les premiers symptômes apparaissent habituellement entre 10 et 20 ans, leur pénétrance est variable. Histologiquement, les lésions cutanées du PXE sont surtout caractérisées par l'accumulation de fibres élastiques fragmentées et calcifiées dans le derme réticulaire. Pour cette raison le PXE a longtemps été considéré comme une maladie du tissu élastique. Pourtant, il n'a jamais été démontré que ce phénotype était la conséquence d'une anomalie de l'une des molécules composant les fibres élastiques ou d'une enzyme impliquée dans le métabolisme de celles-ci [2]. Le gène du PXE a été récemment identifié par plusieurs équipes [3-7]. De façon surprenante, il s'agit du gène *ABCC6* (alias *MRP6*), un gène codant pour une protéine de la famille des *multidrug resistance proteins* (*MRPs*) [8]. *ABCC6* est une protéine transmembranaire susceptible d'influencer la composition moléculaire de la matrice extracellulaire, mais son rôle précis est encore inconnu [9]. Le PXE n'est donc pas une « élastopathie », mais une maladie métabolique affectant l'ensemble du tissu conjonctif. Ceci est pleinement en accord avec les résultats morphologiques de plusieurs auteurs ayant montré que dans le PXE les altérations

dermiques n'intéressaient pas seulement les fibres élastiques, mais aussi les fibres de collagène et les glycosaminoglycans [10-14]. Cette revue sur l'actualité du PXE fait le point sur le gène *ABCC6* et ses mutations, sur la structure et le rôle hypothétique de la protéine *ABCC6*, et sur les altérations ultrastructurales récemment décrites dans le derme des sujets porteurs d'un PXE. Les diagnostics différentiels cliniques et histologiques (« pseudo-PXE », « PXE acquis ») sont également abordés.

Génétique et biologie moléculaires du PXE

LOCALISATION CHROMOSOMIQUE DU GÈNE DU PXE

Struk et coll. ont montré en 1997 que le gène responsable du PXE était localisé sur le bras court du chromosome 16, dans un domaine de quelques cM en position 16p13.1 [15]. Cette localisation chromosomique était identique dans les familles où la transmission du PXE était récessive et dans celles où elle était dominante. Pour expliquer cette observation Struk et coll. ont proposé l'existence de deux locus très proches mais distincts, et une possible hétérogénéité allélique. La même année van Soest et coll. ont annoncé une localisation chromosomique identique dans des familles hollandaises de PXE [16]. Dans celles-ci les symptômes cutanés et ophtalmologiques étaient récessifs alors que les manifestations cardio-vasculaires semblaient transmises en dominance. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que la symptomatologie cardio-vasculaire puisse être également présente chez les simples transmetteurs du PXE. Par la suite la

région comprenant le gène du PXE a été restreinte à un domaine d'environ 500 kb comprenant 5 gènes [17, 18]. Chacun de ces gènes a été successivement séquencé à la recherche de mutation(s) associée(s) au PXE.

LE GÈNE *ABCC6*

Durant l'été 2000 différentes équipes ont simultanément identifié *ABCC6* comme étant le gène responsable du PXE [3-7]. Les auteurs ont pour cela étudié plusieurs dizaines de familles provenant de différents pays et comprenant des sujets atteints de PXE sporadiques, autosomiques récessifs ou dominants. *ABCC6* appartient à la famille des *MRPs*, elle-même membre de la superfamille des gènes *ABCs* (*ATP Binding Cassettes*) qui codent pour des protéines assurant le transport de diverses molécules au travers de la membrane plasmique. Ces gènes sont bien connus des généticiens puisque des mutations dans des gènes comme *ABCC7* (*CFTR*), *ABCA4* (*ABCR*) ou bien *ABCA1* (*ABC1*) sont respectivement responsables de la mucoviscidose, de la dystrophie maculaire de Stargardt et de la maladie de Tangier. *ABCC6* comprend 31 exons et s'étend sur une région génomique de 75 kb. Une quinzaine de mutations (substitutions, délétions ou insertions d'une ou plusieurs bases) ont été identifiées à ce jour (tableau 1). A l'heure actuelle, aucune corrélation entre génotype, phénotype et mode de transmission du PXE n'a été établie.

LA PROTÉINE *ABCC6*

ABCC6 est une protéine de 1503 acides aminés et a un poids moléculaire de 165 kDa. Comme les autres protéines de la famille des transporteurs *ABC*, elle est intégrée à la membrane

(1) Consultation multidisciplinaire PXE, Service de Dermatologie, Hôpital Porte-Madeleine, BP 2439, CHR d'Orléans, 45032 Orléans Cedex 1.

(2) Pacific Biomedical Research Center, Biomed T312, University of Hawai'i at Manoa 1993 East-West Road, Honolulu, Hawaii 96822, USA.

Tirés à part : L. MARTIN, à l'adresse ci-dessus.
E-mail : dermat@chr-orleans.fr

Tableau I. – Mutations identifiées dans le gène *ABCC6*.

Mutations		Exons
Acides aminés	Nucléotides	
R518Q	1553G>A	12
—	1944del22	16
—	2542delG	19
—	IVS21+1G>T	Intron 21
R1114P	3341G>C	24
R1138W	3412C>T	24
R1138Q	3413G>A	24
R1141X	3421C>T	24
R1164X	3490C>T	24
—	IVS26+1G>A	Intron 26
—	3775delT	27
A1303P	3907G>	28
R1314W	3940C>T	28
R1339C	4015C>T	28
—	4220insAGAA	30
—	del 16,5 kb	23 à 29

plasmique. *ABCC6* comprend 17 hélices transmembranaires groupées en trois régions distinctes et deux sites de fixation de l'ATP localisés dans le domaine C-terminal. L'expression d'*ABCC6* a été mise en évidence dans divers tissus. Chez l'homme, les niveaux de synthèse les plus importants sont dans le rein et le foie ; ils sont moindres dans certaines glandes endocrines ou exocrines [9]. L'ARN messager de *ABCC6* n'est que faiblement présent dans la peau, la rétine et les vaisseaux, tissus pathologiques dans le PXE [3-5]. *ABCC6* exerce sans aucun doute une fonction de transporteur transmembranaire actif, mais son rôle biologique et la nature des molécules qu'elle transporte sont inconnus. Bien qu'apparentée aux *MRPs*, il est probable qu'elle exerce plutôt des fonctions de détoxification cellulaire que de résistance à un ou plusieurs médicaments [9]. Les mécanismes précis par lesquels un déficit fonctionnel de *ABCC6* est responsable d'un défaut fibroblastique de production ou de renouvellement des principaux constituants de la matrice extra-cellulaire ainsi que d'une minéralisation des fibres élastiques restent mystérieux. Enfin, la limitation de l'expression phénotypique du PXE à certains tissus élastiques dont la peau (mais pas le

poumon) n'a pas encore reçu d'explication satisfaisante.

LE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE EN PRATIQUE

Il est aujourd'hui possible de faire un diagnostic moléculaire de PXE à l'aide d'un simple prélèvement sanguin pour extraction de l'ADN des leucocytes circulants. Ce dernier permet en outre d'identifier les transmetteurs hétérozygotes asymptomatiques. Cet aspect est particulièrement important si certains des transmetteurs ne sont pas totalement asymptomatiques. Une augmentation de la fréquence et de la précocité des événements cardiovasculaires existerait chez les porteurs hétérozygotes de certaines mutations en raison d'une haplo-insuffisance [16, 19]. Le diagnostic moléculaire reste limité aux équipes spécialisées car il n'est pas automatisé et consiste encore à séquencer base par base les différents exons de *ABCC6* pour y rechercher les mutations. Dans un avenir proche l'utilisation d'enzymes de restriction devrait permettre une certaine simplification de la recherche des mutations ponctuelles (substitutions) déjà connues. L'intérêt d'un diagnostic prénatal voire pré-implantatoire, techniquement possible, reste à définir en l'absence de stratégie thérapeutique validée dans le PXE.

Données récentes sur la biochimie et l'ultrastructure cutanées du PXE

Des lésions ultrastructurales plus ou moins spécifiques du PXE sont désormais bien décrites. La connaissance de ces lésions peut être nécessaire dans les cas atypiques ou difficiles (par exemple en l'absence de lésions cutanées macroscopiques) et pour le dépistage des hétérozygotes transmetteurs. Des lésions histologiques existent également en microscopie optique chez les hétérozygotes [19, 20] mais leur intérêt diagnostique est probablement limité en routine.

LES FIBRES ÉLASTIQUES

La majorité des fibres élastiques est pathologique dans les lésions, mais aussi dans la peau saine des malades PXE. L'aspect des fibres est très hétérogène et leur diamètre irrégulier. La surface et le core sont occupés par du matériel dense aux électrons correspondant à des dépôts minéraux (calcium, phosphore). Les calcifications peuvent être fines ou au contraire volumineuses et responsables d'une déformation et d'une fragmentation assez spécifiques des fibres (fig. 1) [10-12, 20]. Par place les fibres élastiques apparaissent « trouées ». Les fibres minéralisées expriment fortement des molécules normalement absentes : la fibronectine et la vitronectine, qui ont une grande affinité pour les ions Ca^{2+} , ainsi que la chondroïtine 6-sulfate et l'antigène amyloïde sérique [12, 13]. L'expression immunohistochimique des fibrillines est normale dans le PXE.

LES FIBRES DE COLLAGÈNE

Il a été clairement montré que les altérations dermiques dans le PXE ne sont pas limitées aux fibres élastiques. Toutefois, les anomalies des fibrilles de collagène et de la substance fondamentale sont rares et ne sont présentes qu'à proximité de fibres élastiques altérées et en peau macroscopiquement pathologique [20, 21]. L'organisation des faisceaux de collagène est altérée. Certaines fibrilles de collagène ont une

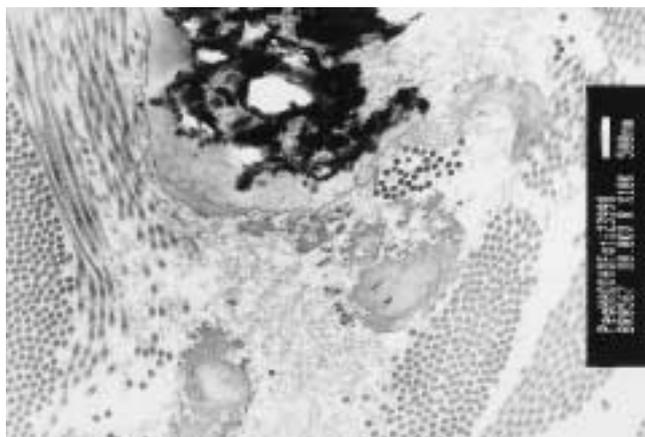


Fig. 1. Fibre élastique dermique fragmentée et déformée par une volumineuse calcification. Microscopie électronique, $\times 10\ 000$ (Dr Brigitte Arbeille, Tours).

forme et une taille irrégulières, responsables d'un aspect de fleur ou de rosette en coupe transversale [19, 21]. La quantité de collagène III est augmentée ; la distribution dermique du collagène IV est normale [20].

LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

Il existe fréquemment en périphérie des fibres élastiques minéralisées une accumulation de matériel filamenteux. Cet aspect est très évocateur du PXE [10]. La composition de ce matériel est complexe associant du collagène, des glycosaminoglycans et protéoglycans divers, de la fibronectine, de l'ostéonectine et de la vitronectine [14]. L'élastine en est absente. L'expression de la laminine est normale dans les vaisseaux dermiques [20]. Il existe une accumulation anormale d'élastine dans le sous-endothélium des vaisseaux [10, 11]. Enfin, les fibroblastes dermiques sont nombreux et volumineux, parfois binucléés. Ces cellules ont été étudiées *in vitro* par Quaglino et coll. et comparés à des fibroblastes témoins. Les fibroblastes PXE prolifèrent plus vite que ceux des témoins. Ils synthétisent du collagène et de l'élastine plus rapidement. Leur capacité à adhérer à d'autres fibroblastes ou à des substrats matriciels (fibronectine, collagène I) est diminuée [22].

HISTOIRE NATURELLE DES LÉSIONS

L'histoire naturelle des lésions dermiques du PXE demeure mal connue [20]. Baccarani et coll. ont supposé dès 1994 que le PXE résultait de l'anoma-

lie d'un mécanisme contrôlant la production des constituants de la matrice extracellulaire, et que la minéralisation des fibres élastiques était en rapport avec la présence de molécules anormalement incorporées dans les fibres lors de la fibrillogénèse [13].

INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE

Les anomalies ultrastructurales évocatrices de PXE sont également observées chez les transmetteurs [19], et chez des sujets PXE sans lésions cutanées macroscopiques. Chez ces derniers, il est en fait difficile avec les seuls examens morphologiques cutanés, de trancher entre un PXE authentique et un portage hétérozygote d'une mutation PXE. Bacchelli et coll. ont étudié en microscopies optique et électronique le derme de 18 parents sains de sujets PXE âgés de 37 ans en moyenne [19]. Chez les transmetteurs, des fibres élastiques irrégulières sont observées dans tous les cas, et des fibres calcifiées dans près d'un cas sur deux. La prévalence des calcifications augmente avec l'âge. De même, 75 p. 100 des hétérozygotes ont quelques fibrilles de collagène irrégulières. Ces anomalies sont moins sévères que chez les patients PXE mais ne sont jamais présentes chez les parents non hétérozygotes, illustrant l'association avec les mutations et témoignant probablement encore une fois d'une haplo-insuffisance. Hausser et Anton-Lamprecht ont observé chez 2 jeunes filles asymptomatiques d'une femme décédée d'une démence vasculaire attribuée au PXE des lésions ultras-

structurales dermiques caractéristiques du PXE [21]. Les anomalies étaient présentes en moins grande quantité que dans la peau de la mère, mais étaient qualitativement identiques. Les auteurs avaient conclu que la microscopie électronique permettait un diagnostic précoce du PXE. *A posteriori*, il est possible que ces deux jeunes filles n'aient été en fait que des transmettrices.

Actualité dermatologique du PXE

Elle concerne 1) les rares aspects cliniques trompeurs, particulièrement le PXE perforant péri-ombilical, et 2) les diagnostics différentiels cliniques ou histologiques du PXE parfois regroupés, malgré leur diversité nosologique, sous le nom de « pseudo-PXE » ou de « PXE acquis » en raison de leur survenue après l'âge de 30 ans.

PXE CLINIQUEMENT ATYPIQUES

PXE sans lésions cutanées (PXE « occultes »)

L'absence de lésions cutanées est possible dans le PXE, mais l'examen en microscopie optique d'une biopsie cutanée conserve un intérêt diagnostique. Ainsi Lebowhl et coll. ont mis en évidence des lésions histologiques dermiques caractéristiques du PXE dans des cicatrices anciennes (non hypertrophiques) chez 6 sur 10 porteurs de stries angioïdes au fond d'œil, et dans la peau saine des plis axillaires chez 4 sujets ayant une athéromatose précoce et des stries angioïdes [22, 24]. Dans ces deux situations les biopsies cutanées ont permis d'affirmer le diagnostic de PXE, démontrant que le rôle du dermatologue dans le PXE n'est pas limité à la reconnaissance clinique des lésions cutanées macroscopiques.

PXE perforant péri-ombilical

Des papules kératosiques pigmentées confluent en plaques péri-ombilicales ont été décrites chez une vingtaine de femmes multipares obèses de plus de 50 ans [25, 26]. Histologiquement il existe des lésions typiques de PXE, avec parfois une élimination transépider-

dermique de fibres élastiques calcifiées. Les sites cutanés habituellement atteints lors du PXE sont indemnes et il n'existe pas de stries angioïdes dans la majorité des cas. En revanche, ces femmes ont souvent un « terrain vasculaire ». Cette affection a été considérée initialement comme une variante acquise du PXE [25]. Récemment Sapidin et coll. ont rapporté une observation de PXE péri-ombilical chez une patiente insuffisante rénale chronique ayant une hypercalcémie et une hyperphosphorémie [26]. Le recours à des séances d'hémodialyse a permis de normaliser le bilan phospho-calcique et de faire disparaître en quelques mois les lésions cutanées macroscopiques et les calcifications. Cette observation étonnante fait discuter la responsabilité d'une anomalie fonctionnelle de ABCC6 acquise du fait de l'insuffisance rénale. La limite évidente de cette hypothèse est bien sûr que ce type de manifestation clinique est rarissime chez les insuffisants rénaux. A notre connaissance un diagnostic moléculaire de PXE n'a jamais été entrepris chez des patientes ayant un PXE péri-ombilical. Le rattachement nosologique de cette entité au PXE sera donc peut-être discuté.

Autres aspects

Loche et coll. ont rapporté le cas d'une patiente PXE porteuse de lésions acnéiformes à type de comédons et de papules inflammatoires latéro-cervicales. Les biopsies cutanées ont montré, outre les lésions dermiques du PXE, un granulome élastophagique [27]. Un cas de PXE atypique avec des macules brunes hypogastriques de disposition réticulée a également été décrit [28].

AFFECTIONS ÉVOQUANT CLINIQUEMENT UN PXE

La plus classique, quoique rare, est la prise à fortes doses de *D-pénicillamine* [29-31]. Les lésions cutanées surviennent en règle dans un délai de plusieurs années. L'anamnèse et l'absence de calcifications des fibres élastiques permettent d'éliminer facilement un PXE authentique.

Aessopos a trouvé des lésions cutanées évocatrices de PXE chez 16 de 100 pa-

tients grecs ayant une *thalassémie bêta* homozygote ou double hétérozygote. Vingt-deux sujets avaient des stries angioïdes, et dix les deux signes cliniques [32]. Les lésions cutanées et oculaires étaient significativement associées à l'âge des patients. Baccarani et coll. ont récemment montré que l'aspect ultrastructural et immunohistochimique de ces lésions cutanées était strictement identique à celui du PXE [33]. A notre connaissance le génotypage de ces sujets thalassémiques n'a pas été réalisé, mais il est peu probable qu'ils soient porteurs de mutations PXE. Il n'y a donc pas d'explications satisfaisantes à la survenue de ces lésions de pseudo-PXE chez eux, sauf à imaginer une modification acquise de l'activité de ABCC6.

Vieillessement cutané

Des papules cervicales blanchâtres ou jaunâtres acquises et ressemblant à celles du PXE sont observées sur le cou de certains sujets âgés. Elles ont été décrites sous les noms de « papulose fibreuse blanche du cou » et d'« élastolyse du derme papillaire ». Histologiquement, il existe en proportions variables une fibrose et une élastolyse des dermes papillaire et réticulaire haut. Ces deux entités n'en font probablement qu'une [34, 35]. Elles doivent être différenciées de l'« élastose dermique focale tardive » qui se manifeste par des papules jaunes dans les grands plis, sur le cou et l'abdomen de sujets âgés [36, 37]. Dans ce dernier cas, il existe histologiquement une accumulation dans le derme de fibres élastiques d'aspect normal. Toutes ces lésions témoignent vraisemblablement du vieillissement chronologique cutané. Un PXE est facilement éliminé sur l'absence de fibres élastiques fragmentées et calcifiées.

AFFECTIONS ÉVOQUANT HISTOLOGIQUEMENT UN PXE

Outre le PXE péri-ombilical et la thalassémie bêta des lésions histologiques de PXE peuvent être observées dans quelques cas de *calciophylaxie* [38].

Conclusion

La découverte du gène responsable du PXE bouleversera sans doute à moyen terme la prise en charge des patients (actuellement non standardisée). La mise en place de consultations spécialisées et multidisciplinaires est souhaitable afin de faire bénéficier ces patients des innovations diagnostiques et thérapeutiques à venir.

Addendum

Une association de malades atteints de PXE a été créée en 1999 en France. Sa présidente, Mme Karine Unger, peut être contactée par e-mail : contact@pxefrance.org. L'association dispose d'un site web : [http : //www.pxefrance.org](http://www.pxefrance.org).

Références

1. [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/)
2. Uitto J, Boyd CD, Lebowitz MG, Moshell AN, Rosenbloom J, Terry S. International centennial meeting on pseudoxanthoma elasticum : progress in PXE research. *J Invest Dermatol* 1998; 110:840-2.
3. Ringpfeil F, Lebowitz MG, Christiano AM, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum : mutations in the MRP6 gene encoding a transmembrane ATP-binding cassette (ABC) transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6001-6.
4. Le Saux O, Urban Z, Tschuch C, Csiszar K, Bachelli B, Quaglino D et al. Mutations in an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000;25:223-7.
5. Bergen ABB, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H et al. Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000;25:228-31.
6. Struk B, Cai L, Zäch S, Chung WJJ, Lumsden A, Stumm M et al. Mutations of the gene encoding the transmembrane transporter protein ABC-C6 cause pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Med* 2000;78:282-6.
7. Germain DP, Perdu J, Remones V, Jeunemaitre X. Homozygosity for the R1268Q mutation in MRP6, the pseudoxanthoma elasticum gene, is not disease-causing. *Biochem Biophys Res Com* 2000;274:297-301.
8. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. The multidrug resistance protein family. *Biochim Biophys Acta* 1999;1461:347-57.

9. Kool M, Van der Linden M, De Haas M, Baas F, Borst P. Expression of human *MRP6*, a homologue of the multidrug resistance protein gene *MRP1*, in tissues and cancer cells. *Cancer Res* 1999;59:175-82.
10. Pasquali-Ronchetti I, Volpin D, Baccharani-Contri M, Castellani I, Peserico A. Pseudoxanthoma elasticum : biochemical and ultrastructural studies. *Dermatologica* 1981;163:307-25.
11. Pasquali-Ronchetti I, Baccharani-Contri M, Pincelli M, Bertazzoni GM. Effect of selective enzymatic digestions on skin biopsies from pseudoxanthoma elasticum : an ultrastructural study. *Arch Dermatol Res* 1986;278:386-92.
12. Walker ER, Frederickson RG, Mayes MD. The mineralization of elastic fibers and alterations of extracellular matrix in pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol* 1989;125:70-6.
13. Baccharani-Contri M, Vincenzi D, Cicchetti F, Mori G, Pasquali-Ronchetti I. Immunohistochemical identification of abnormal constituents in the dermis of pseudoxanthoma elasticum patients. *Eur J Histochem* 1994;38:111-23.
14. Baccharani-Contri M, Boraldi F, Taparelli F, De Paepe A, Pasquali-Ronchetti I. Matrix proteins with high affinity for calcium ions are associated with mineralization within the elastic fibers of pseudoxanthoma elasticum dermis. *Am J Pathol* 1996;148:569-77.
15. Struk B, Neldner KH, Rao VS, St Jean P, Lindpaintner K. Mapping of both autosomal recessive and dominant variants of pseudoxanthoma elasticum to chromosome 16p13.1. *Hum Molec Genet* 1997;6:1823-8.
16. van Soest S, Swart J, Tijmes N, Sandkuijl LA, Rommers J, Bergen AB. A locus for autosomal recessive pseudoxanthoma elasticum, with penetrance of vascular symptoms in carriers, maps to chromosome 16p13.1. *Genome Res* 1997;7:830-4.
17. Le Saux O, Urban Z, Goring HH, Csiszar K, Pope FM, Richards A et al. Pseudoxanthoma elasticum maps to an 820 kb region of the p13.1 region of chromosome 16. *Genomics* 1999;61:1-10.
18. Cai L, Struk B, Adams MD, Ji W, Haaf T, Kang HL et al. A 500-kb region on chromosome 16p13-1 contains the pseudoxanthoma elasticum locus : high resolution mapping and genomic structure. *J Mol Med* 2000;78:36-46.
19. Bachelli B, Quaglino D, Gheduzzi D, Taparelli F, Boraldi F, Trolli B et al. Identification of heterozygote carriers in families with a recessive form of pseudoxanthoma elasticum. *Mod Pathol* 1999;12:1112-23.
20. Lebwohl M, Schwartz E, Lemlich G, Lovelace O, Shaikh-Bahai F, Fleischmajer R. Abnormalities of connective tissue components in lesional and non-lesional tissue of patients with pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol Res* 1993;285:121-6.
21. Hausser I, Anton-Lamprecht I. Early preclinical diagnosis of dominant pseudoxanthoma elasticum by specific ultrastructural changes of dermal elastic and collagen tissue in a family at risk. *Hum Genet* 1991;87:693-700.
22. Quaglino D, Boraldi F, Barbieri D, Croce A, Tiozzo R, Pasquali-Ronchetti I. Abnormal phenotype of in vitro dermal fibroblasts from patients with pseudoxanthoma elasticum. *Biochim Biophys Acta* 2000;1501:51-62.
23. Lebwohl M, Phelps RG, Yannuzzi L, Chang S, Schwartz I, Fuchs W. Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum by scar biopsy in patients without characteristic skin lesions. *N Engl J Med* 1987;317:347-50.
24. Lebwohl M, Halperin J, Phelps RG. Occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;329:1237-9.
25. Hicks J, Carpenter CL Jr, Reed RJ. Periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol* 1979;115:300-3.
26. Sapadin AN, Lebwohl MG, Tetch SA, Phelps RG, Di Costanzo D, Cohen SR. Periumbilical pseudoxanthoma elasticum associated with chronic renal failure and angioid streaks-apparent regression with hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:338-44.
27. Loche F, Raynal H, Bazex J. Acne-like eruption induced by pseudoxanthoma elasticum : effectiveness of liquid nitrogen cryotherapy. *Eur J Dermatol* 1998;8:63-5.
28. Li TH, Tseng CR, Hsiao GH, Chiu HC. An unusual cutaneous manifestation of pseudoxanthoma elasticum mimicking reticulate pigmentary disorders. *Br J Dermatol* 1996;134:1157-9.
29. Light N, Meyrick Thomas RH, Stephens A, Kirby JD, Fryer PR, Avery NC. Collagen and elastic changes in D-penicillamine-induced pseudoxanthoma elasticum-like skin. *Br J Dermatol* 1986;114:381-8.
30. Dalziel KL, Burge SM, Frith PA, Ryan TJ, Mowat A. Elastic fibre damage induced by low-dose D-penicillamine. *Br J Dermatol* 1990;123:305-12.
31. Bologna JL, Braverman I. Pseudoxanthoma elasticum-like skin changes induced by penicillamine. *Dermatology* 1992;184:12-8.
32. Aessopos A, Savvides P, Stamatelos G, Rombos I, Tassiopoulos T, Karagiorga M et al. Pseudoxanthoma elasticum-like skin lesions and angioid streaks in beta-thalassemia. *Am J Hematol* 1992;41:159-64.
33. Baccharani-Contri M, Bacchelli B, Quaglino D, Taparelli F, Carnevali E, Francomano MA et al. Characterization of pseudoxanthoma elasticum-like lesions in the skin of patients with beta-thalassemia. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:33-9.
34. Rongioletti F, Rebora A. Fibroelastolytic patterns of intrinsic skin aging : pseudoxanthoma elasticum-like papillary dermal elastolysis and white fibrous papulosis of the neck. *Dermatology* 1995;191:19-24.
35. Balus L, Amantea A, Donati P, Fazio M, Giuliano MC, Bellocchi M. Fibroelastolytic papulosis of the neck : a report of 20 cases. *Br J Dermatol* 1997;137:461-6.
36. Tajima S, Shimizu K, Izumi T, Kurihara S, Harada T. Late-onset focal dermal elastosis : clinical and biological features. *Br J Dermatol* 1995;133:303-5.
37. Limas C. Late onset focal dermal elastosis : a distinct clinicopathologic entity ? *Am J Dermatopathol* 1999;21:381-3.
38. Nikko AP, Dunningan H, Cockerell CJ. Calciphylaxis with histologic changes of pseudoxanthoma elasticum. *Am J Dermatopathol* 1996;18:396-9.

Erratum

Dans le cas iconographique « Pseudo-xanthome élastique » (Ann Dermatol 2001;128:798), il faut lire que la transmission est le plus souvent **autosomique récessive** et non autosomique dominante.